

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 921**

51 Int. Cl.:
C07D 239/48 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 251/48 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05756693 .7**
96 Fecha de presentación: **23.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1761505**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.03.2007**

54

Título: **DERIVADOS DE PIRIMIDINA UREA COMO INHIBIDORES DE QUINASA.**

30

Prioridad:
24.06.2004 US 582425 P
16.06.2005 GB 0512324

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.01.2012

73

Titular/es:
NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH y
IRM LLC

72

Inventor/es:
DING, Qiang;
GRAY, Nathanael, Schiander;
LI, Bing;
LIU, Yi;
SIM, Taebo;
UNO, Tetsuo;
ZHANG, Guobao;
PISSOT SOLDERMANN, Carole;
BREITENSTEIN, Werner;
BOLD, Guido;
CARAVATTI, Giorgio;
FURET, Pascal;
GUAGNANO, Vito;
LANG, Marc;
MANLEY, Paul, W.;
SCHOEPFER, Joseph y
SPANKA, Carsten

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.01.2012

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 371 921 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 pirimidina urea como inhibidores de quinasa

Campo de la Invención

5 La invención se relaciona con compuestos, formulaciones métodos y usos novedosos. Más particularmente se relaciona con compuestos, que pueden ser descritos como heteroaril aril ureas, útiles para el tratamiento de enfermedades dependientes de la proteína quinasa o para la manufactura de composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de dichas enfermedades. La invención se relaciona adicionalmente con métodos de uso de tales compuestos en el tratamiento de dichas enfermedades, preparaciones farmacéuticas que comprenden heteroaril aril ureas y procesos para la manufactura de heteroaril aril ureas. La invención se relaciona con otros asuntos como se divulga más abajo.

Antecedentes

15 Las proteína quinasas (PK) son enzimas que catalizan la fosforilación de residuos específicos de serina, treonina y quiosina en proteínas celulares. Estas modificaciones postraslacionales de proteínas sustrato actúan como conmutadores moleculares que regulan la proliferación, activación y/o diferenciación celular. Una actividad aberrante o excesiva de PK se ha observado en muchos estados de enfermedad que incluyen trastornos proliferativos benignos y malignos. En muchos casos, ha sido posible tratar enfermedades in vitro y en muchos casos in vivo, tales como trastornos proliferativos, haciendo uso de los inhibidores de PK.

20 Las quinasas se dividen principalmente en dos grupos, las específicas para fosforilación de serina y treonina, y las específicas para la fosforilación de tirosina. Algunas quinasas, denominadas como quinasas de "especificidad doble", son capaces de fosforilar residuos de tirosina así como de serina/treonina.

25 Las proteínas quinasas también pueden caracterizarse por su localización dentro de la célula. Algunas quinasas son proteínas receptoras transmembrana capaces de enlazar ligandos externos a la membrana celular. El enlazamiento de ligandos altera la actividad catalítica del receptor de la proteína quinasa. Otras son proteínas no receptoras que carecen de un dominio transmembrana y aún otras son ectoquinasas que tienen un dominio catalítico sobre la porción extracelular (ecto) de una proteína transmembrana o que son secretadas como proteínas extracelulares solubles.

Muchas quinasas están involucradas en las cascadas reguladoras donde sus sustratos pueden incluir otras quinasas cuyas actividades se regulan por su estado de fosforilación. Así, la actividad de un efector corriente abajo es modulada por la fosforilación resultante de la activación de la ruta.

30 Los receptores de proteína tirosina quinasas (RPTK) son una subclase de receptores de barrido transmembrana relacionados con la actividad intrínseca de la tirosina quinasa estimulable por ligandos. La actividad de los RPTK se controla de manera ajustada. Cuando sufren mutaciones o se alteran estructuralmente, los RPTK pueden convertirse en potentes oncoproteínas, produciendo transformación celular. En principio, para todos los RPTK involucrados en el cáncer, la desregulación oncogénica proviene del alivio o perturbación de uno o varios de los mecanismos de autocontrol que aseguran la represión normal de los dominios catalíticos. Más de la mitad de los RPTK conocidos han sido encontrados repetidamente en sus formas bien sea mutadas o sobreexpresadas asociadas con enfermedades malignas en humanos (incluyendo casos esporádicos); Blume-Jensen et al., Nature 411:355-365 (2001).

40 La sobre expresión de los RPTK lleva a la activación constitutiva de la quinasa incrementando la concentración de los dímeros. Ejemplos son Neu/ErbB2 y el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que se amplifican frecuentemente en los carcinomas de seno y pulmón y los factores de crecimiento de fibroblastos (FGFR) asociados con trastornos de esqueleto y proliferativos (Blume-Jensen et al., 2001).

45 La angiogénesis es el mecanismo mediante el cual se forman nuevos capilares a partir de vasos existentes. Cuando se requiere, el sistema vascular tiene el potencial de generar nuevas redes capilares con el fin de mantener el funcionamiento apropiado de tejidos y órganos. En el adulto, sin embargo, la angiogénesis está bastante limitada, presentándose solamente en el proceso de curación de heridas y neovascularización del endometrio durante la menstruación. Véase Merenmies et al., Cell Growth & Differentiation, 8, 3-10 (1997). Por otro lado, la angiogénesis no deseada es una evidencia de varias enfermedades, tales como retinopatías, soriasis, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad (AMD) y cáncer (tumores sólidos). Folkman, Nature Med., 1, 27-31 (1995) Las proteína quinasas que han demostrado estar involucradas en el proceso angiogénico incluyen tres miembros de la familia del receptor de tirosina quinasa del factor de crecimiento: VEGF-R2 (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular dos, también conocido como KDR (receptor del dominio inserto de quinasa) y como FLK-1; FGF-R (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos); y TEK (también conocido como Tie-2).

El TEK (también conocido como Tie-2) es un receptor de tirosina quinasa expresado solamente en células endoteliales que ha demostrado jugar un papel en la angiogénesis. El enlazamiento del factor angiopoyetina-1 da como resultado una autofosforilación del dominio de quinasa de TEK y da como resultado un proceso de transducción de señal que parece mediar en la interacción de las células endoteliales con células de soporte periendoeliales, facilitando por lo tanto la maduración de vasos sanguíneos recién formados. El factor angiopoyetina-2 por otro lado, parece antagonizar la acción de la angiopoyetina-1 en TEK e interrumpe la angiogénesis. Maisonpierre et al., *Science*, 277, 55-60 (1997).

La administración de Ad-ExTek, un dominio extracelular adenoviral soluble expresado de Tie-2, inhibe la metástasis de tumores cuando se administran en el momento de la extirpación quirúrgica de tumores primarios en un modelo de ratón clínicamente relevante de metástasis de tumor (Lin et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 95, 8829-8834 (1998). La inhibición de la función del Tie-2 por parte del ExTek puede ser una consecuencia del secuestro del ligando angiopoyetina y/o heterodimerización del receptor de Tie-2 nativo. Este estudio demuestra que la interrupción de la ruta de señalización del Tie-2, primero, puede ser bien tolerada en organismos saludables, y, segundo puede proveer un beneficio terapéutico.

El Philadelphia Chromosome es una evidencia para leucemia mielogénica crónica (CML) y porta un gen híbrido que contiene exones con terminal N del gen bcr y la parte terminal C principal (exones 2-11) del gen c-abl. El producto genético es una proteína de 210 KD (p 210 Bcr-Abl). La parte Abl de la proteína Bcr-Abl contiene la Abl-tirosina quinasa que es regulada estrictamente en el c-abl tipo silvestre, pero activada constitutivamente en la proteína de fusión de Bcr-Abl. Esta tirosina quinasa desregulada interactúa con rutas de señalización celular múltiples llevando la transformación y proliferación desregulada de las células (Lugo et al., *Science* 247, 1079 [1990]).

Las formas mutantes de la proteína Bcr-Abl también han sido identificadas. Una revisión detallada de las formas mutantes de Bcr-Abl ha sido publicada (Cowan-Jones et al, *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2004, 4 285-299).

El EphB4 (también denominado HTK) y su ligando, ephrinB2 (HTKL) tienen papeles críticos en el establecimiento y determinación de las redes vasculares. Sobre el epitelio venoso, el EphB4 se expresa específicamente, mientras que durante las etapas primarias del desarrollo vascular, el ephrinB2 se expresa específica y recíprocamente en las células endoteliales arteriales. Los genes disfuncionales llevan a la letalidad embrionaria en ratones, y los embriones muestran idénticos defectos en la formación de conexiones capilares en el caso de ephrinB2 y EphB4 defectuosos. Ambos se expresan en el primer sitio de hematopoyesis y de desarrollo vascular durante la embriogénesis. Se establece un papel esencial para un desarrollo apropiado hematopoyético, endotelial, hemangioblástico y del mesodermo primitivo. La deficiencia de EphB4 da como resultado una alteración en la diferenciación mesodérmica proveniente de las células madre embrionarias. La expresión ectópica del EphB4 en tejidos mamarios da como resultado una arquitectura de desordenada, función tisular anormal y una predisposición a la malignidad (véase, por ejemplo, N. Munarini et al., *J. Cell. Sci.* 115, 25-37 (2002)). A partir de estos y otros datos se ha concluido que una expresión inadecuada de EphB4 puede estar involucrada en la formación de enfermedades malignas y así que la inhibición de EphB4 puede esperarse como una herramienta para combatir malignidades, por ejemplo, cáncer y similares.

El c-Src (también conocido como p60 c-Src) es una tirosina quinasa citosólica sin receptor. El c-Src está involucrado en la transducción de señales mitogénicas a partir de un cierto número de factores de crecimiento polipeptídicos tales como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). El c-Src se sobreexpresa en cánceres mamarios, cánceres pancreáticos, neuroblastomas y otros. Se ha identificado el c-Src mutante en cáncer de colon humano. El c-Src fosforila un cierto número de proteínas que están involucradas en la conversión reguladora entre la matriz extracelular y el citoesqueleto de actinas citoplasmático. La modulación de la actividad del c-Src puede tener implicaciones en enfermedades relacionadas con la proliferación, diferenciación y muerte celular. Véase Bjorge, J. D., et. al. (2000) *Oncogene* 19(49):5620-5635; Halpern, M. S., et. al. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93(2), 824-7; Belsches, A. P., et. al. (1997) *Frontiers in Bioscience [Electronic Publication]* 2:D501-D518; Zhan, X., et. al (2001) *Chemical Reviews* 101:2477-2496; Haskell, M. D., et. al. (2001) *Chemical Reviews* 101:2425-2440.

El receptor de tirosina quinasa (FLT3) tirosina quinasa similar a fms se reconoce ahora como un mediador crítico en la patogénesis de leucemias mieloides y algunas linfoides. La activación de FLT3 sobre las células leucémicas por parte del ligando de FLT3 lleva a la dimerización del receptor y a la transducción de señales en rutas que promueven el crecimiento celular e inhiben la apoptosis (*Blood*, Vol. 98, No. 3, pp.885-887 (2001)).

El uso de los inhibidores de tirosina quinasa en la terapia de AML está impedido por la adquisición de mutaciones en el dominio catalítico de la quinasa, y en el caso de BCR-ABL, estas mutaciones confieren resistencia al imatinib.

El FLT3 se expresa ampliamente en AML y en algunos casos de leucemia linfocítica aguda. Las mutaciones por activación en FLT3 confieren un pobre riesgo en pacientes con AML. Así, el FLT3 es un objetivo prometedor para la intervención terapéutica.

La tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) se expresa en un cierto número de tumores tales como cáncer de células pequeñas de pulmón, cáncer de próstata y glioblastomas así como en compartimientos estromales y vasculares de muchos tumores. La expresión tanto de PDGF como de los receptores de PDGF (PDGFR) se ha observado en cáncer pancreático (Ebert M et al., *Int J Cancer*, 62:529-535 (1995)).

Factor de Crecimiento de Fibroblastos

El crecimiento normal, así como la reparación y remodelación de tejidos, requieren un control específico y delicado de factores de crecimiento de activación y sus receptores. Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) constituyen una familia de más de veinte polipéptidos relacionados estructuralmente que se regulan por vía de desarrollo y se expresan en una amplia variedad de tejidos. Los FGF estimulan la proliferación, migración y diferenciación celular y juegan un papel principal en el desarrollo del esqueleto y los miembros, curación de heridas, reparación de tejidos, hematopoyesis, angiogénesis y tumorigénesis (revisado Ornitz, *Novartis Found Svm* 232: 63-76; discusión 76-80, 272-82 (2001)).

La acción biológica de FGF es mediada por receptores específicos de la superficie celular que pertenecen a la familia de RPTK de las proteína quinasa. Estas proteínas consisten de un dominio de enlazamiento de ligando extracelular, un dominio transmembrana individual y un dominio de tirosina quinasa intracelular que sufre fosforilación por enlazamiento de FGF. Se han identificado hasta la fecha cuatro FGFR: es FGFR1 (también llamado Flg, gen similar a *fms*, *flt- 2*, *bFGFR*, *N-bFGFR* or *Cek1*), FGFR2 (también denominado *Bek*-quinasa bacteriana Expresada -, *KGFR*, *Ksam*, *Ksam1* y *Cek3*), FGFR3 (también denominado *Cek2*) y FGFR4. Todos los FGFR maduros comparten una estructura común que contiene un péptido de señal terminal amino, tres dominios similares a inmunoglobulina extracelulares (dominio *ig I*, dominio *ig II*, dominio *ig III*), con una región ácida entre los dominios *ig* (el dominio de la "caja ácida", un dominio transmembrana y dominios de quinasa intracelulares (Ullrich y Schlessinger, *Cell* 61: 203, 1990; Johnson y Williams (1992) *Adv. Cancer Res.* 60: 1-41). Las isoformas distintivas de FGFR tienen diferentes afinidades de enlazamiento para los diferentes ligandos de FGF, así el FGF8 (factor de crecimiento inducido por andrógenos) y FGF9 (factor de activación glial), parece tener una selectividad incrementada por FGFR3 (Chellaiah et al. *J Biol. Chem* 1994 ; 269: 11620).

Otra clase principal de sitios de enlazamiento en la superficie celular incluyen sitios de enlazamiento para heparan sulfatoproteoglicanos (HSPG) que se requieren para una interacción con alta afinidad y activación de todos los miembros de la familia FGF. La expresión específica en tejidos de las variantes estructurales del heparan sulfato confieren especificidad ligando-receptor y actividad de FGF.

Enfermedades Relacionadas con FGFR

Recientes descubrimientos muestran que un creciente número de anomalías en el esqueleto, incluyendo acondroplasia, la forma más común de enanismo humano, provienen de mutaciones en FGFRs.

Mutaciones en puntos específicos en diferentes dominios de FGFR3 están asociados con trastornos del esqueleto humano autosómicos dominantes incluyendo hipocondroplasia, acondroplasia severa y retardo en el desarrollo y *acanthosis nigricans* (SADDAN) y displasia tanatofórica (TD) (Cappellen et al., *Nature Genetics*, 23: 18-20 (1999); Webster et al., *Trends Genetics* 13 (5): 178-182 (1997); Tavormina et al., *Am. J. Hum. Genet.*, 64: 722-731 (1999)). Las mutaciones de FGFR3 también han sido descritas en dos fenotipos de craneosinostosis: la craneosinostosis de corona de Muenke (Bellus et al., *Nature Genetics*, 14: 174-176 (1996); Muenke et al., *Am. J. Hum. Genet.*, 60 : 555-564 (1997)) y el síndrome de Crouzon con *acanthosis nigricans* (Meyers et al., *Nature Genetics*, 11 : 462-464 (1995)), El síndrome de Crouzon está asociado con mutaciones puntuales específicas en FGFR2 y con formas tanto familiares como esporádicas del síndrome de Pfeiffer que están asociadas con mutaciones en FGFR1 y FGFR2 (Galvin et al., *PNAS USA*, 93: 7894-7899 (1996); Schell et al., *Hum Mol Gen*, 4: 323-328 (1995)). Las mutaciones en FGFR dan como resultado la activación constitutiva de los receptores mutados e incrementan la actividad del receptor de proteína tirosina quinasa, haciendo que las células y los tejidos sean incapaces de diferenciarse.

Específicamente, la mutación de acondroplasia da como resultado una estabilidad potenciada del receptor mutado, disociando la activación del receptor de la subregulación, llevando a una maduración restringida de los condrocitos y a una inhibición en el crecimiento óseo (revisado en Vajo et al., *Endocrine Reviews*, 21(1) : 23-39 (2000)).

Hay una evidencia acumulada en cuanto a FGFR3 que activa mutaciones en diversos tipos de cáncer.

El FGFR3 constitutivamente activado en dos cánceres epiteliales comunes, vejiga y cervix así como en mieloma múltiple, es la primera evidencia de un papel oncogénico para el FGFR3 en carcinomas. Además, un estudio muy reciente reporta la presencia de mutaciones activadoras de FGFR3 en una gran proporción de tumores de piel benignos (Logie et al., *Hum Mol Genet* 2005). El FGFR3 parece ser actualmente el oncógeno mutado que aparece con mayor frecuencia en el cáncer de vejiga cuando está mutado en casi 50% de los casos de cáncer de vejiga

5 totales y en aproximadamente 70% de los casos que tienen tumores de vejiga superficiales (Cappellen, et al., Nature Genetics 1999, 23:19-20; van Rhijn, et al., Cancer Research 2001, 61: 1265-1268; Billerey, et al, Am. J. Pathol. 2001, 158:1955-1959, WO 2004/085676). La sobreexpresión aberrante de FGFR3 como consecuencia de la translocación cromosómica t(4, 14) se reporta en 10-25% de los casos de mieloma múltiple (Chesi et al., Nature Genetics 1997, 16: 260-264; Richelda et al., Blood 1997, 90 :4061-4070; Sibley et al., BJH 2002, 118: 514-520; Santra et al., Blood 2003, 101: 2374-2476). Las mutaciones activadoras de FGFR3 se ven en 5-10% de los mielomas múltiples con t(4, 14) y están asociadas con la progresión del tumor (Chesi et al., Nature Genetics 1997, 16: 260-264; Chesi et al., Blood, 97 (3): 729-736 (2001); Intini, et al, BJH 2001, 114: 362-364).

10 En este contexto, las consecuencias de la señalización de FGFR3 parecen ser específicas del tipo de célula. En los condrocitos, la hiperactivación de FGFR3 da como resultado una inhibición en el crecimiento (revisado en Omitz 2001), mientras que en la célula de mieloma contribuye a la progresión del tumor.

15 Se ha encontrado que la inhibición de la actividad de FGFR3 representa un medio para tratar enfermedades inflamatorias o autoinmunes mediadas por células T, como por ejemplo en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunes mediadas por células T que incluyen pero no limitan a artritis reumatoide (RA), artritis de colágeno II, esclerosis múltiple (MS), lupus sistémico eritematoso (SLE), psoriasis, diabetes de aparición juvenil, enfermedad de Sjogren, enfermedad de la tiroides, sarcoidosis, uveítis autoinmune, enfermedad inflamatoria del intestino (colitis de Crohn ulcerativa), enfermedad celíaca y myasthenia gravis. Véase WO 2004/110487.

Los Trastornos resultantes de la mutaciones en FGFR3 se describen también en WO 03/023004 y WO 02/102972.

20 La amplificación del gen y/o expresión de FGFR1, FGFR2 y FGFR4 ha estado implicada en el cáncer de seno (Penault-Llorca et al., Int J Cancer 1995; Theillet et al., Genes Chrom. Cancer 1993; Adnane et al., Oncogene 1991; Jaakola et al., Int J Cancer 1993; Yamada et al., Neuro Res 2002). Overexpression of FGFR1 y FGFR4 es también asociated con pancreatic adenocarcinomas y astrocytomas (Kobrin et al., Cancer Research 1993; Yamanaka et al., Cancer Research 1993; Shah et al., Oncogene 2002; Yamaguchi et al., PNAS 1994; Yamada et al., Neuro Res 2002). También el cáncer de próstata ha sido relacionado con la sobreexpresión de FGFR1 (Giri et al., Clin Cancer Res 1999).

25 Hay una necesidad no satisfecha por moléculas altamente selectivas capaces de bloquear la actividad del receptor de proteína tirosina quinasa de bloqueo aberrante constitutivo, en particular la actividad de FGFR, apuntando por lo tanto a las manifestaciones clínicas asociadas con las mutaciones antes citadas, y modulando diversas funciones biológicas.

30 A la vista del gran número de inhibidores de la proteína quinasa y la multitud de enfermedades proliferativas y otras relacionadas con PK, hay una necesidad permanente para proveer clases novedosas de compuestos que sean útiles como inhibidores de PK y así en el tratamiento de estas enfermedades relacionadas con la proteína tirosina quinasa (PTK). Lo que se requiere son nuevas clases de compuestos inhibidores de PK farmacéuticamente ventajosos.

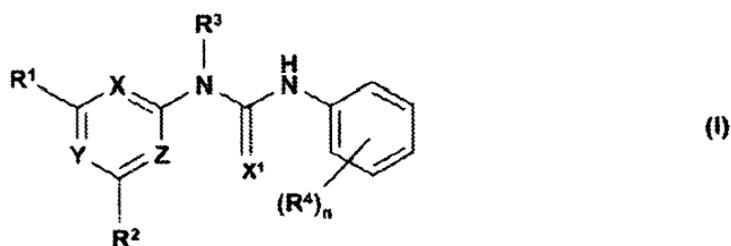
35 Familia del factor de crecimiento epidérmico y enfermedades relacionadas

40 El receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGF-R) y la ErbB-2 quinasa son receptores de la proteína tirosina quinasa, los cuales junto con sus miembros de familia ErbB-3 y ErbB-4, juegan un papel clave en la transmisión de señales en un gran número de células de mamíferos, incluyendo células humanas, especialmente células epiteliales, células del sistema inmune y células del sistema nervioso central y periférico. Por ejemplo, en diversos tipos de células, la activación inducida por EGF de la proteína tirosina quinasa asociada con el receptor es un prerrequisito para la división celular y por lo tanto para la proliferación de la población celular. De forma más importante, la sobreexpresión de EGF-R (HER-1) y/o ErbB-2 (HER-2) ha sido observada en fracciones sustanciales de muchos tumores humanos. El EGF-R, por ejemplo, se encontró sobreexpresado en cánceres de células pulmonares no pequeñas, carcinoma escamoso (cabeza y cuello), seno, gástrico, ovárico, de colon y de próstata, así como en gliomas. El ErbB-2 se encontró sobreexpresado en cáncer de carcinoma escamoso (cabeza y cuello), seno, gástrico y ovárico, así como en gliomas.

45 La citación de cualquier documento aquí no pretende ser una admisión de que tal documento sea una técnica anterior pertinente, o material considerado frente a la patentabilidad de cualquier reivindicación de la presente solicitud. Cualquier afirmación en cuanto a contenido o fecha de cualquier documento basados en la información disponible para el solicitante en el momento de presentar no constituye una admisión en cuanto a la corrección de tal afirmación.

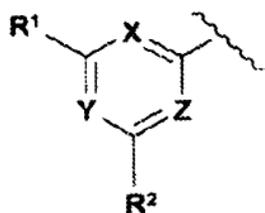
Resumen de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):

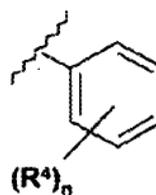


donde

los siguientes fragmentos son referidos de aquí en adelante como “anillo de la izquierda” y “anillo de la derecha”, respectivamente



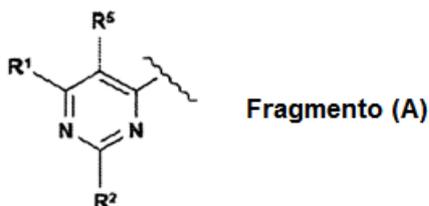
anillo de la izquierda



anillo de la derecha

5

X es C-R⁹, y Y y Z son ambos N, por lo cual el anillo de la izquierda tiene la estructura del Fragmento (A):



10 n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

X1 es oxígeno,

donde R¹ es de la fórmula R²-NR^a- donde R^a es hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo o hidrocarbilo, donde hidrocarbilo tiene de 1 a 15 átomos de carbono, es interrumpido opcionalmente por un enlace -O- o -NH- y es no sustituido o es sustituido por hidroxilo, halo, amino o mono- o di-(C1-C4)alquilamino, alcanoilo que tiene 4 átomos en cadena, trifluorometilo, ciano, azo o nitro;

15

and R² se selecciona de

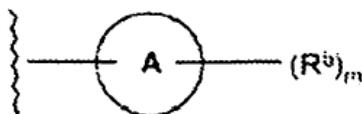
(i) alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono,

(ii) alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono sustituido por uno o más halógenos y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo inferior, aciloxi inferior, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro, grupos hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo y ciano que están a su vez opcionalmente sustituidos sobre al menos un heteroátomo por uno o, cuando sea posible, más grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono,

20

(iii) un grupo de la fórmula

donde:



el anillo A representa un anillo carbocíclico o heterocíclico de 6 miembros;

m es 0, 1 o 2;

- 5 el o cada R^b se selecciona independientemente de -L²-NR^cR^d; -L²-RING donde RING es un anillo mono o bicíclico sustituido como se define más abajo; halógeno, hidroxilo protegido; amino; amidino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; acilo que tiene 4 átomos en cadena; aciloxi que tiene 4 átomos en cadena; carboxi; sulfo; sulfamoilo; carbamoilo; ciano; azo; o nitro; y alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más halógenos y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo que tiene 4 átomos en cadena, aciloxi que tiene 4 átomos en cadena, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro; todos los cuales grupos hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo que tiene 4 átomos en cadena, aciloxi que tiene 4 átomos en cadena, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro; grupos hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo que tiene 4 átomos en cadena, aciloxi que tiene 4 átomos en cadena, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro; estando todos los antedichos grupos hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo y ciano que están a su vez opcionalmente sustituidos sobre al menos un heteroátomo por uno o más grupos alifáticos C1-C7, donde L2 es un enlace directo; un enlace seleccionado de -O-; -S-; -C(O)-; -OC(O)-; -NR^aC(O)-; -C(O)-NR^a-; -OC(O)-NR^a-; ciclopropilo y -NR^a-; o es un grupo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono opcionalmente interrumpido y/o terminado en un extremo sencillo o en ambos extremos por un dicho enlace;

- 20 y donde R^c y R^d son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, y alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, por un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo que tiene 4 átomos en cadena, aciloxi que tiene 4 átomos en cadena, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro, grupos hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo y ciano que están a su vez opcionalmente sustituidos sobre al menos un heteroátomo por uno o más grupos alifáticos C1-C7,

o R^c y R^d junto con su nitrógeno adjunto forman un anillo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente como se describe más adelante.

- 30 estando sustituidos dichos anillos opcionalmente sustituidos independientemente uno de otro por 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de halógeno; hidroxilo; hidroxilo protegido; amino; amidino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; acilo que tiene 4 átomos en cadena; aciloxi que tiene 4 átomos en cadena; carboxi; sulfo; sulfamoilo; carbamoilo; ciano; azo; nitro; C₁-C₇ alifático opcionalmente sustituido por uno o más halógenos y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo que tiene 4 átomos en cadena, aciloxi que tiene 4 átomos en cadena, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro; estando todos los antedichos grupos hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoilo y carbamoilo sustituidos a su vez sobre al menos un heteroátomo por uno o, cuando sea posible, más grupos C1-C7 alifáticos;

- 40 R² es H, halo, alquilo, alquilo interrumpido por un enlace -O- o -NH- y/o enlazado al anillo de la izquierda por un dicho enlace, trifluorometilo, hidroxilo, amino, mono- o dialquilamino; cualquier unidad estructural alquilo (interrumpida o no) que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono;

R³ es H, un alquilo C1-C4 de cadena recta o ramificada o un alquilo C1-C4 de cadena recta o ramificada sustituido por un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros;

- 45 R⁴ se selecciona de hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi, alquilo, trifluorometilo y halo, donde alquilo y la parte alquilo del alcoxi es una cadena recta o ramificada y tiene 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono;

R⁵ es H, halo, alquilo, alquilo interrumpido por un enlace -O- o -NH- y/o enlazado al anillo de la izquierda por un dicho enlace, trifluorometilo, hidroxilo, amino, mono- o dialquilamino; cualquier unidad estructural alquilo (interrumpida o no) que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono,

5 o sales, hidratos, solvatos, ésteres, N-óxidos, derivados protegidos, estereoisómeros individuales y mezcla de estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Se ha encontrado ahora que los compuestos anteriores, que pueden describirse como pertenecientes a la clase de heteroaril aril urea, muestran inhibición de un cierto número de proteína tirosina quinasas.

10 Los compuestos de la invención se proporcionan para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad dependiente de la proteína quinasa en un animal de sangre caliente, por ejemplo un humano, que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal, éster, N-óxido o profármaco del mismo.

También se incluye el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal, éster, N-óxido o profármaco del mismo para la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad dependiente de proteína quinasa.

15 Como otro aspecto de la invención pueden mencionarse composiciones farmacéuticas orales que comprenden compuestos de la Fórmula I o sales, ésteres, N-óxidos o profármacos de los mismos. También debe mencionarse como un aspecto adicional formulaciones farmacéuticas intravenosas que comprenden compuestos de fórmula I o sales, ésteres, N-óxidos o profármacos de los mismos.

20 En realizaciones del método, uso y formulaciones antes mencionados, el compuesto está en la forma del compuesto de fórmula (I) como tal. En otras realizaciones, el compuesto está en la forma de una sal, éster, N-óxido o profármaco del mismo. Así, en ciertas realizaciones el compuesto está en la forma de una sal, mientras que en otras no lo está.

25 Los compuestos de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo de la misma), descritos más abajo en más detalle, muestran especialmente inhibición de las proteínas quinasas por ejemplo, las proteínas tirosina quinasas. Como ejemplos de quinasas inhibidas por los compuestos de la divulgación pueden mencionarse FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4. Otra quinasa inhibida es el receptor de tirosina quinasa VEGF-R. En particular el receptor de VEGF KDR (VEGF-R2). Los compuestos divulgados son apropiados para la inhibición de una o más de éstas y/o otras tirosina quinasas y/o para la inhibición de mutantes de estas enzimas. A la vista de estas actividades, los compuestos pueden ser usados para el tratamiento de enfermedades relacionadas con, especialmente, actividad aberrante o excesiva de tales tipos de quinasas, especialmente las mencionadas.

30 Los compuestos de la divulgación pueden existir en formas diferentes, tales como ácidos libres, bases libres, ésteres y otros profármacos, sales y tautómeros, por ejemplo, y la divulgación incluye todas las formas variantes de los compuestos.

35 El grado de protección incluye productos falsos o fraudulentos que contengan o pretendan contener un compuesto de la invención independientemente de si en efecto contienen tal compuesto y con independencia de si tal compuesto está contenido en una cantidad terapéuticamente efectiva. Se incluye dentro del alcance de la invención por lo tanto todos los paquetes que incluyen una descripción o instrucciones que indican que el paquete contiene una especie o formulación o composición farmacéutica de la invención y un producto que es o comprende, o pretende ser o comprender tal formulación, composición o especie.

40 A lo largo de la descripción y reivindicaciones de esta especificación, el singular abarca el plural a menos que el contexto requiera otra cosa. En particular, cuando se usa el artículo indefinido, la especificación debe entenderse como si contemplara la pluralidad también como la singularidad, a menos que el contexto requiera otra cosa.

Rasgos, enteros, características, compuestos, unidades estructurales químicas o grupos descritos en conjunción con un aspecto particular, realización, o ejemplo de la invención deben entenderse como aplicables a cualquier otro aspecto, realización o ejemplo descrito aquí a menos que sea incompatible con los mismos.

45 A lo largo de la descripción y reivindicaciones de esta especificación, las palabras "comprenden" y "contienen" y variaciones de las palabras, por ejemplo, "que comprende" y "comprende", significa "incluir pero no limitarse a", y no pretenden (y no lo hacen) excluir otras unidades estructurales, aditivos, componentes, enteros o etapas.

En la siguiente descripción y reivindicaciones se definen aspectos y realizaciones adicionales de la divulgación.

Descripción detallada

La presente invención se relaciona con compuestos de la Fórmula I tal como se describe más arriba y sales, ésteres, N-óxidos o profármacos de los mismos. En un aspecto, por lo tanto, la invención proporciona productos que son compuestos de la fórmula I y sales, ésteres, N-óxidos o profármacos de los mismos.

5 R^5 es H, halo, hidroxilo, amino, mono- o dialquilamino, alquilo (e.g. metil), alquilo interrumpido por un enlace -O- o -NH- y/o enlazado al anillo de la izquierda por un dicho enlace (e.g. para formar alcoxi, por ejemplo metoxi), trifluorometilo, hidroxilo, amino, mono- o dialquilamino; cualquier unidad estructural alquilo (interrumpida o no) tiene típicamente 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

10 En una clase de compuestos, R^5 es H o halo, particularmente H, F o Cl, por ejemplo es H o F. En una clase particular de compuestos, el o cada R^5 es H.

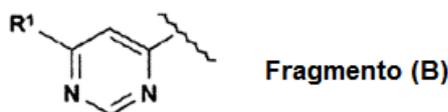
Sustituyente R^2

Considerando de nuevo el anillo de la izquierda sin restricción, R^2 puede ser cualquier unidad estructural descrita más arriba en relación con R^5 y desde luego R^2 y R^5 pueden ser iguales o diferentes.

15 R^2 y R^5 son independientemente H, halo, alquilo, alquilo interrumpido por un enlace -O- o -NH- y/o enlazado al anillo de la izquierda por un dicho enlace, trifluorometilo, hidroxilo, amino, mono- o dialquilamino; cualquier unidad estructural alquilo (interrumpida o no) tiene típicamente 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

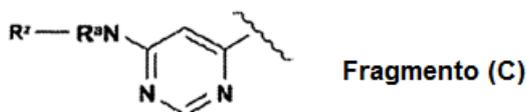
En una clase de compuestos, tanto R^2 como R^5 son independientemente H o halo, particularmente H, F o Cl, por ejemplo son H o F. En una clase particular de compuestos, R^2 y el o cada uno de los R^5 son H.

Se entenderá de la descripción anterior que una estructura izquierda y derecha particular es el fragmento (B):



Sustituyente R^1

Una estructura del anillo de la izquierda común se representa por el fragmento (C):

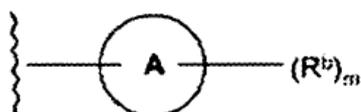


donde R^a es como se describió anteriormente y preferiblemente H, y R^2 es como se mencionó más arriba y como se describe adicionalmente más abajo.

R^1 es de la fórmula R^2-NR^a y R^2 se selecciona de las categorías (i), (ii) y (iii) anteriores. En una clase de compuestos, alquilo es, por ejemplo, un alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono; el alquilo lineal es más común, independientemente del número de átomos de carbono.

30 En una subclase de estos compuestos donde R^1 es de la fórmula R^2-NR^a , R^2 es alquilo, por ejemplo, alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono; siendo el alquilo lineal más común, independientemente del número de átomos de carbono.

Pasando ahora a aquellos compuestos en los cuales R^2 es un grupo de categoría (iii), esto es, es de la fórmula



el anillo A es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 6 miembros, particularmente fenilo, ciclohexilo o ciclohexenilo. De éstos, se prefiere fenilo. Otros residuos de ejemplo que forman el anillo A son piridilo y pirimidilo.

El entero m puede ser 0.

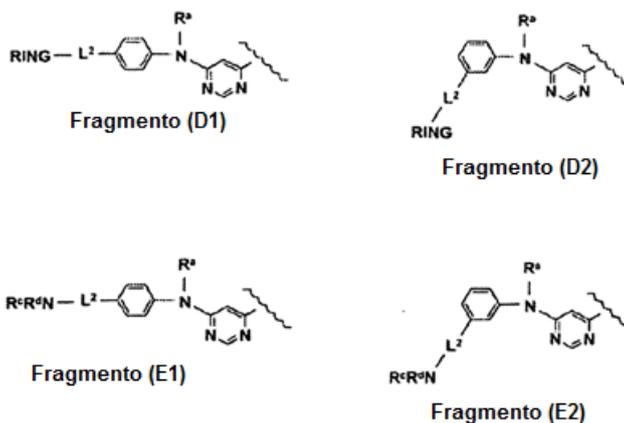
- 5 El entero m es frecuentemente 1. Cuando m es mayor de 1, todos los grupos R^b o todos los grupos R^b excepto uno son frecuentemente halógeno (principalmente F o Cl), metilo o trifluorometilo. También deben incluirse en este aspecto hidroxilo y amino. Frecuentemente, un grupo R^b sencillo se selecciona de $-L^2-NR^aR^d$ y L^2-RING y hay 0, 1 o 2 sustituyentes adicionales que no son $-L^2-L^2-NR^cR^d$ o $-L^2-RING$, pero son, por ejemplo, halógeno (principalmente F o Cl), alquilo inferior (por ejemplo metilo), alquilo inferior (por ejemplo, metoxi), hidroxilo, amino o trifluorometilo.

- 10 De acuerdo con lo anterior, la invención incluye compuestos en los cuales R^2 es, por ejemplo, un anillo carbocíclico de 6 miembros (principalmente fenilo) sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 halógenos, por ejemplo seleccionados de F, Cl y Br; típicamente tales anillos fenilo son mono o disustituídos, por ejemplo son sustituidos en 2- y/o 4- por F o sustituidos en 3- por Cl. En algunos casos de sustitución plural por halógeno, todos los halógenos son el mismo. Así, en una clase de compuestos R^2 es un anillo monocíclico, particularmente un anillo carbocíclico de 6 miembros (principalmente fenilo), sustituido únicamente por uno o más halógenos, particularmente seleccionados de F y Cl, algunas veces el o cada uno de los halógenos es F pero en algunos otros casos el o cada uno de los halógenos es Cl.

- 15 En otra clase de compuestos, R^2 es un anillo monocíclico, particularmente un anillo carbocíclico de 6 miembros (principalmente fenilo), sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, por ejemplo 1 ó 2 sustituyentes, seleccionados de alquilo, alcoxi, alcanilo, alcaniloxi, haloalquilo, amino, mono o dialquilamino, ciano, halógeno, hidroxilo o hidroxilo protegido, donde alquilo o la parte alquilo de alcoxi y alcanilo (Oxi) tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono; sustituyentes de ejemplo en este caso son metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, trifluorometilo, ciano, F, Cl y OH. Ciertos de tales anillos tienen 0, 1 ó 2 sustituyentes, por ejemplo, 0 o 1.

En una clase de compuestos, L^2 es un enlace directo, alquilo lineal, alquilo lineal terminado adyacente al anillo A por una unión tal, o es una dicha unión. En una subclase, cualquier dicha unión es $-O-$ o $-C(O)-$, de los cuales $-O-$ puede ser mencionado particularmente.

- 25 La invención incluye una clase de compuesto en los cuales el anillo A es un anillo de 6 miembros, particularmente fenilo, ciclohexilo o ciclohexenilo y tiene uno o dos sustituyentes R^b seleccionados independientemente de $R^b-L^2-NR^cR^d$ y L^2-RING , tal como se definió previamente. En una subclase, hay un sustituyente individual en, en particular, la posición 3 o la posición 4, seleccionado de $-L^2-NR^cR^d$ y L^2-RING , de tal manera que el anillo de la izquierda tiene una estructura correspondiente a los fragmentos (D1), (D2), (E1) o (E2):



- 30 Como se describió previamente, R^a es comúnmente H. También como se describió previamente, el anillo fenilo puede estar reemplazado por ciclohexilo o ciclohexenilo, particularmente ciclohexilo. Puede estar reemplazado alternativamente por un heterociclo de 5 o 6 miembros, particularmente piridina.

- 35 En algunas realizaciones, el anillo fenilo de los fragmentos anteriores (u otro anillo fenilo reemplazante) tiene 1, 2, 3 o 4 sustituyentes adicionales, por ejemplo seleccionado de halógeno (particularmente F o Cl), metilo, metoxi o trifluorometilo. e.g. 1 o 2 tales sustituyentes. También se pueden mencionar en este aspecto hidroxilo y amino.

L^2 es como se describió previamente, un enlace directo; un enlace seleccionado de $-O-$; $-S-$; $-C(O)-$; $-OC(O)-$; $-N R^aC(O)-$; $-C(O)-NR^a-$; $-OC(O)-NR^a-$; ciclopropilo y $-NR^a-$; o C_1-C_7 alifático opcionalmente interrumpido y/o terminado

en un extremo sencillo o en ambos extremos por un dicho enlace (R^a es como se definió previamente y típicamente es H). Cualquier unidad estructural alifática es frecuentemente alquilo. e.g. alquilo u otro alifático que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, como en la subclase de enlazantes L^2 en los cuales las unidades estructurales alifáticas son metilo, etilo o n-propilo.

5 En particular los fragmentos (D) y (E), L^2 es un enlace directo alquilo lineal, alquilo lineal terminado adyacente al anillo fenilo en las representaciones anteriores de los fragmentos por una dicha unión, o es una dicha unión, adecuada pero no necesariamente cualquiera de dicha unión es -O- o -C(O)-, de los cuales -O- puede ser mencionado en particular. Así, los fragmentos anteriores (D) y (E) pueden comprender subfragmentos -PH-NR^cR^d, -
10 Ph-RING, -Ph-O-alquil-NR^cR^d, -Ph-O-alquil-RING, -Ph-alquil-NR^cR^d, -Ph-alquil-RING, y también para mencionar son los subfragmentos -Ph-O-NR^cR^d, -Ph-O-RING, -Ph-C(O)-NR^cR^d y -Ph-C(O)-RING, donde, en todos estos subfragmentos que contienen alquilo, alquilo puede ser, por ejemplo, metilo, etilo o n-propilo, o n-butilo.

Considerando ahora en más detalle los fragmentos (D1) y (D2), estos contienen una unidad estructural RING el cual es una unidad estructural cíclica y en muchos casos un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente como se definió previamente. Anillos de ejemplos son saturados, por ejemplo, ciclopentano o ciclohexano. En compuestos particulares, RING es un heterociclo de 5- o 6- miembros, que contiene
15 frecuentemente uno o dos heteroátomos, típicamente seleccionados de O y N; en una subclase, los heterociclos contienen uno o dos nitrógenos y donde hay un nitrógeno individual, opcionalmente un oxígeno. Heterociclos particulares incluyen un nitrógeno que no es un miembro de un doble enlace y son más particularmente heterociclos saturados. Como heterociclos pueden mencionarse la pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina; en algunos compuestos, RING es piperidina que tiene su nitrógeno en la posición 4 con respecto a L^2 . Como se describió anteriormente, RING puede ser sustituido y, en una clase de compuestos, es sustituido por 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, por ejemplo, seleccionados de grupos alifáticos C_1 - C_7 , sustituido opcionalmente como se describió más arriba, y menos frecuentemente C_1 - C_7 alifático oxi del cual el grupo alifático es opcionalmente sustituido como se describió anteriormente. Cualquier grupo alifático es frecuentemente alquilo (cadena recta o ramificada), por
20 ejemplo alquilo u otro alifático que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, como en el caso de una sub-clase de fragmentos (D1) y (D2) que tienen sustituyentes que son metilo, etilo o n-propilo. Sustituyentes de ejemplos de RING incluyen alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 de cadena recta o ramificada tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o t-butilo de los cuales puede mencionarse en particular metilo, halógeno (principalmente F o Cl) y alcoxi C_1 , C_2 , C_3 o C_4 ; también pueden mencionarse hidroxilo y amino. Las unidades estructurales alquilo pueden ser no sustituidas o sustituidas, por ejemplo, por halógeno (principalmente F o Cl) o en algunos casos por hidroxilo o amino.

En algunas clases de unidades estructurales RING, hay 0, 1, 2, 3, 4 o 5 de tales sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, alcanilo, alcanilo, haloalquilo, amino, mono- o di- alquilamino, ciano, halógeno, hidroxilo o hidroxilo protegido, donde alquilo o la parte alquilo de alcoxi y alcanilo(oxi) tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono; sustituyentes de ejemplo en este caso son metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, trifluorometilo, ciano, F, Cl y OH. Ciertas unidades
35 estructurales RING tienen 0, 1 o 2 sustituyentes, e.g. 0 o 1.

Considerando ahora en más detalle los fragmentos (E1) y (E2), contienen una unidad estructural NR^cR^d. R^c y R^d son como se describió previamente. En una clase de estos fragmentos, R^c y R^d son los mismos o diferentes (pero más usualmente los mismos) y se seleccionan de C_1 - C_7 , por ejemplo, grupos alifáticos C_1 - C_4 , opcionalmente sustituidos como se describió anteriormente. Como unidades estructurales alifáticas R^c y R^d pueden mencionarse alquilo, por
40 ejemplo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, como en el caso de una subclase de fragmentos (E1) y (E2) que tienen sustituyentes en los cuales son metilo, etilo o n-propilo. Alquilo u otras unidades estructurales alifáticas pueden sustituirse por ejemplo por amino o mono o di(C_1 - C_4) alquilamino, o por ejemplo por un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente como se describió previamente, o no sustituido. Así en particular las unidades estructurales L^2 NR^cR^d son -OCH₂NMe₂, -OCH₂NEt₂, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂NEt₂, -
45 OCH₂CH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂CH₂NEt₂, -CH₂NMe₂, -CH₂NEt₂, -CH₂CH₂NMe₂, -CH₂CH₂NEt₂, -CH₂CH₂CH₂NMe₂, y -CH₂CH₂CH₂NEt₂.

En otra clase de fragmentos (E1) y (E2), R^c y R^d juntos con el nitrógeno adyacente forman una unidad estructural heterocíclica (normalmente un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros), sustituido opcionalmente como se describió más atrás. Además del nitrógeno de la unidad estructural NR^cR^d, el anillo heterocíclico puede contener al menos un heteroátomo adicional, y frecuentemente exactamente un heteroátomo adicional, en cualquier caso seleccionado típicamente de O y N, en una subclase, los heterociclos contienen juntos uno o dos nitrógenos y, cuando hay un nitrógeno individual, opcionalmente un oxígeno. Heterociclos particulares incluyen un nitrógeno que no es miembro de un doble enlace y son más particularmente heterociclos saturados. Como heterociclos pueden mencionarse pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina; de estos heterociclos particulares son piperazina y morfolina. Como ya se describió anteriormente, el heterociclo puede ser sustituido y, en una clase de compuestos, es sustituido por 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, por ejemplo, seleccionados de grupos alifáticos C_1 - C_7 , opcionalmente sustituidos como se describió anteriormente, y menos frecuentemente alifáticos-oxi C_1 - C_7 de los cuales el grupo alifático está sustituido opcionalmente como se describió más arriba. Cualquier grupo alifático es frecuentemente alquilo (cadena recta o ramificada), por ejemplo alquilo u otro alifático que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, como en el caso de una subclase de fragmentos cíclicos (E1) y (E2) que tienen sustituyentes que son metilo, etilo o n-propilo. Sustituyentes
60

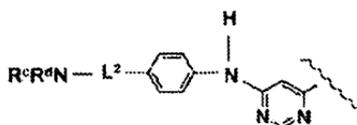
de ejemplo de fragmentos (E1) y (E2) cíclicos incluyen alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄ de cadena recta o ramificada tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o t-butilo, de los cuales el metilo puede mencionarse particularmente, halógeno (principalmente F o Cl) y alcoxi C₁, C₂, C₃ o C₄; también debe mencionarse hidroxilo y amino. Las unidades estructurales alquilo pueden ser no sustituidas o sustituidas, por ejemplo por halógeno (principalmente F o Cl) en algunos casos por hidroxilo o amino.

En algunas clases de fragmentos cíclicos (E1) y (E2) (es decir fragmentos en los cuales R^c y R^c juntos con el nitrógeno adyacente forman un anillo), hay 0, 1, 2, 3, 4 o 5 de tales sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, alcanilo, alcaniloxi, haloalquilo, amino, mono o dialquilamino, ciano, halógeno, hidroxilo o hidroxilo protegido, donde alquilo o la parte alquilo de alcoxi y alcanilo (Oxi) tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono; sustituyentes de ejemplo en este caso son metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, trifluorometilo, ciano, F, Cl y OH. Ciertos fragmentos cíclicos tienen 0, 1 o 2 sustituyentes, por ejemplo 0 o 1.

Unidades estructurales L²NR^cR^d son -Pip, -Morf, -OCH₂Pip, -OCH₂Morf, -OCH₂CH₂Pip, -OCH₂CH₂Morf, -OCH₂CH₂CH₂Pip, -OCH₂CH₂CH₂Morf, -CH₂Pip, -CH₂Morf, -CH₂CH₂Pip, -CH₂CH₂Morf, -CH₂CH₂CH₂Pip, y -CH₂CH₂CH₂Morf. También se pueden mencionar -C(O)Pip y -C(O)Morf. La abreviatura "Pip" significa piperazina y "Morf" morfolina, y estos anillos pueden ser sustituidos como se describió previamente. En particular la piperazina está sustituida opcionalmente en N. La piperazina y la morfolina pueden ser sustituidas por un grupo alifático C₁-C₇ como se menciona en el párrafo previo, por ejemplo una unidad estructural C₁, C₂, C₃ o C₄ de cadena recta o ramificada seleccionada de alquilo y haloalquilo tal como, por ejemplo, metilo, trifluorometilo, etilo n-propilo, isopropilo o t-butilo, de las cuales metilo y trifluorometilo son ejemplos. Como se describió anteriormente, R^a es en particular hidrógeno.

Entre las clases de compuestos que deben mencionarse particularmente están aquellos en los cuales el anillo de la izquierda y el anillo de la derecha tienen estructuras correspondientes al fragmento (D1) o (E1). Particularmente como ejemplos son compuestos tales que tienen un fragmento (E1) en el cual R^a y R^d juntos con el nitrógeno adyacente forman un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros como se describió anteriormente. Estos anillos pueden ser sustituidos como se describió previamente. En particular son opcionalmente sustituidos en N mediante un grupo alifático C₁-C₇, como se mencionó anteriormente, por ejemplo, una unidad estructural C₁, C₂, C₃ o C₄ de cadena recta o ramificada seleccionada de alquilo y haloalquilo tal como, por ejemplo, metilo, trifluorometilo, etilo n-propilo, isopropilo o t-butilo, de los cuales son ejemplos metilo y trifluorometilo. Como se describió anteriormente, R^a es en particular hidrógeno.

Será evidente de lo anterior que la invención incluye compuestos que tienen un anillo izquierdo y derecho que tiene la estructura del siguiente fragmento (F):



Fragmento (F)

donde L²NR^cR^d es en particular -Pip, -Morf, -OCH₂Pip, -OCH₂Morf, -OCH₂CH₂Pip, -OCH₂CH₂Morf, -OCH₂CH₂CH₂Pip, -OCH₂CH₂CH₂Morf, -CH₂Pip, -CH₂Morf, -CH₂CH₂Pip, -CH₂CH₂Morf, -CH₂CH₂CH₂Pip, y -CH₂CH₂CH₂Morf, o es -C(O)Pip o -C(O)Morf. "Pip" y "Morf" son como se describió en el último párrafo.

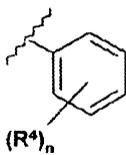
Sustituyente R³

El Sustituyente R³ es como se describió previamente en relación con la Fórmula (I).

R³ es H o un alquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada tal como, por ejemplo, metilo, etilo o n-propilo, de los cuales el metilo es un ejemplo. En otros compuestos, R³ es un alquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada tal como, por ejemplo, metilo, etilo o n-propilo sustituido por un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 5- o 6- miembros, por ejemplo por fenilo, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, furano, pirrol, piridina, pirazina o pirano. R³ puede por lo tanto ser un alquilo de cadena recta (u otro grupo alifático cadena de recta, por ejemplo, en cualquier caso con hasta 4 átomos de carbono) sustituido en su extremo libre por tal anillo mono o bicíclico.

El anillo de la derecha

Por "anillo de la derecha" se entiende el fragmento:

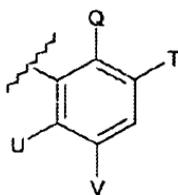


El entero n es más usualmente 1, 2, 3 o 4, por ejemplo, 2, 3 o 4. En particular, frecuentemente hay grupos R^4 sustituidos en ambas posiciones orto y opcionalmente en al menos una o dos posiciones, por ejemplo, puede haber un sustituyente individual meta o para.

- 5 R^4 se selecciona particularmente de hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi inferior, alquilo inferior, trifluorometilo y halo, principalmente F o Cl. R^4 también puede ser Br, alquilo y la parte alquilo del alcoxi puede ser ramificada o, más usualmente una cadena recta, y frecuentemente tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, como por ejemplo en el caso de metilo, etilo, metoxi y etoxi. R^4 especialmente se selecciona de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo, por ejemplo, se selecciona de Cl, F, metilo, metoxi y trifluorometilo, como en aquellos compuestos donde R^4 es Cl, F, metilo o metoxi. En algunos de los compuestos mencionados en este párrafo, cloro es el halógeno único, en algunos otros el flúor es el único halógeno. Se recuerda al lector que, cuando hay grupos R^4 plurales, pueden ser iguales o diferentes.
- 10

Se incluyen compuestos en los cuales hay halógeno seleccionado de F y Cl en una o en ambas posiciones orto.

Se mencionan anillos de la derecha correspondientes al fragmento (G):



15

Fragmento (G)

donde :

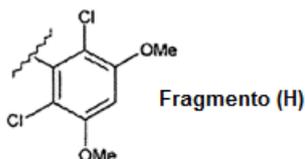
Q se selecciona de F y Cl;

- 20 U se selecciona de H, F, Cl, metilo, trifluorometilo y metoxi, y particularmente Q y U son iguales o diferentes y ambos se seleccionan de F y Cl;

T y V son iguales o diferentes y se seleccionan de H, metilo, trifluorometilo y metoxi, e.g. de H, metilo y metoxi.

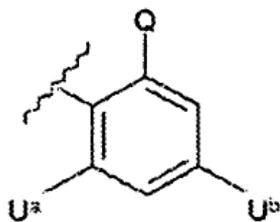
En algunos fragmentos (G), U, T y V son todos H. En otros fragmentos (G), Q y U son los mismos y seleccionados de F y Cl.

Un anillo particular de la derecha es el Fragmento (H):



25

Hay que mencionar los anillos de la derecha correspondientes al Fragmento (I):



Fragmento (I)

donde:

Q se selecciona de F y Cl,

- 5 U^a y U^b son seleccionados cada uno independientemente de H, F, Cl, metilo, trifluorometilo y metoxi; en algunos compuestos U^a y U^c son iguales.

- 10 En estructuras de fragmento (I) de ejemplo, todos Q, U^a y U^b son los mismos y son flúor o más particularmente cloro. En otras estructuras de ejemplo, Q es F o particularmente Cl mientras U^a y U^b son el mismo o diferente y se seleccionan de metilo, trifluorometilo y metoxi; tanto U^a como U^b puede ser el mismo, por ejemplo ambos pueden ser metoxi.

Los compuestos de fórmula (I)

Se ha descrito arriba como los compuestos de la fórmula (I) tienen los siguientes dominios variables:

- Anillo de la izquierda
 - R²
- 15 • Anillo de la derecha

Se han descrito diversas unidades estructurales para cada uno de estos dominios variables y será evidente que cualquier combinación de tales unidades estructurales es permisible.

Se pueden mencionar compuestos que tienen las siguientes combinaciones, entre muchos otros:

Anillo de la izquierda	R ³	Anillo de la derecha
Fragmento (A)	H, C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₄ alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxí, metilo, metoxi y trifluorometilo.
Fragmento (B)	H, C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₄ alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxí, metilo, metoxi y trifluorometilo.

ES 2 371 921 T3

(continuación)

Anillo de la izquierda	R ³	Anillo de la derecha
Fragmento (C)	H, C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₄ alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo.
Fragmento (C), R ³ =H, Rz=categoría (i) o (ii)	H, C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₄ alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo.
Fragmento (C), R ³ =H, R ² =categoría (iii)	C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₄ alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo.
Fragmento (D1)	C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₄ alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo.
Fragmento (D2)	C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₄ alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo.
Fragmento (E1)	C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₄ alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo.
Fragmento (E2)	C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₄ alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo.
Fragmento (F)	C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₄ alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo.

ES 2 371 921 T3

(continuación)

Anillo de la izquierda	R ³	Anillo de la derecha
Fragmento (C), R ³ típicamente = H, R ² =categoría (iii)	H	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo
Fragmento (D1); R ^a típicamente = H,	H	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo,
Fragmento (D2); R ^a típicamente = H,	H	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo.
Fragmento (E1); R ^a típicamente = H,	H	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo.
Fragmento (E2); R ^a típicamente H =H,	H	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo,
Fragmento (F)	H	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo.
Fragmento (A)	H, C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₄ alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R ⁴ es Fragmento(G),(H) o (I).
Fragmento (B)	H, C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₄ alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R ⁴ es Fragmento(G). (H) o (I).
Fragmento (C)	H, C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₄ alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R ⁴ es Fragmento(G): (H) o (I).

ES 2 371 921 T3

(continuación)

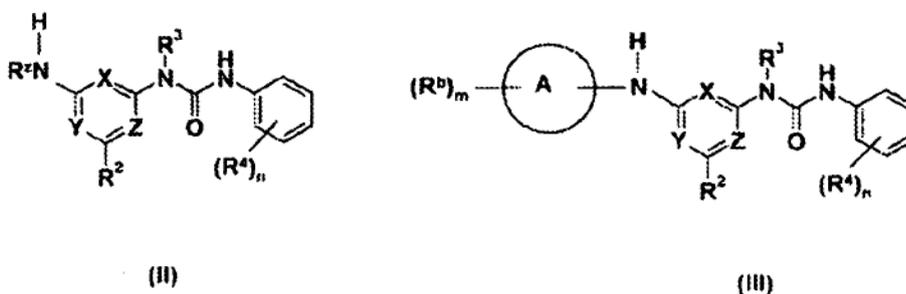
Anillo de la izquierda	R ³	Anillo de la derecha
Fragmento (C), R ³ =H. Rz=categoría (i) o (ii)	H= C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₄ alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R ⁴ es Fragmento(G), (H) o (I).
Fragmento (C), R ³ =H, Rz=categoría (iii)	C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₄ alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R ⁴ es Fragmento(G), (H) o (I).
Fragmento (D1)	C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₄ alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R ⁴ es Fragmento(G), (H) o (I)
Fragmento (02)	C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₄ alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R ⁴ es Fragmento(G), (H) o (I).
Fragmento (E1)	C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₄ alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R ⁴ es Fragmento(G), (H) o (I).
Fragmento (E2)	C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₄ alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R ⁴ es Fragmento(G), (H) o (I).
Fragmento (F)	C ₁ -C ₄ alquilo o C ₁ -C ₄ alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R ⁴ es Fragmento(G),(H) o (I).
Fragmento (C), R ³ típicamente = H, R ² =categoría (iii)	H	R ⁴ es Fragmento(G), (H) o (I).

(continuación)

Anillo de la izquierda	R ³	Anillo de la derecha
Fragmento (D1): R ^a típicamente = H,	H	R ⁴ es Fragmento(G), (H) o (I).
Fragmento (D2): R ^a típicamente = H,	H	R ⁴ es Fragmento(G), (H) o (I).
Fragmento (E1); R ^a típicamente = H,	H	R ⁴ es Fragmento(G), (H) o (I).
Fragmento (E2): R ^a típicamente = H,	H	R ⁴ es Fragmento(G), (H) o (I).
Fragmento (F)	H	R ⁴ es Fragmento(G), (H) o (I).

5 Cada fila de la tabla anterior proporciona soporte para una reivindicación de patente individual, presentada por sí misma o con una o más reivindicaciones adicionales, correspondiendo cada una a una fila respectiva de la tabla. El texto previo provee soporte para las reivindicaciones dependientes de tales reivindicaciones describiendo subclases de las respectivas características o combinaciones de características de cada fila. Para cada fila en la tabla, puede escribirse una reivindicación o reivindicaciones de patente para proteger individualmente una subclase o subclases de la materia representada por la fila.

10 Será evidente de lo anterior que un subconjunto de los compuestos de fórmula (I) son de las siguientes fórmulas (II) y (III):



15 En las fórmulas (II) y (III) es frecuente el caso en que X es CH, Y y Z son N y R² es H. El anillo A es típicamente fenilo o un análogo completa o parcialmente hidrogenado del mismo. Alternativamente puede ser un heterociclo, típicamente de seis miembros, por ejemplo, piridina o pirimidina. El entero m puede ser 0, 1 o 2, por ejemplo 1. En algunos casos hay una o más unidades estructurales R^b que son F o Cl, como se describió previamente, por ejemplo, las únicas unidades estructurales R^b pueden ser una o dos unidades estructurales seleccionados de F y Cl.

De acuerdo con lo anterior, las fórmulas (II) y (III) abarcan las siguientes subclases, entre otras:

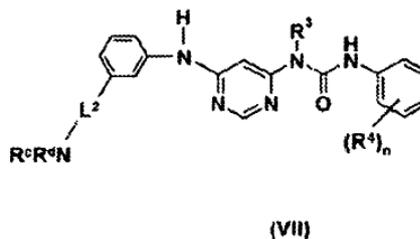
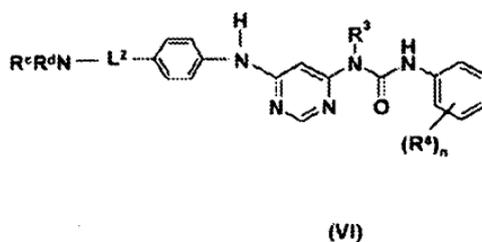
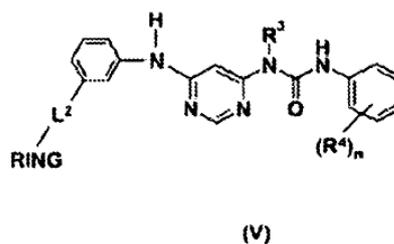
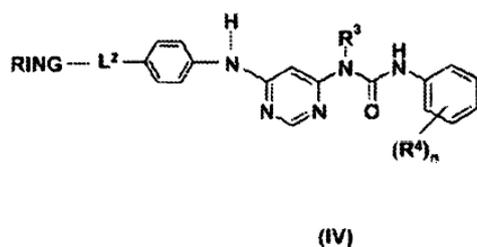
- 1) X es CH, Y y Z are N, R² es H, el anillo A es fenilo o un análogo parcial o totalmente hidrogenado del mismo, m es 0, 1 o 2, e.g. 1;
- 20 2) X es CH, Y y Z are N, R² es H, el anillo A es un heterociclo, típicamente de seis miembros, e.g. piridina o pirimidina, m es 0, 1 o 2, e.g. 1,

En algunos casos de subclases 1) y 2) hay una o más unidades estructurales R^b que son F o Cl, como se describió previamente, por ejemplo las únicas unidades estructurales R^b pueden ser una de las unidades estructurales seleccionadas de F y Cl.

25 Más comúnmente, el anillo A es sustituido por una o dos unidades estructurales R^b (y normalmente una unidad estructural R^b sencilla) que comprende -L²-RING-L² o NR^cR^d-, y opcionalmente otros sustituyentes (por ejemplo,

- 5 numeración 1, 2 o 3) seleccionados de por ejemplo, halógeno; hidroxilo; hidroxilo protegido por ejemplo trialkilsililhidroxilo; amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; C(O)H u otro acilo inferior; aciloxi inferior; carboxi; sulfo; sulfamoilo; carbamoilo; ciano; azo; nitro; cuyos sustituyentes son a su vez sustituidos opcionalmente en al menos un heteroátomo por uno o, cuando sea posible, más grupos alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄. Sustituyentes adicionales en particular son el anillo A son halógeno, alquilo inferior (por ejemplo metilo), alcoxil inferior (por ejemplo, metoxi), hidroxilo, amino o trifluorometilo.

También pueden mencionarse por lo tanto compuestos de las siguientes fórmulas (IV), (V), (VI) y (VII):



wh

donde

- 10 L²NR^cR^d es en particular -Pip, -Morf, -

OCH₂Pip, -OCH₂Morf, -OCH₂CH₃Pip, -OCH₂CH₂Morf, -OCH₂CH₂CH₂Pip, -OCH₂CH₂CH₂Morf, -CH₂Pip, -CH₂Morf, -CH₂CH₂Pip, -CH₂CH₂Morf, -CH₂CH₂CH₂Pip, y -CH₂CH₂CH₂Morf, o es -C(O)Pip o -C(O)Morf (o desde luego estos heterociclos son reemplazados por otro aquí descrito, o en otras realizaciones R^c y R^d forman una estructura no cíclica como se describió previamente);

- 15 L²RING es en particular-RING, -OCH₂RING, -OCH₂CH₂RING, -OCH₂CH₂CH₂RING, -CH₂RING, -CH₂CH₃RING, -CH₂CH₂CH₂RING, o es -C(O)RING, donde RING es en particular pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina, o puede ser otra unidad estructural RING divulgada aquí:

- 20 R³ es como se describió previamente y es particularmente pero no necesariamente H; R⁴ es como se describió previamente y es particularmente pero no necesariamente seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometil;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5, e.g. es 1, 2, 3, o 4.

- 25 en realizaciones, RING o un heterociclo formado por L²NR^cR^d es sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, e.g. 1 o 2 sustituyentes, seleccionado de alquilo, alcoxil, alcanoil, alcanoiloxil, haloalquilo, amino, mono- o di- alquilamino, ciano, halógeno, hidroxilo o hidroxilo protegido, donde alquilo o la parte alquilo de alcoxil y alcanoil(oxil) tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono; sustituyentes de ejemplo en este caso son metilo, etilo, metoxil, etoxil, acetil, trifluorometil, ciano, F, Cl y OH, piperazina o piperadina N-alquilo sustituidas son ejemplos, como lo son las unidades estructurales RING como una clase sustituida por uno o dos sustituyentes o más, seleccionados de alquilo y haloalquilo (e.g. trifluorometil). Como alternativa a la sustitución, puede no haber sustitución.

La presente invención también se relaciona con el uso de un compuesto reivindicado en un método para tratar leucemia mieloide aguda (AML), que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto reivindicado.

5 Las serina/treonina quinasas RAF son componentes esenciales del módulo de señalización proteína quinasa (MAPK) activado por Ras/Mitógeno que controla un programa transcripcional complejo en respuesta a estímulos celulares externos. Los genes Raf codifican para proteína quinasas específicas de serina-treonina altamente conservadas que son conocidas por enlazar el oncógeno ras. Son parte de una ruta de señal de transducción que se cree consiste de receptor de tirosina quinasas, p21 ras, proteína quinasas Raf, MEK1 (activador ERK o MAPKK) quinasas y ERK (MAPK) quinasas, que finalmente fosforilan los factores de transcripción. En esta ruta las quinasas Raf son activadas por Ras y fosforila diactiva en dos isoformas de la proteína quinasa activada por mitógeno (denominada MEK1 y MEK2), que son treonina/tirosina quinasas duales específicas. Ambas isoformas de Mek activan las quinasas activadas por mitógeno 1 y 2 (MAPK, también denominada quinasa extracelular regulada por ligando 1 y 2 o ERK1 y ERK2). Los MAPK fosforilan muchos sustratos incluyendo factores de transcripción y haciéndolo así establecen su programa transcripcional, la participación de la Raf quinasa en la ruta de Ras/MAPK influye y regula muchas funciones celulares tales como la proliferación, diferenciación, supervivencia, transformación oncogénica y apoptosis.

Tanto el papel esencial como la posición de Raf en muchas rutas de señalización han demostrado a partir de estudios el uso de mutantes de Raf desregulados e inhibidores dominantes en células de mamíferos así como a partir de estudios que emplean técnicas bioquímicas y genéticas de organismos modelo. En muchos casos, la activación de Raf por receptores que simulan la fosforilación de la tirosina celular depende de la actividad de Ras indicando que las funciones de Ras arrastran las de Raf. Por activación, el Raf-1 fosforila y activa entonces el MEK1, dando como resultado la propagación de la señal a los efectores corriente abajo, tal como MAPK (proteína quinasa activada por mitógeno) (Crews et al. (1993) Cell 74:215). Las serina/treonina quinasas Raf se consideran como los efectores Ras primarios involucrados en la proliferación de las células animales (Avruch et al. (1994) Trends Biochem. Sci. 19:279).

La Raf quinasa tiene tres isoformas distintas, Raf-1 (c-Raf), A-Raf y B-Raf, distinguidas por su capacidad para interactuar con Ras, para activar la ruta de la MAPK quinasa, distribución de tejidos y localización subcelular (Marías et al., Biochem. J. 351: 289-305, 2000; Weber et. al., Oncogene 19:169-176, 2000; Pritchard et al., Mol. Cell. Biol. 15:6430-6442, 1995).

30 Estudios recientes han demostrado que la mutación B-Raf en la piel nevi es una etapa crítica en la iniciación de la neoplasia melanocítica (Pollock et al, Nature Genetics 25: 1-2, 2002). Adicionalmente, han surgido estudios más recientes de que la activación de la mutación en el dominio de la quinasa de B-Raf ocurre en aproximadamente 66% de los melanomas. El 12% de carcinoma de colon y 14% de cáncer de hígado (Davies et. al., Nature 417:949-954, 2002) (Yuen et. al., Cancer Research 62:6451-6455, 2002) (Brose et. al., Cancer Research 62:6997-7000, 2002).

35 Los inhibidores de la ruta Raf/MEK/ERK en el nivel de las Raf quinasas pueden ser efectivos potencialmente como agentes terapéuticos contra tumores con receptor de tirosina quinasas sobreexpresados o mutados, tirosina quinasas intracelulares activadas, tumores con Grb2 expresado de forma aberrante (una proteína adaptadora que permite la estimulación de Ras por el factor de intercambio Sos), así como tumores que acogen activación de mutaciones del Raf mismo. En pruebas clínicas anteriores de la Raf-1 quinasa, que también inhibe la B-Raf, se ha mostrado la promesa de un agente terapéutico en terapia de cáncer (Crump, Current Pharmaceutical Design 8: 2243-2248. 2002; Sebastien et. al., Current Pharmaceutical Design 8: 2249-2253, 2002).

La interrupción de la expresión de RAF en líneas celulares a través de la aplicación de tecnología de ARN antisentido ha mostrado suprimir la tumorigenicidad mediada tanto por Ras como por Raf (Kolch et al, Nature 349:416-428, 1991.. Monia et al, Nature Medicine 2 (6) :668-675, 1996).

45 Como ejemplos de quinasas inhibidas por los compuestos de la divulgación pueden mencionarse c-Abl y Bcr-Abl, en particular, puede mencionarse la inhibición de Bcr-Abl. Otra quinasa inhibida es el receptor de la tirosina quinasa VEGF-R, en particular el receptor VEGF KDR (VEGF-R2). Los compuestos de la presente invención también inhiben las formas mutantes de las BCR-ABL quinasas. Los compuestos divulgados son apropiados para la inhibición de una o más de estas y/o otras proteínas tirosina quinasas y/o del no receptor de tirosina quinasa Raf, y/o para la inhibición de mutantes de estas enzimas. A la vista de estas actividades, los compuestos pueden ser utilizados para el tratamiento de enfermedades relacionadas con especialmente, actividad aberrante o excesiva de tales tipos de quinasas, especialmente las mencionadas.

55 Por ejemplo, como inhibidores de la actividad del receptor VEGF de tirosina quinasa, los compuestos de la invención pueden inhibir primariamente el crecimiento de vasos sanguíneos y son así, por ejemplo, efectivos contra un cierto número de enfermedades asociadas con la angiogénesis desregulada, especialmente enfermedades causadas por neovascularización ocular, especialmente retinopatías, tales como retinopatía diabética o degeneración de la mácula relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, tal como hemangioma, trastornos proliferativas de las células

mesangiales, tales como enfermedades renales crónicas o agudas, por ejemplo, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica o rechazo de trasplantes, o especialmente enfermedades inflamatorias renales, tales como glomerulonefritis, especialmente glomerulonefritis mesangioproliferativa, síndrome hemolítico urémico, nefropatía diabética, nefroesclerosis hipertensiva, ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, diabetes, endometriosis, asma crónico y especialmente enfermedades neoplásicas (tumores sólidos, pero también leucemias y otros "tumores líquidos", especialmente los que expresan c-kit, KDR, Flt-1 o FLT-3), tales como especialmente cáncer de seno, cáncer del colon, cáncer del pulmón (especialmente cáncer del pulmón de células pequeñas), cáncer de la próstata o sarcoma de Kaposi. Un compuesto de la fórmula I*, II*, III*, IV*, V*, VI*, VII*, VIII* o IX* (o fórmulas de ejemplo de los mismos) (o un N-óxido de los mismos) inhiben el crecimiento de tumores y es especialmente adecuado para prevenir la dispersión metastática de tumores y el crecimiento de las micrometástasis.

Una clase de quinasas objetivo de los compuestos de la presente invención son los mutantes de Bcr-Abl. Los mutantes Glu255--->Lisina, Glu255--->Valina o el hr315--->Isoleucina pueden mencionarse especialmente, lo más especialmente el mutante Thr315--->Isoleucina.

Otros mutantes de Bcr-Abl incluyen Met244--->Val, Phe317--->Leu, Leu248--->Val, Met343--->Thr, Gly250--->Ala, Met351--->Thr, Gly250--->Glu, Glu355--->Gly, Gln252--->His, Phe358--->Ala, Gln252--->Arg; Phe359--->Val, Tyr253--->His, Val379--->Ile, Tyr253--->Phe, Phe382--->Leu, Glu255--->Lys, Leu387--->Met, Glu255--->Val, His396--->Pro, Phe311--->Ile, His396--->Arg, Phe311--->Leu, Ser417--->Tyr, Thr315--->Ile, Glu459--->Lys y Phe486--->Ser.

Sustituyentes

Las siguientes definiciones se aplican a los compuestos de la invención según sea apropiado y consecuente y si no se menciona otra cosa.

"Sustituido", siempre que se use para una unidad estructural, significa que uno o más átomos de hidrógeno en la unidad estructural respectiva, especialmente hasta 5, más especialmente 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno están reemplazados independiente uno de otro por el número correspondiente de sustituyentes que preferiblemente son seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo o propilo, haloalquilo inferior, por ejemplo, trifluorometilo, arilo C₆-C₁₈, especialmente fenil piridina.

C₆-C₁₆-arilo es no sustituido o sustituido por uno o más, especialmente 1, 2 o 3 unidades estructurales seleccionadas de, por ejemplo, alquilo inferior, halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, hidroxil, hidroxil eterificado o esterificado, alcoxi inferior, fenil-alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, alcanoil inferior, amino, amino mono o disustituido, halo, haloalquilo inferior, e.g. trifluorometilo, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, Carbamoilo N-monosustituido o N,N-disustituido, N-alquilcarbamoilo inferior, N-(hidroxil-alquilo inferior)-carbamoilo, tal como N-(2-hidroxietil) -carbamoilo, ciano, cianoalquilo inferior y nitro;

Sustituyentes también incluye hidroxil, C₃-C₁₀-cicloalquilo, especialmente ciclopropilo o ciclohexilo, hidroxil-C₃-C₈-cicloalquilo, tal como hidroxil-ciclohexilo, heterociclilo con 5 o 6 átomos de anillo y 1 a 3 ring heteroátomos seleccionado de O, N y S, especialmente piperidinilo, especialmente piperidin-1-ilo, piperazinilo, especialmente piperazin-1-ilo, morfolinilo, especialmente morfolin-1-ilo, hidroxil, alcoxi inferior, por ejemplo metoxil, halo-alcoxi inferior, especialmente 2,2,2-trifluoroetoxil, fenil-alcoxi inferior, amino-alcoxi inferior, tal como 2-aminoetoxil; alcanoiloxil inferior, hidroxil-alquilo inferior, tal como hidroximetil o 2-hidroxietil, amino, amino mono o disustituido, carbamoil-alcoxi inferior, N-alquilcarbamoil-inferior, alcoxi inferior o N,N-di-alquilcarbamoil inferior-alcoxi inferior, amidino, ureido, mercapto, N-hidroxil-amidino, guanidino, amidino-alquilo inferior, tal como 2-amidinoetil, N-hidroxiamidino-alquilo inferior, tal como N-hidroxil-amidino-metil o -2-etil, halógeno, por ejemplo fluoro, cloro, bromo o iodo, carboxil, carboxil esterificado, alcoxycarbonilo inferior, fenil-, naftil- o fluorenil-alcoxycarbonilo inferior, tal como benciloxycarbonilo, benzoil, alcanoil inferior, sulfo, alcanosulfonil inferior, por ejemplo metanosulfonil (CH₃-S(O)₂-), alquiltio inferior, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquilfeniltio inferior, alquilsulfonil inferior, fenilsulfonil, fenil-alquilsulfonil inferior, alquilfenilsulfonil inferior, halogenoalquilmercapto inferior, halogenoalquilsulfonil inferior, tal como especialmente trifluorometanosulfonil, dihidroxiboro (-B(OH)₂), fosfono (-P(=O)(OH)₂), hidroxil-alcoxi inferior fosforil o di-alcoxilfosforil inferior, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo inferior, mono- o di-(hidroxil-alquil inferior)-carbamoilo, sulfamoilo, mono- o di-alquilaminosulfonil inferior, nitro, ciano-alquilo inferior, tal como cianometil, y ciano, alquenil inferior, alquinil inferior.

Sobra decir que los sustituyentes están únicamente en las posiciones donde son químicamente posibles, siendo la persona experimentada en la técnica capaz de decidir (bien sea experimental o teóricamente) sin esfuerzo inapropiado cuáles sustituciones son posibles y cuáles no lo son. Por ejemplo, los grupos amino o hidroxil con hidrógeno libre pueden ser inestables si se enlazan a átomos de carbono con enlaces insaturados (por ejemplo, olefínicos,). Adicionalmente, desde luego se entenderá que los sustituyentes tal como se listaron más arriba pueden por sí mismo ser sustituidos por un sustituyente, sujetos a la restricción antes mencionada para las sustituciones apropiadas según lo reconoce la persona experimentada.

Otras definiciones

Los términos generales utilizados aquí anteriormente y más adelante preferiblemente tienen dentro del concepto de esta divulgación los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa:

- 5 El prefijo "inferior" denota un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 7 átomos en la cadena, especialmente hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos en la cadena. Clases particulares de alquilo y alifáticos comprenden 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los radicales en cuestión pueden ser bien lineales o ramificados con ramificación simple o múltiple.
- 10 Alquilo inferior es preferiblemente alquilo con desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 7 átomos de carbono, preferiblemente 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, y es lineal o ramificado; por ejemplo, alquilo inferior es butilo, tal como n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tertbutilo, propilo, tal como n-propilo o isopropilo, etilo o metilo. Alquilo inferior de ejemplo es metilo, propilo o tert-butilo.
- 15 Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, sales y similares, se toma con el significado también de un compuesto individual, sal o similar.
- Cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R)-, (S)- o (R, S)-, preferiblemente en la configuración (R)- o (S)-. Los radicales que tienen cualquier insaturación están presentes en la forma cis-, trans- o (cis, trans). Los compuestos pueden así estar presentes como mezclas de isómeros o como isómeros puros, preferiblemente como diastereómeros enantioméricamente puros.
- La invención se relaciona también con tautómeros posibles de los compuestos divulgados.
- 20 A la vista de la cercana relación entre las heteroaril aril ureas en la forma libre y en la forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden ser utilizadas como intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los nuevos compuestos, tautómeros o mezclas tautoméricas y sus sales, cualquier referencia aquí anterior o de aquí en adelante a esos compuestos, debe entenderse como haciendo referencia también a los tautómeros correspondientes de estos compuestos, o sales de cualquiera de estos, según sea apropiado y subsecuente y si no se menciona otra cosa.
- 25 Los tautómeros por ejemplo, pueden estar presentes en casos donde amino o hidroxilo, cada uno con al menos un hidrógeno enlazado, están unidos a átomos de carbono que están enlazados a átomos adyacentes por dobles enlaces (por ejemplo, tautomerismo ceto-enol o imina-enamina).
- Cuando se menciona "un compuesto..., un tautómero del mismo; o una sal del mismo", esto significa, "un compuesto..., un tautómero del mismo, o una sal del compuesto o del tautómero".
- 30 Por acilo se entiende un radical orgánico correspondiente al residuo de, por ejemplo, un ácido orgánico del cual se ha retirado el grupo hidroxilo, esto es, un radical que tiene la fórmula R-C(O)-, donde R puede en particular ser alifático o alifático sustituido, o puede por ejemplo ser un anillo mono o bicíclico sustituido o no sustituido. Así, R puede ser seleccionado de grupo C₁ - C₈ alquilo, C₃ - C₇ cicloalquilo, fenilo, bencilo o fenetilo. Entre otros, un acilo de ejemplo es alquil-carbonilo. Ejemplos de grupos acilo incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, propionilo y butirilo. Acilo inferior es por ejemplo formilo o alquilcarbonilo inferior, en particular acetilo.
- 35 El alifático puede tener hasta 20, por ejemplo hasta 12, átomos de carbono y es lineal o ramificado una o más veces; se prefiere alifático inferior, especialmente alifático C₁-C₄. Las unidades estructurales alifáticas pueden ser alquilo, alquenilo o alquinilo; el alquenilo y el alquinilo pueden contener uno o más, por ejemplo, uno o dos, enlaces carbono-carbono insaturados.
- 40 Alquilo pueden tener hasta 20, por ejemplo hasta 12, átomos de carbono y es lineal o ramificado una o más veces; se prefiere alquilo inferior, especialmente alquilo C₁-C₄, en particular metilo, etilo o bi-propilo o t-butilo. Donde alquilo puede ser sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de los mencionados más arriba bajo el título "sustituyentes". Se prefiere especialmente alquilo no sustituido, preferiblemente alquilo inferior. El término alquilo también abarca cicloalquilo tal como se define adicionalmente más abajo:
- 45 Alquilo puede ser interrumpido opcionalmente por uno o más heteroátomos dentro de la cadena, por ejemplo, -O-, formando así, por ejemplo, una unión éter.
- 50 Cicloalquilo es preferiblemente cicloalquilo C₃-C₁₀, especialmente ciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, cicloalquilo que es no sustituido o sustituido por uno o más, especialmente 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de los sustituyentes definidos más arriba bajo el título "sustituyentes".

Alqueno puede tener uno o más dobles enlaces y preferiblemente tiene 2 a 20, más preferiblemente hasta 12, átomos de carbono, es lineal o ramificado una o más veces (tanto como sea posible a la vista del número de átomos de carbono). Se prefiere alqueno C_2-C_7 , especialmente alqueno C_3 o C_4 , tal como alilo o crotilo. El alqueno puede ser no sustituido o sustituido, especialmente por uno o más, más especialmente hasta tres, de los sustituyentes mencionados más arriba bajo el título "sustituyentes". Los sustituyentes tales como amino o hidroxilo (con un hidrógeno libre disociable) no están enlazados preferiblemente a los átomos de carbono que participan en un doble enlace, y también otros sustituyentes que no sean suficientemente estables se excluyen preferencialmente. Se prefiere alqueno no sustituido, en particular alqueno C_2-C_7 .

Alquino es una unidad estructural preferible con uno o más triples enlaces y preferiblemente tiene de 2 a 20, más preferiblemente hasta 12, átomos de carbono; es lineal o ramificado una o más veces (tanto como sea posible a la vista del número de átomos de carbono). Se prefiere alquino C_2-C_7 , especialmente alquino C_3 o C_4 tal como etino o propin-2-ilo. El alquino puede ser no sustituido o sustituido, especialmente por uno o más, más especialmente hasta por tres, de los sustituyentes mencionados anteriormente bajo el título "sustituyentes". Los sustituyentes tales como amino o hidroxilo (con un hidrógeno libre disociable) preferiblemente no están enlazados a los átomos de carbono que participan en un triple enlace, y también se excluyen preferiblemente otros sustituyentes que no sean suficientemente estables. Se prefiere alquino no sustituido, en particular alquino C_2-C_7 .

Un grupo arilo es un radical aromático y puede ser heterocíclico o carbocíclico. Preferiblemente, arilo es carbocíclico y está enlazado a la molécula a través de un enlace localizado sobre un átomo de carbono del anillo aromático del radical (u opcionalmente enlazado a través de un grupo enlazante, tal como -O- o -CH₂-). Preferiblemente arilo tiene un sistema de anillo de no más de 16 átomos de carbono y es preferiblemente mono- bi- o tricíclico y puede estar completa o parcialmente sustituido, por ejemplo, sustituido por al menos dos sustituyentes. Preferiblemente arilo se selecciona de fenilo, naftilo, indenilo, azuleno y antrilo, y es preferiblemente en cada caso no sustituido o alquilo inferior, especialmente metilo, etilo o n-propilo, halo (especialmente fluoro, cloro, bromo o iodo), halo-alquilo inferior (especialmente trifluorometil), hidroxilo, alcoxi inferior (especialmente metoxi), halo-alcoxi inferior (especialmente 2,2,2-trifluoroetoxi), amino-alcoxi inferior (especialmente 2-amino-etoxi), alquilo inferior (especialmente metilo o etilo) carbamoilo, N-(hidroxilo alquilo inferior)-carbamoilo (especialmente N-(2-hidroxietil)-carbamoilo) y/o arilo sustituido con sulfamoilo, especialmente un fenilo correspondiente sustituido o no sustituido fenilo. También, pueden mencionarse aquí grupos heterocíclicos, como se define más abajo.

Cualquier grupo carbocíclico comprende especialmente 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono en el anillo y puede ser aromático (arilo) o no aromático. Cuando el carbociclo no es aromático, puede ser saturado o insaturado. Carbociclos especialmente preferidos son fenilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Heterociclilo (o grupo heterocíclico) es preferiblemente un radical heterocíclico radical que es insaturado, saturado o parcialmente saturado y es preferiblemente un anillo monocíclico o en un aspecto más amplio de la invención, bicíclico o tricíclico; tiene 3 a 24, más preferiblemente 4 a 16 átomos de anillo. Los heterociclos pueden contener uno o más, preferiblemente uno a cuatro, especialmente uno o dos heteroátomos formadores de anillo seleccionados del grupo consistente de nitrógeno, oxígeno y azufre, teniendo el anillo preferiblemente 4 a 12, especialmente 5 a 7 átomos de anillo. Los heterociclos pueden ser no sustituido o sustituidos por uno o más, especialmente 1 a 3, sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de los sustituyentes definidos más arriba bajo el título "Sustituyentes". Un heterociclo especialmente es a radical seleccionado del grupo consistente de oxirano, azirino, 1,2-oxatolano, imidazolilo, tienilo, furilo, tetrahydrofurilo, pirano, tiopirano, tiantrenilo, isobenzofuranilo, benzofuranilo, cromoeno, 2H-pirrolilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, bencimidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirazolidinilo, piranilo, tiazolilo, isotiazolilo, ditiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidilo, especialmente piperidin-1-ilo, piperazinilo, especialmente piperazin-1-ilo, piridazinilo, morfolinilo, especialmente morfolino, tiomorfolinilo, especialmente tiomorfolino, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, bencimidazolilo, cumarilo, indazolilo, triazolilo, tetrazolilo, purinilo, 4H-quinolizino, isoquinolilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, decahydroquinolilo, octahydroisoquinolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, furazanilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, cromoeno, isocromoeno y cromoeno, estando cada uno de estos radicales no sustituido o sustituido por uno o dos radicales seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior, especialmente metilo o tert-butilo, alcoxi inferior, especialmente metoxi, y halo, especialmente bromo o cloro. Se prefiere heterociclilo no sustituido, especialmente piperidilo, piperazinilo, tiomorfolino o morfolino.

Cualquier grupo heterocíclico especialmente comprende cinco o seis átomos en cadena de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado de N, O o S. Heterociclos especialmente preferidos son piridina, pirrolidina, piperidina y morfolina. Aminos mono o disustituidos pueden ser un grupo amino sustituido por uno o más de los sustituyentes tal como se listan bajo el encabezamiento "Sustituyentes" y pueden formar un grupo amina secundaria o terciaria y/o es especialmente un amino que tiene la fórmula NR^k , NR^kOH , NR^kCOR^k (e.g. $NHCO-al^{Quil}$), NR^kCOOR^k (e.g. $NR^kCOO-al^{Quil}$), $NR^kC(NR^k)H$ (e.g. $NHC(NH)H$), $NR^kC(NR^k)NR^kOH$ (e.g. $NHC(NH)NHOH$), $NR^kC(NR^k)NR^kCN$ (e.g. $NHC(NH)NHCN$), $NR^kC(NR^k)NR^kCOR^k$ (e.g. $NHC(NH)NHCOR^k$), $NR^kC(NR^k)NR^kR_2$ (e.g. $NHC(NH)NHR^k$), $N(COOR^k)C(NH_2)=NCOOR^k$ (e.g. $N(COOR^k)C(NH_2)=NCOOR^k$), donde cada R^k se selecciona

- independientemente de los sustituyentes como se listan bajo el encabezamiento "Sustituyentes" y puede ser especialmente seleccionado de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, alquilo inferior, tal como metilo; hidroxilo-alquilo inferior, tal como 2-hidroxietilo; halo-alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, tal como metoxi etilo; alqueno, alqueno sustituido, alqueno, alqueno sustituido, arilo, cicloalquilo. Cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heterociclo, alcanoilo inferior, tal como acetilo; benzoilo; benzoilo sustituido, fenilo, fenil-alquilo inferior, tal como bencilo o 2-feniletilo.
- Cualquier grupo R^k puede estar sustituido por los sustituyentes como se define bajo el encabezamiento "Sustituyentes" y los sustituyentes pueden ser seleccionados de, preferiblemente uno o dos de, nitro, amino, halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, alcanoilo inferior, y carbamoilo; y fenil-alcoxicarbonilo inferior.
- Como tales, grupos amino sustituidos de ejemplo son N-alquilamino inferior, tal como N-metilamino, N,N-di-alquilamino inferior, N- alquilamino inferior-alquilo inferior, tal como aminometilo o 2-aminoetilo, hidroxilo-alquilamino inferior, tal como 2-hidroxietilamino o 2-hidroxipropilo, alcoxi inferior alquilo inferior, tal como metoxi etilo, fenil- alquilamino inferior, tal como bencilamino, N,N-di- alquilamino inferior, N-fenil- alquil inferior-N- alquilamino inferior, N,N-di- alquilfenilamino inferior, alcanoilamino inferior, tal como acetilamino, benzoilamino, fenil-alcoxicarbonilamino inferior, carbamoilo o aminocarbonilamino, amino-alquilo inferior-fenil-amino, sulfamoylfenilamino, [N-(hidroxilo-alquil inferior)-carbamoilo] -fenilamino. Un ejemplo de un amino sustituido es un amino sustituido por un ciclohexilo sustituido en 4, por ejemplo ciclohexan-4-ol.
- Un amino disustituido también puede ser alquilo-amino inferior, e.g. pirrolidino, 2-oxopirrolidino o piperidino; oxoalquilo-amino inferior, e.g. morfolina, o azaalquilo-amino inferior, e.g. piperazino o piperazino N-sustituido, tal como N-metilpiperazino, N-metoxicarbonilpiperazino, Carbamoilo N-monosustituido o N,N-disustituido, N- alquilo inferior-carbamoilo o N-(hidroxilo- alquilo inferior)-carbamoilo, tal como N-(2-hidroxietilo) -carbamoilo. También se contempla que un alcanoilamino se extiende a carbamato, tal como metilo éster del ácido carbámico.
- Halógeno (halo) es especialmente flúor, cloro, bromo, o yodo, especialmente flúor, cloro, o bromo lo más especialmente cloro o flúor.
- Hidroxilo eterificados especialmente C_3 - C_{20} alquilo, tal como n-decilo, alcoxi inferior (preferido), tal como metoxi, etoxi, isopropilo, o tert-butilo, fenil-alcoxi inferior, tal como bencilo, fenilo, halogen-alcoxi inferior, tal como trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o 1, 1,2,2-tetrafluoroetoxi, o alcoxi inferior el cual está sustituido por heteroarilo mono- o bicíclico que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, preferiblemente alcoxi inferior el cual está sustituido por imidazolilo, tal como 1H-imidazol-1-ilo, pirrolilo, bencimidazolilo, tal como 1-bencimidazolilo, piridilo, especialmente 2-, 3- o 4-piridilo, pirimidinilo, especialmente 2-pirimidinilo, pirazinilo, isoquinolinilo, especialmente 3-isoquinolinilo, quinolinilo, indolilo o tiazolilo.
- Hidroxilo esterificado es especialmente alcanoilo inferior, benzoilo, alcoxicarbonilo inferior, tal como tert-butoxicarbonilo, o fenil-alcoxicarbonilo inferior, tal como benciloicarbonilo.
- Carboxilo esterificado es especialmente alcoxicarbonilo inferior, tal como tert-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, fenil-alcoxicarbonilo inferior, o feniloxicarbonilo.
- Alcanoilo es alquilcarbonilo, especialmente alcanoilo inferior, e.g. acetilo. La parte alquilo del grupo alcanoilo puede ser sustituida para formar una unidad estructural R^{10} .
- Carbamoilo N-Mono- o N,N-disustituido es especialmente sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo inferior, fenil-alquilo inferior y hidroxilo-alquilo inferior, o alquilo inferior, oxo alquilo inferior o aza alquilo inferior sustituido opcionalmente en el átomo de nitrógeno terminal.
- Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplos del mismo), especialmente si están formando grupos formadores de sales.
- Grupos formadores de sales son grupos o radicales que tienen propiedades básicas o ácidas. Los compuestos que tienen al menos un grupo básico o al menos un radical básico, por ejemplo amino, un grupo amino secundario que no forma un enlace peptídico o un radical piridilo, pueden formar sales de adición ácidas, por ejemplo con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o con ácidos orgánicos adecuados carboxílicos o sulfónicos, por ejemplo ácidos alifáticos mono o dicarboxílicos, tales como ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico u ácido oxálico, o aminoácidos tales como arginina o lisina, ácidos aromáticos carboxílicos, tales como ácido benzoico, ácido 2-fenoxi-benzoico, ácido 2-acetoxi-benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácidos aromáticos-alifáticos carboxílicos, tal como ácido mandélico o ácido cinámico, ácidos heteroaromáticos carboxílicos, tal como ácido nicotínico o ácido isonicotínico, ácidos alifáticos sulfónicos, tal como

ácido metano-, etano- o 2-hidroxietanosulfónico, o ácidos aromáticos sulfónicos, por ejemplo ácido benceno-, p-tolueno o naftaleno-2-sulfónico. Cuando están presentes varios grupos básicos pueden formarse sales de adición mono o poliácidas. Los compuestos que tienen grupos ácidos, un grupo carboxi o un grupo hidroxifenólico, pueden formar sales de metales o amonio, tales como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio con amoniaco o aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo trietilamina o tri-(2-hidroxietil)-amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo, N-etilpiperidina o N,N'-dimetilpiperazina. Son posibles mezclas de sales

Los compuestos que tienen grupos tanto ácidos como básicos pueden formar sales internas.

Para los propósitos de aislamiento o purificación, así como en el caso de compuestos que se utilizan adicionalmente como intermedios, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo los picratos. Sin embargo las sales farmacéuticamente aceptables, no tóxicas pueden utilizarse para propósitos terapéuticos, y aquellas sales por lo tanto son preferidas.

Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición ácida, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de la Fórmula (I) (o una fórmula de ejemplo de los mismos) con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, halógeno ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, amino ácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metano- o etano-sulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenesulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2-, 3- o 4-metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, N-ciclohexilsulfámico, N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

En presencia de radicales cargados negativamente, tales como carboxi o sulfo, también pueden formarse sales con bases, por ejemplo, sales de metales o amonio, tales como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio con aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo, trietilamina o tri(2-hidroxietil)amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo N-etilpiperidina o N,N'-dimetilpiperazina.

Cuando un grupo básico o ácido está presente en la misma molécula, un compuesto de fórmula (I) (o una fórmula de ejemplo del mismo) puede también formar sales internas.

Para propósitos de aislamiento o purificación también es posible utilizar sales farmacéuticamente no aceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando sea aplicable en la forma de las preparaciones farmacéuticas), y por lo tanto se prefieren estas.

A la vista de la cercana relación entre los compuestos novedosos en forma libre y aquellos en la forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden ser utilizadas como intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los nuevos compuestos, cualquier referencia a los compuestos libres anterior o de aquí en adelante debe entenderse como haciendo referencia también a las correspondientes sales, según sea apropiado y consecuente.

Los compuestos de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo de los mismos) y N-óxidos de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas, tal como se ha descrito anteriormente y de aquí en adelante.

Biología

La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de Bcr-Abl, EGF-R, VEGF-R2 (KDR) y FGFR3 (KDR) como receptor de tirosina quinasa puede demostrarse como sigue:

Prueba para la actividad contra Bcr-Abl:

La línea celular progenitora mieloide de murina 32Dcl3 transfectada con el vector de expresión p210 Bcr-Abl pGDp210Bcr/Abl (32D-bcr/abl) fueron obtenidas de J. Griffin (Dana Faber Cancer Institute, Boston, MA, USA). Las células expresan la proteína de fusión Bcr-Abl con una abl quinasa consecutivamente activa y un factor de crecimiento de proliferación independiente. Las células se expresan en RPMI 1640 (AMIMED), suero de ternera fetal al 10%, glutamina 2 mM (Gibco) ("medio completo"), y se prepara una reserva de trabajo congelando alícuotas de 2

x 10⁶ células por vial en un medio de congelación (95% FCS, 5% de DMSO (Sigma)). Después de descongelar, las células se usan durante un máximo de 10 a 12 pasos para los experimentos. El dominio anticuerpo anti abl SH3 catálogo # 05-466 de Upstate Biotechnology se utiliza para la ELISA. Para la detección de la fosforilación de bcr-abl, se usa el anticuerpo antifosfotirosina Ab PY20, marcado con fosfatasa alcalina (PY10(AP)) de ZYMED (catálogo # 03-7722). A manera de comparación y compuesto de referencia, se utiliza (N-[5-[4-(4-metil-piperazino-metil) -benzoilamido]-2-metilfenil]-4-(3-piridil) -2-pirimidina-amina, en la forma de sal de metano sulfonato (monomesilato) (STI571) (comercializado como Gleevec[®] o Glivec[®], Novartis). Se prepara una solución de reserva de 10 mM en DMSO y se almacena a -20°C. Para las pruebas celulares, la solución de reserva se disuelve en medio completo en dos etapas (1:100 y 1:10) para producir una concentración de partida de 10 µM seguida por la preparación de diluciones seriadas tres veces en medio completo. No se encontraron problemas de solubilidad usando este procedimiento. Los compuestos de prueba se tratan de forma análoga. Para la prueba, se siembran 200.000 células 32D-bcr/abl en 50 µl por pozo en placas de cultivo de tejidos de 96 pozos de fondo redondo. Se agregan 50 µl por pozo de las diluciones seriadas tres veces del compuesto de prueba a las células en triplicados. La concentración final del compuesto de prueba varía por ejemplo de 5 µM hasta 0.01 µM. Se utilizan celdas no tratadas como control. El compuesto se incuba junto con las células durante 90 minutos a 37°C, CO₂ al 5%, seguido por centrifugación de las placas de cultivo de tejidos a 1300 rpm (centrífuga Beckman GPR) y eliminación de los sobrenadantes con aspiración cuidadosa teniendo cuidado de no retirar ninguna de las células en pella. Las pellas de células se someten a lisis por adición de 150 µl de regulador de lisis (50 mM Tris/HCl, pH 7.4, cloruro de sodio 150 mM, EDTA 5 mM, EGTA 1 mM, NP-40 1% (detergente no iónico, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania), ortovanadato de sodio 2 mM, sulfonilfluoruro de fenilmetilo 1 mM, 50 µg/ml de aprotinina y 80 µg/ml de leupeptina), y bien se usó inmediatamente para la ELISA o se almacenó congelada a -20°C hasta su uso. El anticuerpo del dominio anti-abl SH3 es recubierto con 200 ng en 50 µl de PBS por pozo en placas de ELISA negras (placas negras Packard HTRF-96; 6005207) durante la noche a 4°C. Después de lavar 3 veces con 200 µl/pozo de PBS que contenían 0.05% de Tween 20 (PBST) 0.5% de TopBlock (Juro, catálogo # TB 232010), los sitios de enlazamiento residuales de la proteína se bloquean con 200 µl/pozo de PBST, 3% de TopBlock durante 4 horas a temperatura ambiente, seguidos por incubación con 50 µl de lisados de células no tratadas o del compuesto de prueba (20 µg de proteína total por pozo) durante 3-4 horas a 4°C. Después de 3 lavados se agregan 50 µl/pozo de PY20 (AP) (Zymed) diluido a 0.5 µg/ml en regulador de bloqueo y se incubó durante la noche (4 IC). Para todas las etapas de incubación, las placas se recubren con selladores de placa (Costar, catálogo # 3095). Finalmente las placas se lavan otras tres veces con regulador de lavado y una vez con agua desionizada antes de la adición de 90 µl/pozo del sustrato AP CPDStar TAU con Emerald II. Las placas ahora selladas con selladores de placa Packard Top Seal™-A (catálogo # 6005185) se incuban durante 45 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad y se cuantifica la luminiscencia midiendo los conteos por segundo (CPS) con un contador de centelleo de microplaca Packard Top Count (Top Count). Para la versión optimizada final de la ELISA, se transfieren 50 µl de los lisados de las células cultivadas, tratadas y lisadas en placas de cultivo de tejidos de 96 pozos, directamente de estas placas a las placas de ELISA que están prerrecubiertas con 50 ng/pozo del dominio AB 06-466 anti-abl-SH3 policlonal de conejo. La concentración de la antifosfotirosina AB PY20 (AP) puede reducirse a 0.2 µg/ml. El lavado, bloqueo e incubación del sustrato luminiscente se hace como se indicó anteriormente. La cuantificación se logra como sigue: La diferencia entre la lectura de ELISA (CPS) obtenida a partir de los lisados de las células 32D-bcr/abl no tratados y la lectura del ensayo de fondo (todos los componentes, pero sin lisado celular) se calcula y toma como 100% de reflexión de la proteína bcr-abl fosforilada constitutivamente presente en estas células. La actividad del compuesto en la actividad de la bcr-abl quinasa se expresa como reducción porcentual de la fosforilación de bcr-abl. Los valores para el IC₅₀ se determinan a partir de las curvas de respuesta a dosis mediante inter o extrapolación gráfica. Los compuestos de la invención aquí preferiblemente muestran valores de IC₅₀ en el rango de 15 nm a 500 µM, lo más preferiblemente de 15 nm a 200 µM.

Para ensayos celulares, los compuestos se disuelven en DMSO y se diluyen con medio completo para producir una concentración de partida de 10 µM seguida por la preparación de diluciones de 3 veces seriales en medio completo. Se sembraron células 32D o Ba/F3 que expresaban bien sea mutantes "wt"-Bcr-Abl o Bcr-Abl (por ejemplo, T-315-I) a 200.000 células en 50 µl de medio completo por pozo en placas de cultivo de tejidos de fondo redondo de 96 pozos. Se agregaron 50 µl por pozo de las diluciones seriadas de 3 veces del compuesto de prueba a las células en triplicado. Como control se utilizaron células no tratadas. El compuesto se incuba junto con las células durante 90 minutos a 37°C, CO₂ al 5%, seguido por centrifugación de las placas de cultivo a 1300 rpm (centrífuga Beckmann GPR) y eliminación de los sobrenadantes por aspiración cuidadosa teniendo cuidado de no retirar ninguna de la pellas de células. Las pellas de células se someten a lisis por adición de 150 µl de regulador de lisis (50 µM Tris/HCl, pH 7.4, cloruro de sodio 150 mM, EDTA 5 mM, EGTA 1 mM, NP-40 al 1%, ortovanadato de sodio 2 mM, PMSF 1 mM, 50 mg/ml de aprotinina y 80 mg/ml de leupeptina) y bien se usaron inmediatamente para la ELISA o se almacenaron congelados en placas a -20° C hasta el uso.

El dominio Ab 06-466 anti-abl-SH3 policlonal de conejo de Upstate fue recubierto a 50 ng en 50 µl de PBS por pozo en placas de ELISA negras (placas negras Packard HTRF-96; 6005207) durante la noche a 4°C. Después de lavar tres veces con 200 µl/pozo, que contenía 0.05% de Tween 20 (PBST) y 0.5% de TopBlock (Juro), los sitios de enlazamiento residuales de la proteínas se bloquearon con 200 µL/pozo de PBST, 3% de TopBlock durante 4 horas a temperatura ambiente seguidos por incubación con 50 µL de lisados de células no tratadas o tratadas con el compuesto (20 µg de proteína total por pozo) durante 3-4 horas a 4°C. Después de tres lavados, se marcaron 50

5 μ l/pozo de Ab PY20 (AP) antifosfotirosina con fosfatasa alcalina (Zymed) diluida a 0.2 μ g/ml: se agrega un regulador de bloqueo y se incuba durante la noche (4°C). Para todas las etapas de incubación las placas se cubren con selladores de placa (Costar). Finalmente, las placas se lavaron otras tres veces con regulador de lavado y una vez con agua desionizada antes de la adición de 90 μ l/pozo del sustrato AP CDPStar TAU con Emerald II. Las placas, ahora selladas con el TopSeal™-A Packard se incubaron durante 45 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad y la luminiscencia se cuantificó midiendo los conteos por segundo (CPS) con un contador de centelleo de microplaca Packard Top Count (Top Count).

10 La diferencia entre la lectura de ELISA (CPS) obtenida para los lisados de las células 32D-Bcr/Abl no tratadas y la lectura del ensayo de fondo (todos los componentes, pero sin lisado celular) se calcula tomando como 100% de reflexión la proteína Bcr-Abl fosforilada constitutivamente presente en las células. La actividad del compuesto sobre la actividad de la Bcr-Abl quinasa se expresa como reducción porcentual de la fosforilación de Bcr-Abl. Los valores del IC₅₀ (e IC₆₀) se determinan a partir de las curvas de respuesta a la dosis mediante extrapolación gráfica.

15 Los compuestos de la invención preferiblemente muestran aquí valores de IC₅₀ por debajo de 500 nm para la inhibición de la autofosforilación e inhibición de la proliferación independiente de IL-3 de los mutantes de Bcr-Abl en células transfectadas con Ba/F3, en particular T315I.

Las células 32D cl3 fueron obtenidas de la American Type Culture Collection (ATCC CRL11346) y las células Ba/F3 a partir de la Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares (DSMZ, Braunschweig y DSMZ No. ACC 300)

Palacios et al., Nature, 309: 1984, 126, PubMed ID 6201749.

20 Palacios et al., Cell, 41: 1985, 727, PubMed ID 3924409

Las células de Ba/F3.p210 y las células de murina hematopoyéticas 32D cl3 (células 32D p210) se obtuvieron transfectando la línea celular Ba/F3 hematopoyética de murina dependiente de IL-3 con un vector pGD que contenía p210BCR-ABL (B2A2) cDNA

Daley y Baltimore, 1988; Sattler et al., 1996; Okuda et al., 1996.

25 Daley, G.Q., Baltimore, D. (1988) Transformation of an interleukin 3-dependent hematopoietic cell line by the chronic myeloid leukemia-specific p210 BCR-ABL protein. PNAS 85,9312-9316

Sattler M, Salgia R, Okuda K, Uemura N, Durstin MA, Pisick E, et al. (1996) The protooncogene product p120CBL y the adaptor proteins CRKL y c-CRK link c-ABL, p190BCR-ABL y p210BCR-ABL a the phosphatidilinositol-3' kinase pathway. Oncogene 12, 839-46.

30 Okuda K, Golub TR, Gilliland DG, Griffin JD. (1996) p210BCR-ABL, p190BCR-ABL, y TEL/ABL activate similar signal transduction pathways en hematopoietic cell lines. Oncogene 13, 1147-52.

Prueba para la actividad contra c-KIT

35 El vector pFbacG01 de GIBCO donador de baculovirus se utilizó para generar un baculovirus recombinante que exprese los aminoácidos de la región aminoácidos 544-976 de los dominios de quinasa citoplasmática de c-KIT humano. Las secuencias de codificación para el dominio citoplasmático de c-Kit se amplifica por PCR a partir de una biblioteca de ADNc de útero humano (Clontech). El fragmento de ADN amplificado y el vector pFbacG01 se hicieron compatibles por ligamiento mediante digestión con BamH1 y EcoRI. La ligación de estos fragmentos de ADN dio como resultado el plásmido donador c-Kit de baculovirus. La producción de los virus, la expresión de las proteínas en células Sf9 y la purificación de las proteínas fusionadas en GST se llevaron a cabo como sigue:

40 Producción de virus: El vector de transferencia pFbacG01-c-Kit que contiene el dominio c-Kit quinasa es transfectado en la línea celular DH10Bac (GIBCO) y las células transfectadas se siembran en placas sobre placas de agar selectivas. Las colonias sin inserción de la secuencia de fusión en el genoma viral (portado por la bacteria) son azules. Las colonias individuales blancas se seleccionan y se aísla el ADN viral (bacmid) de la bacteria por procedimientos de purificación estándar de plásmidos. Las células Sf9 o las células Sf21 American Type Culture
45 Collection se transfieren entonces en matraces de 25 cm³ con el ADN viral utilizando el reactivo Cellfectin.

Determinación de la expresión de proteína a pequeñas escala en células Sf9: El medio que contiene los virus se recoge del cultivo de células transfectadas y se utiliza para infección con el fin de incrementar su título. Los medios que contenían el virus obtenidos después de dos rondas de infección se utiliza para expresión de la proteína a gran
50 escala. Para una expresión de proteína a larga escala se siembran placas de cultivo de tejidos redondas de 100 cm² con 5 x 10⁷ células/placa y se infectan con 1 ml de medio que contiene virus (aproximadamente 5 MOIs). Después

de 3 días las células se raspan de la placa y se centrifugan a 500 rpm durante 5 minutos. Las pellas de células de 10-20 x 100 cm² se resuspenden en 50 ml de regulador de lisis en hielo frío (Tris-HCl 25 mM, pH 7.5, EDTA 2 mM, NP-40 al 1%, DTT 1 mM, PMSF 1 mM). Las células se agitan sobre hielo durante 15 minutos y luego se centrifugan a 5000 rpm durante 20 minutos.

- 5 Purificación de proteína apuntada a GST: El lisado celular centrifugado se carga sobre una columna de glutatióna-sefarosa de 2 ml (Pharmacia) y se lava tres veces con 10 ml de Tris-HCl 25 mM, pH 7.5, EDTA 2 mM, DTT 1 mM, NaCl 200 mM. La proteína marcada con GST se eluye con 10 aplicaciones (1 ml cada una) de Tris-HCl, pH 7.5 25 mM, glutatióna reducida 10 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM, glicerol al 10% y se almacenó a -70°C.

- 10 Prueba de quinasa: Los ensayos con tirosina proteína quinasa se purificaron con GST-c-Kit llevándose a cabo en un volumen final de 30 ml que contenía 200-1800 ng de proteína enzimática (dependiendo de la actividad específica), Tris-HCl, pH 7.6 20 mM, MnCl₂ 3mM, MgCl₂ 3 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 10 μM, poli (Glu, Tir) 5 mg/ml 4:1, DMSO al 1%, ATP 1.0 μM y 0.1 μCi [³³P] ATP. La actividad se ensaya en presencia o ausencia de inhibidores midiendo la incorporación de ³³P desde [³³P] ATP en el sustrato poli (Glu, Tir) 4:1. La prueba (30 μl) se lleva a cabo en placas de 96 pozos a temperatura ambiente durante 20 minutos bajo condiciones descritas más adelante y terminadas por la adición de 20 μl de EDTA 125 mM. Subsecuentemente, se transfieren 40 μl de la mezcla de reacción a una membrana Immobilon-PVDF (Millipore, Bedford, MA, EE.UU.), sumergida previamente durante 5 minutos en metanol, enjuagada con agua, luego sumergida durante 5 minutos con H₃PO₄ al 0.5% y montada sobre un distribuidor de vacío con fuente de vacío desconectada. Después de detectar estas muestras, se conecta al vacío y cada pozo se enjuaga con 200 μl de H₃PO₄ al 0.5%. Se retiran las membranas y se lavan 4 veces sobre un agitador con H₃PO₄ al 1.0% y una vez con etanol. Las membranas se cuentan después del secado a temperatura ambiente, se montan sobre un marco de 96 pozos de Packard TopCount, y la adición de 10 μl/pozo de Microscint TM (Packard). Los valores IC₅₀ se calcularán por análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto en duplicado, a cuatro concentraciones (usualmente 0.01, 0.1, 1 y 10 μM). Una unidad de actividad de proteína quinasa se define como una nmol de ³³PATP trasferido desde [³³P] ATP para el sustrato proteínico por minuto por mg de proteína a 37°C.
- 25

Prueba para actividad contra EphB4

La eficacia de los compuestos de la fórmula I como inhibidores de las quinasas del receptor Efrin B4 (EphB4) puede demostrarse como sigue:

- 30 Generación de Bac-to-Bac™ (Invitrogen Life Technologies, Basilea, Suiza) vectores de expresión de fusión con GST: Las regiones de codificación citoplasmática completas de la clase EphB se amplifican por PCR a partir de librerías de ADNc derivadas de placenta o cerebro humano, respectivamente. Se generan Baculovirus recombinantes que expresan la región de aminoácidos 566-987 del receptor EphB4 humano (SwissProt Database, Accesion No. P54760). La secuencia de GST se clona en el vector pFastBac1® (Invitrogen Life Technologies, Basilea, Suiza) y se amplificó por PCR. Los ADNc que codifican los dominios del receptor EphB4, respectivamente se clonan en el cebador 3'prima marco hasta la secuencia GST en su vector FastBac1 modificado para generar los vectores donores pBAC-to-Bac™. Las colonias individuales que surgen de la transformación se inoculan para dar cultivos durante la noche para preparación de plásmidos a pequeña escala. El análisis de las enzimas de restricción del plásmido de ADN revela varios clones que contienen insertos de los sitios esperados. Por secuenciamiento automatizado los insertos de aproximadamente 50 bp de las secuencias de vector de flanqueo se confirman en ambas cadenas.
- 40

- 45 Producción de virus: Los virus para cada una de las quinasas se hacen de acuerdo con el protocolo suministrado por GIBCO si no se establece otra cosa. Para resumir, los vectores de transferencia que contienen los dominios de quinasa se transfectan en la línea celular DH10Bac (GIBCO) y se siembran en placas sobre placas de agar selectivas. Las colonias sin inserción de la secuencia de fusión hacia el genoma viral (llevada a cabo por las bacterias) son azules. Las colonias blancas individuales son seleccionadas y el ADN viral (bacmido) se aíslan de las bacterias por procedimientos estándar de purificación de plásmidos. Se transfectan células Sf9 o Sf21 en matraces de 25 cm² con el ADN viral utilizando el reactivo Cellfectin de acuerdo con el protocolo.

- 50 Purificación de las quinasas marcadas GST: El lisado celular centrifugado se carga sobre una columna de glutatióna-sefarosa 2 μl (Pharmacia) y se lava tres veces con 10 ml de TrisHCl, pH 7.5 25 mM, EDTA 2 mM, DTT 1 mM, NaCl 200 mM. Las proteínas GST marcadas luego son eluidas durante 10 aplicaciones (1 ml cada una) de Tris-HCl 25 mM, pH 7.5, glutatióna reducida 10 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM, glicerol al 10% y almacenado a -70°C.

- 55 Pruebas de proteína quinasa: Las actividades de las proteína quinasa se prueban en presencia o ausencia de inhibidores, midiendo la incorporación de ³³P a partir de [³³P]ATP en un polímero de ácido glutámico y tirosina (poli (Glu, Tir)) como sustrato. Las pruebas de quinasa con GST-EphB purificado (30ng) se llevan a cabo durante 15-30 minutos a temperatura ambiente en un volumen final de 30 μl que contiene 20 mM Tris HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 3-50 mM MnCl₂, 0.01 mM Na₃VO₄, 1%DMSO, 1 mM DTT, 3 μg/mL poly(Glu,Tyr) 4:1 (Sigma; St. Louis, Mo., USA) y 2.0-3.0 μM ATP (γ-³³P]-ATP 0.1 μCi). La prueba se termina mediante la adición de 20 μl de EDTA 125 mM.

Subsecuentemente, se transfieren 40 μ l de la mezcla de reacción sobre la membrana Immobilon-PVDF (Millipore, Bedford, MA, EE.UU.), sumergido previamente durante 5 minutos en metanol, enjuagado con agua, luego sumergido durante 5 minutos con H_3PO_4 al 0.5% y montado sobre un distribuidor de vacío con la fuente de vacío desconectada. Después de observar todas las muestras, se conecta al vacío y cada pozo bien enjuagado con 200 μ l de H_3PO_4 al 0.5%. Las membranas se retiran y se lavan 4 veces sobre un agitador con H_3PO_4 al 1.0% y una vez con etanol. Las membranas se cuentan después del secado a temperatura ambiente, montando un marco Packard TopCount96-pozo y además 10 μ l/pozo de Microscint™ (Packard). Los valores de IC_{50} se calcularon mediante análisis por regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto en duplicado en cuatro concentraciones (usualmente 0.01, 0.1, 1 y 10 μ M). Una unidad de actividad de proteína quinasa se define como 1 nmol de ^{33}P ATP transferida desde [^{33}P] ATP a la proteína de sustrato por minuto por mg de proteína a 37°C.

Prueba para actividad contra EGF-R:

La inhibición de la actividad de la EGF-R tirosina quinasa puede demostrarse utilizando métodos conocidos, por ejemplo utilizando el dominio intracelular recombinante de receptor EGF [EGF-R ICD; véase, por ejemplo E. McGlynn et al., *Europ. J. Biochem.* 207, 265-275 (1992)]. Comparado con control sin inhibidor, los compuestos de la fórmula I inhiben la actividad enzimática en un 50% (IC_{50}), por ejemplo en una concentración que va de 0.0005 a 0.5 μ M, especialmente de 0.001 a 0.1 μ M.

Así como o en vez de inhibir la actividad de la EGF-R tirosina quinasa, los compuestos de la fórmula I también inhiben otros miembros de la familia de receptores, tales como ErbB-2. La actividad inhibitoria (IC_{50}) está aproximadamente en el rango de 0.001 a 0.5 μ M. La inhibición de ErbB-2 tirosina quinasa (HER-2) puede determinarse, por ejemplo, de forma análoga al método utilizado para la proteína tirosina quinasa EGF-R [véase C. House et al., *Europ. J. Biochem.* 140, 363-367 (1984)]. La quinasa ErbB-2 puede aislarse, y su actividad determinarse, por medio de protocolos conocidos per se, por ejemplo de acuerdo con T. Akiyama et al., *Science* 232, 1644 (1985).

Prueba para actividad contra VEGF-R2 (KDR):

La inhibición de la autofosforilación del receptor inducida por VEGF puede confirmarse con un experimento in vitro adicional en células tales como células CHO transfectadas, las cuales se expresan permanentemente el receptor humano VEGF-R2 (KDR), que se siembran en medio de cultivo completo (con 10% de suero de ternera fetal = FCS) en placas de cultivo de células de 6 pozos y se incuban a 37°C bajo CO_2 al 5%, hasta que muestran aproximadamente 80% de confluencia. Los compuestos que se van a probar se diluyen entonces en medio de cultivo (sin FCS, con 0.1% de albumina de suero bovino) y se agregan a las células. (Los controles comprenden medio sin compuesto de prueba). Después de 2 horas de incubación a 37°C, se agregan VEGF recombinante; la concentración final de VEGF es 20 ng/ml. Después de 5 minutos adicionales de incubación a 37°C, las células se lavan dos veces con PBS enfriado con hielo (solución salina regulada con fosfato) e inmediatamente se somete a lisis en 100 μ l de regulador de lisis por pozo. Los lisados luego se centrifugan para retirar los núcleos celulares, y las concentraciones de proteína de los sobrenadantes se determinan utilizando una prueba de proteína comercial (BIORAD). Los lisados pueden entonces ser utilizados inmediatamente o, si es necesario, almacenados a -20°C.

Se lleva a cabo una ELISA de sándwich para medir la fosforilación de VEGF-R2: se inmoviliza un anticuerpo monoclonal para VEGF-R2 (por ejemplo Mab 1495.12.14; preparado por H. Towbin, Novartis o un anticuerpo monoclonal comparable) sobre placas de ELISA negras (OptiPlate™ HTRF-96 de Packard). Las células se lavan entonces y los sitios restantes libres de proteínas se saturan con TopBlock® al 3% (Juro catalogo No TB232010) en solución salina de fosfato con Tween 20® (monolaurato de polioxietilén (20) sorbitán, ICI/Uniquema) (PBST). Los lisados de células (20 μ g de proteína por pozo) se incuban entonces en estas placas durante la noche a 4°C junto con un anticuerpo antifosfotirosina acoplado con fosfatasa alcalina (PY20: AP de Zymed). Las placas se lavan de nuevo y el enlazamiento del anticuerpo antifosfotirosina al receptor fosforilado capturado se demuestra entonces utilizando un sustrato AP luminiscente (CDP-Star, listo para usar, con Emerald II; Applied Biosystems). La luminiscencia se mide en un Contador de Centelleo de Micro Placa Top Count de Packard. La diferencia entre la señal del control positivo (estimulada con VEGF) y el del control negativo (no estimulado con VEGF) corresponde a la fosforilación de VEGF-R2 inducida por VEGF (= 100%). La actividad de las sustancias probadas se calcula como porcentaje de inhibición de la fosforilación de VEGF-R2 inducida por VEGF, donde la concentración de sustancia que induce la mitad de la inhibición máxima se define como el IC_{50} (dosis individual para 50% de inhibición).

Prueba de actividad contra proteína quinasas recombinantes Ret (Ret-Men2A), Tie-2 (Tek) y FGFR3-K650E:

Clonación y expresión de proteínas quinasas recombinantes: (Ret); el vector donador de baculovirus pFB-GSTX3 se utilizó para generar un baculovirus recombinante que expresa la región de aminoácidos B58-1072 del dominio de quinasa intracitoplásmica de Ret-Men2A humano que corresponde con el tipo de dominio de quinasa silvestre de Ret. La secuencia de codificación para el dominio citoplasmático de Ret fue amplificada por PCR a partir del plásmido pBAB puro Ret-Men2A el cual fue recibido del Dr. James Fagin, College of Medicine, University of Cincinnati (colaboración para NovaTAis). Los fragmentos de ADN amplificados y el vector pBF-GSTX3 se hicieron compatibles

para ligación por digestión con Sall y KpnI. La ligación de estos fragmentos de ADN dio como resultado el plásmido donador de baculovirus pFB-GX3-Ret (-Men2A).

(Tie-2/Tek): El vector donador de baculovirus pFbacG01 se utilizó para generar un baculovirus recombinante que expresaba los aminoácidos de la región de aminoácidos 773-1124 del dominio de quinasa citoplasmática de Tek humana, fusionada por el terminal N a GST (provisto por Dr. Marmè, Institute of Molecular Medicine, Freiburg, Alemania con base en una colaboración de investigación). El Tek fue reclonado en el vector de transferencia pFbacG01 por escisión de EcoRI y ligación con pFbacG01 digerido con EcoRI (FBG-Tie2/Tek).

(FGFR-3-K650E): El vector donador de baculovirus pFastbacGST2 fue utilizado para generar un baculovirus recombinante que expresaba los aminoácidos de la región de aminoácidos (aa) 411-806 del dominio citoplasmático de FGFR-3 fusionado a través de un terminal N con GST (provisto por el Dr. Jim Griffin, Dana Farber Cancer Institute, Boston, USA con base en colaboración de investigación). El ADN que codificó los aminoácidos 411-806 fue amplificado por PCR, insertado en el vector pFastbac-GT2 para producir pFB-GT2-FGFR3-wt. El plásmido a su vez se utilizó para generar un vector que codifica FGFR3 (411-806) sin una mutación en K650 utilizando el Kit de mutagénesis dirigido al XL-Site de Stratagene para producir pFB-GT2-FGFR3-K650E. La producción de los virus, la expresión de las proteínas en las células Sf9 y la purificación de las células fusionadas con GST se llevaron a cabo como se describió en las secciones siguientes.

Producción del virus: Los vectores de transferencia que contenían los dominios de quinasa fueron transfectados en la línea celular DH10Bac (GIBCO) y sembrados sobre placas de agar selectivo. Las colonias sin inserción de la secuencia de fusión en el genoma viral (portadas por las bacterias) son azules. Se seleccionaron colonias blancas individuales y se aisló el ADN viral (bácmido) de las bacterias por procedimientos de purificación de plásmidos estándar. Se transfectaron entonces células Sf9 o células Sf21 en matraces de 25 cm³ con el ADN viral utilizado el reactivo Cellfectin.

Determinación de la expresión de proteínas a escala pequeña en células Sf9: Los medios que contenían el virus fueron recolectados del cultivo celular transfectado y utilizados para infección con el fin de incrementar su título. Los medios que contenían el virus obtenido después de dos rondas de infección se utilizaron para expresión de la proteína a gran escala. Para la expresión de proteína a gran escala se sembraron placas de cultivo de tejidos redondas de 100 cm² con 5x10⁷ células/placas y se infectaron con 1 ml de medio que contenía virus (aprox 5 MoIs). Después de 3 días las células fueron raspadas de la placa y centrifugadas a 500 rpm durante 5 minutos. Las pellas de células de 10-20 placas de 100 cm² fueron resuspendidas en 50 ml del regulador de lisis enfriado en hielo (25mMTris-HCl, pH7.5, 2mMEDTA, 1%NP-40, 1mM DTT, 1mMP MSF). Las células fueron agitadas sobre hielo durante 15 minutos y luego se centrifugaron a 5000 rpm durante 20 minutos.

Purificación de proteínas marcadas con GST: El lisado de células centrifugado fue cargado sobre una columna de 2 ml de glutatona-sefarosa y se lavó tres veces con 10 ml de tris-HCl 25 mM, pH 7.5, EDTA 2 mM, DTT 1 mM, NaCl 200 mM. Las proteínas marcadas con GST fueron eluidas entonces con 10 aplicaciones (1 ml de cada una de tris-HCl 25 mM, pH 7.5, glutatona reducida a 10 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM, glicerol al 10% y se almacenaron a -70°C.

Medición de la actividad enzimática: Las pruebas de tirosina proteína quinasa con GST-Ret, GST-Tek o GST-FGFR-3-K650E purificados fueron llevadas a cabo en un volumen final de 30 µL con concentraciones finales de los siguientes componentes: Ret incluido 15 ng of GST-Ret, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 1 mM MnCl₂, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 3 mg/mL poly(Glu,Tyr) 4:1, 1 % DMSO y 2.0 mM ATP (γ-[³³P]-ATP 0.1 mCi). Tek incluido 150 ng of GST-Tek, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 3 mM MnCl₂, 3 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.01 mM Na₃VO₄, 250 mg/mL PEG 20'000, 10 mg/mL poly(Glu,Tyr) 4:1, 1% DMSO y 4.0 mM ATP (γ-[³³P]-ATP 0.1 mCi). FGFR-3-K650E incluido 10 ng of GST-FGFR-3-K650E, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 3 mM MnCl₂, 3 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.01 mM PEG 20'000, 10 mg/mL poly(Glu,Tyr) 4:1; 1 % DMSO y 4.0 mM ATP (γ-[³³P]-ATP 0.1 mCi). La actividad fue probada en presencia o ausencia de inhibidores, midiendo la incorporación de ³³P de [γ-³³P] ATP en poli (Glu, Tyr) 4:1. La prueba fue llevada a cabo en placas de 96 pozos a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo las condiciones descritas más abajo y se determinó mediante la adición de 50 µL de EDTA 125 mM. Subsecuentemente, se transfirieron 60 µL de la mezcla de reacción sobre una membrana Immobilon-PVDF (Millipore) sumergida previamente durante 5 minutos en metanol, enjuagada con agua, luego sumergida durante 5 minutos en H₃PO₄ al 0.5% y montada sobre un distribuidor de vacío con la fuente de vacío desconectada. Después de sembrar todas las muestras, se conectó el vacío y cada pozo se enjuagó con 200 µL de H₃PO₄ al 0.5%. Las membranas fueron retiradas y lavadas cuatro veces sobre un agitador con H₃PO₄ al 1.0%, una vez con etanol. Las membranas fueron contadas después de secar a temperatura ambiente, montadas sobre un marco de 96 pozos de Packard TopCount, y la adición de 10 µL/pozo de Microscint TM (Packard). Se calcularon los valores IC₅₀ por análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto en duplicado, a 4 concentraciones (usualmente 0.01, 0.1, 1 y 10 µM). Una unidad de actividad de proteína quinasa se define como un nmol de ³³P ATP transferido desde [γ-³³P] ATP a la proteína sustrato por minuto por mg de proteína a 37°C.

Sobre la base de los estudios inhibidores aquí descritos, un compuesto de la fórmula (I) o (I*) o (fórmulas de ejemplo de los mismos) de acuerdo con la invención muestra eficacia terapéutica especialmente contra trastornos dependientes de la quinasa proteína, especialmente enfermedades proliferativas.

5 Las heteroaril aril ureas útiles de acuerdo con la invención, especialmente los compuestos de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo de los mismos), que inhiben las actividades de la proteína quinasa mencionadas especialmente las tirosina proteína quinasa mencionadas anteriormente y más adelante, pueden por lo tanto utilizarse para el tratamiento de enfermedades dependientes de la proteína quinasa. Las enfermedades dependientes de la proteína quinasa son especialmente enfermedades proliferativas, preferiblemente tumores benignos o especialmente malignos (por ejemplo carcinoma de los riñones hígado, glándulas adrenales, vejiga, seno, estomago, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmones, vagina o tiroides, sarcoma, glioblastomas y numerosos tumores de cuello y cabeza, así como leucemias). Son capaces de acercarse a la regresión de los tumores y prevenir la formación de metástasis tumoral y el crecimiento de metástasis (también micro). Además pueden utilizarse en hiperproliferación epidérmica (por ejemplo, soriasis), en hiperplasia de próstata y en el tratamiento de neoplasias, especialmente de carácter epitelial, por ejemplo carcinoma mamario. También es posible utilizar los compuestos de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo de los mismos) en el tratamiento de enfermedades del sistema inmune en las cuales están involucradas varias o, especialmente, tirosina proteína quinasa individuales; adicionalmente, los compuestos de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplos de los mismos) puede utilizarse en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central o periférico donde está involucrada la transmisión de señales por al menos una tirosina proteína quinasa, especialmente seleccionada de las mencionadas específicamente.

20 La expresión de FGFR1 (también conocida como "Fig"), FGFR2 (también conocida como "Bek"), y similares pertenecientes a una familia de receptores del factor de crecimiento de fibroblastos se reporta como presente en diversos tipos de cáncer tales como tumores de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de seno, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, y cáncer prostático (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87: 5710-5714 (1990); Oncogene. 1997 August 14; 15 (7): 817-26; Cancer Res. 1994 January 15; 54 (2): 523-30; Cancer Res. 1992 February 1; 52 (3): 571-7). En particular, se informa para cáncer gástrico que la sobre expresión de FGFR2 se correlaciona con una pobre prognosis principalmente en cánceres pobremente diferenciados tales como cánceres del scirrhous gástrico. (lin Cancer Res. 1996 August; 2 (8): 1373-81; J Cancer Res Clin Oncol. 2001 April; 127 (4): 207-16; Int Rev Cytol. 2001; 204: 49-95). Enfermedades adicionales asociadas con FGFR1 y FGFR4 son diabetes y obesidad.

30 Las enfermedades relacionadas con FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4 se han descrito aquí previamente bajo el encabezamiento "ANTECEDENTE", y como inhibidores de estas quinasa los compuestos de la invención pueden encontrar aplicación en el tratamiento de esas enfermedades.

35 Como inhibidores de la actividad del receptor VEGF de tirosina quinasa, los compuestos de la invención pueden inhibir primariamente el crecimiento de vasos sanguíneos y son por lo tanto, por ejemplo, efectivos contra un cierto número de enfermedades asociadas con la angiogénesis desregulada, especialmente enfermedades causadas por neovascularización ocular, especialmente retinopatías, tales como retinopatía diabética o degeneración de la mácula relacionada con la edad, soriasis, hemangioblastoma, tales como hemangioma, trastornos proliferativos celulares mesangiales, tales como enfermedades renales crónicas o agudas, por ejemplo, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica o rechazo a trasplantes, o especialmente enfermedades renales inflamatorias, tales como glomerulonefritis, especialmente glomerulonefritis mesangioproliferativa, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, nefroesclerosis hipertensiva, ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, diabetes, endometriosis, asma crónico y especialmente enfermedades neoplásicas (tumores sólidos, pero también leucemias y otros "tumores líquidos", especialmente los que expresan KDR), tal como especialmente cáncer de seno, cáncer del colon, cáncer de pulmones (especialmente cáncer de pulmones de células pequeñas), cáncer de la próstata o sarcoma se Kaposi. Un compuesto de la fórmula (I) o (o fórmulas de ejemplo del mismo) (o un n-óxido del mismo) inhibe el crecimiento de tumores y es especialmente adecuado para prevenir la dispersión metastática de los tumores y el crecimiento de micrometástasis.

50 El receptor dos del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-R2; KDR) se expresa selectivamente en el endotelio vascular primario y es esencial para el desarrollo vascular normal. Con el fin de crecer más allá de su tamaño mínimo, los tumores deben generar nuevo suministro vascular. La angiogénesis, o el brote de nuevos vasos sanguíneos, es un proceso central en el crecimiento de tumores sólidos. Para muchos tipos de cáncer, el grado de vascularización de un tumor es un indicador pronóstico negativo que significa una enfermedad agresiva y el incremento potencial de la metástasis. Esfuerzos recientes para entender la base molecular de la angiogénesis relacionada con los tumores han identificado varios agentes terapéuticos potenciales, incluyendo el receptor de las tirosina quinasa para el factor de crecimiento endotelial vascular del factor angiogénico (VEGF) (véase Zeng et al., J. Biol. Chem. 276(35), 32714-32719 (2001)). Las heteroaril aril ureas de acuerdo con la presente invención, especialmente los compuestos de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo de los mismos) para uso como inhibidores de KDR son así apropiados especialmente para terapia de enfermedades relacionadas con la sobreexpresión del receptor VEGF de la tirosina quinasa. Entre estas enfermedades, especialmente retinopatías, son especialmente importantes degeneración de la mácula relacionada con la edad, soriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, enfermedades inflamatorias, tales como enfermedades inflamatorias reumatoideas o reumáticas,

60

especialmente artritis, tales como artritis reumatoide, u otros trastornos crónicos, tales como asma crónica, aterosclerosis arterial o postransplante, endometriosis y especialmente enfermedades neoplásticas, por ejemplo, los así llamados tumores sólidos (especialmente cánceres del tracto gastrointestinal, el páncreas, seno, estómago, 5 cérvix, vejiga, riñón, próstata, ovarios, endometrio, pulmones, cerebro, melanoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, mesotelioma pleural maligno, linfoma o mieloma múltiple) y tumores líquidos (por ejemplo leucemias).

En particular, la presente invención es pertinente al uso de un compuesto de la fórmula I para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo, un trastorno del esqueleto, un cáncer, un tumor sólido, especialmente un cáncer epitelial, una enfermedad inflamatoria o autoinmune mediada por células T.

10 En la leucemia mielogénica crónica (CML), una translocación cromosómica balanceada recíprocamente en las células madre hematopoyéticas (HCS) produce el gen híbrido BCR-ABL. Este último codifica la proteína de fusión oncogénica Bcr-Abl. Mientras que ABL codifica una proteína tirosina quinasa estrechamente regulada, la cual juega un papel fundamental en la regulación de la proliferación, adherencia y apoptosis celular, el gen de fusión BCR-ABL codifica una quinasa activada constitutivamente, que transforma la HSC para producir un fenotipo que exhibe 15 proliferación clonal desregulada, capacidad reducida para adherirse a los estromas de la medula ósea y reduce la respuesta apoptótica a los estímulos mutagénicos, lo que permite que se acumulen progresivamente más transformaciones malignas. Los granulocitos resultantes fracasan en desarrollarse hacia linfocitos maduros y son liberados en la circulación, llevando una deficiencia en las células maduras y una susceptibilidad incrementada a la infección. Los inhibidores competitivos del ATP de Bcr-Abl han sido descritos de manera que evitan la activación mitogénica de la quinasa y las rutas antiapoptóticas (por ejemplo quinasa P-3 y SATT5), llevando a la muerte de las células del fenotipo Bcr-Abl y por lo tanto proveyendo una terapia efectiva contra CML. Las heteroaril ureas de acuerdo con la presente invención, especialmente los compuestos de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo de los mismos) son por lo tanto apropiados especialmente para la terapia de enfermedades relacionada con su sobreexpresión, especialmente leucemias, tales como las leucemias, por ejemplo CML o ALL.

25 Los compuestos de las fórmulas I*, II*, III*, IV*, V*, V*, VII*, VIII* o IX* (o fórmulas de ejemplo de los mismo), a la vista de su actividad como inhibidores del receptor PDGF, también son especialmente apropiados para el tratamiento de enfermedades proliferativas, especialmente cáncer de pulmón de células pequeñas, aterosclerosis, trombosis, soriasis, escleroderma o fibrosis.

También hay experimentos que demuestran la actividad antitumoral de los compuestos de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo de los mismos) en vivo. La actividad antitumoral en vivo se prueba, por ejemplo utilizando líneas celulares de carcinoma de seno, tales como el carcinoma de seno dependiente de estrógeno humano (MCF-7 (ATCC: HTB22) o ZR-75-1 (ATCC: CRL1500), o los carcinomas de seno independientes de estrógeno MDA-MB468 (ATCC: HTB132) o MDA-MB231 (ATCC: HTB26); líneas celulares de carcinoma de colon (205 (ATCC: CCL222); líneas celulares de glioblastoma, tales como los glioblastomas U-87MG (ATCC: HTB14) o U-373MG (ATCC: HTB17); líneas celulares de carcinoma de pulmón, tales como los carcinomas de pulmón de células pequeñas (NCI-H69 (ATCC: HTB119) o NCI-H209 (ATCC: HTB172), o el carcinoma de pulmón NCI-H596 (ATCC: HTB178); líneas celulares de tumores de piel, tales como los melanomas Hs294T (ATCC: HTB140) o A375 (ATCC: CRL 1619); líneas celulares tumorales del sistema genitourinario, tales como el carcinoma ovárico NIH-Ovcar3 (ATCC: HTB161), así como los carcinomas de próstata DU145 (ATCC: HTB81) o PC-3 (ATCC: CRL 1435), o carcinoma de vejiga T24 (ATCC: HTB4); carcinomas epiteliales, tales como el carcinoma epitelial KB31; o (especialmente con respecto a las leucemias) células K562 (American Type Culture Collection, Mannassas, VA) o células CFU-G humanas (CFU-G significa unidad formadora de colonia de granulocitos, y representa una célula precursora temprana pero comprometida a la formación de granulocitos en la corriente sanguínea o en la medula ósea) cada una de las cuales se trasplanta en ratones hembra o macho Balb/c lampiños. Otras líneas celulares incluyen líneas de células leucémicas tales como K-562, SUPB15, MEG01, Ku812F, MOLM-13, BaF3, CEM/0, JURKAT/0 o U87MG.

Los tumores se obtienen después de inyección subcutánea de las células respectivas (mínimo 2×10^6 células en 100 ml de solución salina fisiológica regulada con fosfato) en los ratones portadores (por ejemplo, 4-8 ratones por línea celular). Los tumores resultantes se pasan en forma seriada a través de al menos tres trasplantes subsecuentes antes de que se inicie el tratamiento. Los fragmentos de tumor (aproximadamente de 25 mg cada uno se inyectan por vía subcutánea en el flanco izquierdo de los animales utilizando una aguja de Trocar de calibre 13 bajo narcosis con Forene (Abbott, Suiza) para implantación. Los ratones trasplantados con el tumor dependiente de estrógeno reciben el suministro, además, de una pella de estrógenos (1.0 cm de un tubo con una cantidad apropiada para propósitos médicos, Dow Chemicals, con 5 mg de estradiol, Sigma). El tratamiento se inicia de forma rutinaria (esto es con una carga baja o intermedia tumoral), tan pronto como el tumor ha alcanzado un tamaño promedio de 100 mm³. El crecimiento tumoral se determina una vez, dos veces o tres veces a la semana (dependiendo del crecimiento tumoral de la línea celular) y 24 horas después del último tratamiento por medición del diámetro perpendicular. En el caso de tumores, los volúmenes tumorales se determinaban de acuerdo con la fórmula $L \times D \times p/6$ (véase Evans, B.D., Smith, I.E., Shorthouse, A.J. y Millar, J.J., Brit. J. Cancer, 45: 466-468, 1982). La actividad antitumoral se expresa como T/C% (incremento promedio del volumen tumoral de animales tratados dividido por el incremento promedio de volumen tumoral en animales de control multiplicado por 100). La regresión del tumor (%)

representa el volumen de tumor medio más pequeño comparado con el volumen de tumor medio al inicio del tratamiento. Cada animal en el cual el tumor alcanza un diámetro de más de 1.5 a 2 cm³ es sacrificado. La carga de leucemia se establece examinando tanto el recuento de glóbulos blancos periféricos como el peso del bazo y el timo en animales tumorizados con líneas celulares de leucemia.

5 Una programación de ejemplo (aunque no limitante) para la administración de una heteroaril aril urea, especialmente de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo de la misma), o una sal de la misma, es la administración diaria, preferiblemente con una a tres dosificaciones durante un tiempo más largo, posiblemente hasta que la enfermedad se cure o, si solamente se alcanza el tratamiento paliativo, por tanto tiempo como sea requerido; alternativamente, es posible el tratamiento por ejemplo durante 5 días, y/o la administración en los días 1, 4 y 9, con repetición
10 eventual después de un cierto tiempo sin tratamiento. Alternativamente, son posibles tratamientos varias veces al día (por ejemplo 2 a 5 veces) o tratamiento por administración continua (por ejemplo infusión), por ejemplo en los puntos de tiempo indicados en la última frase. En general, La administración es oral, o parenteral, preferiblemente oral. Los compuestos de prueba se diluyen preferiblemente en agua o en solución salina estéril al 0.9%.

15 Todas las líneas celulares tumorales humanas se obtienen de la American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD., USA) si no se indica otra cosa y se cultivan en los medios sugeridos con los aditivos correspondientes (condiciones de cultivo ATCC), si no se menciona otra cosa. Las células BALB/c 3T3 c-sis y b-sis transformadas se obtienen de el Dr. C. Stiles (Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA). Se cultivan en medio "Dulvecco Eagle modificado (DMEM)", que se suplementa con suero de ternera al 10% e higromicina B en una concentración de 0.2 mg/ml o G418 en una concentración de 0.5 mg/ml las células BALB/c AMuLV A.6R.1 (ATCC) se mantienen en
20 DMEM, complementada con 10% de suero de ternera fetal.

La actividad farmacológica de una heteroaril aril urea de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo de la misma) puede por ejemplo, demostrarse en un estudio clínico en un procedimiento de prueba tal como se describe esencialmente a continuación. Los estudios clínicos adecuados son, por ejemplo, estudios de marcación abierta no aleatorizados, con escalación de dosis en pacientes con una de las enfermedades tumorales mencionadas más arriba. Los ejemplos
25 benéficos sobre las enfermedades proliferativas pueden determinarse directamente a través de los resultados en estos estudios o por cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales para una persona experimentada en la técnica. La eficacia del tratamiento puede determinarse en tales estudios, por ejemplo, en el caso de tumores después de 18 o 24 semanas por evaluación radiológica de los tumores cada 6 semanas, en caso de leucemia, por ejemplo, por determinación del conteo de glóbulos blancos aberrantes, y por tinción de células mononucleares y/o por medio de la determinación de enfermedad residual (MRD), por ejemplo, por FACS-LPC MRD o PCR.
30

Alternativamente, puede utilizarse un estudio ciego doble controlado por placebo con el fin de probar los beneficios de las heteroaril aril ureas útiles de acuerdo con la invención, especialmente los compuestos de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo de los mismos) mencionados aquí.

35 La familia trk de los receptores de la neurotrofina (trkA, trkB, trkC) promueve la supervivencia, crecimiento y diferenciación de los tejidos neuronales y no neuronales. La proteína trkB se expresa en células tipo neuroendocrinas en el intestino delgado y en el colon, en las células alfa del páncreas, en los monocitos y macrófagos de los nodos linfáticos y del bazo, y en las capas granulares de la epidermis (Shibayama y Koizumi. 1996). La expresión de la proteína trkB ha sido asociada con una progresión desfavorable del tumor de Wilms y de
40 los neuroblastomas. Además, la trkB se expresa en células de próstata cancerosas pero no en células normales. La ruta de señalización corriente abajo de los receptores trk involucra la cascada de activación de MAPK a través de los genes Shc, Ras activado, ERK-1 y ERK-2, y la ruta de transducción PLC-gama I (Sugimoto et al., 2001).

45 La quinasa c-Src transmite las señales oncogénicas de muchos receptores. Por ejemplo, la sobreexpresión de EGFR o HER3/neu en tumores lleva a la activación constitutiva de c-Src, la cual es característica de la célula maligna pero está ausente en las células normales. Por otro lado, los ratones deficientes en la expresión de c-Src exhiben un fenotipo osteopetrótico, indicando una participación clave de la c-Src en la función de los osteoclastos y una posible participación en trastornos relacionados.

La familia de quinasas Tec, Bmx, una proteína tirosina quinasa no receptora, controla la proliferación de células cancerígenas epiteliales mamarias.

50 El receptor tres del factor de crecimiento de fibroblastos demostró ejercer 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 tres de factor de crecimiento de fibroblastos, y una mutación, la TDII FGFR35, tiene una actividad de tirosina quinasa constitutiva que activa el factor de transcripción Stat1, que lleva la expresión de un inhibidor del ciclo celular, la detención del crecimiento y el desarrollo anormal de los huesos (Su et al., Nature, 1997, 386, 288-292). FGFR35 también se expresa frecuentemente en cánceres tipo mieloma múltiple.
55

La actividad del suero y de la quinasa regulada por glucocorticoides (SGK) se correlaciona con las actividades de los canales de iones, en particular, los canales de sodio y/o potasio y los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de la hipertensión.

5 Lin et al (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078 y P. Lin (1998), han demostrado una inhibición del crecimiento tumoral y vascularización y también un descenso de la metástasis del pulmón durante las infecciones adenovirales o durante las inyecciones del dominio extracelular de Tie-2 (Tek) en tumores de seno y en modelos de xenoinjerto en melanoma. Los inhibidores de Tie2 pueden utilizarse en situaciones donde la neovascularización ocurre de forma inapropiada (esto es, en retinopatía diabética, inflamación crónica, soriasis, sarcoma de Kaposi, neovascularización crónica debida a degeneración macular, artritis reumatoide, hemangioma infantil y cánceres).

10 La Lck juega un papel en la señalización de las células T. Los ratones que carecen del gen Lck tienen una capacidad pobre para desarrollar timocitos. La función del Lck como activador positivo de la señalización de las células T sugiere que los inhibidores de Lck pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide.

15 JNK junto con otros MAPK, han sido implicados por tener un papel en la respuesta de mediación celular al cáncer, agregación de plaquetas inducida por trombina, trastornos de inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunes, muerte celular, alergias, osteoporosis y enfermedades del corazón. Los objetivos terapéuticos relacionados con la activación de la ruta de JNK incluyen leucemia mielógena crónica (CML), artritis reumatoide, asma, osteoartritis, isquemia, cáncer y enfermedades neurodegenerativas. Como resultado de la importancia de la activación de JNK asociada con enfermedades del hígado o episodios de isquemia hepática, los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de diversos trastornos hepáticos. Un papel para el JNK en las enfermedades cardiovasculares tales como infarto del miocardio o fallo cardíaco congestivo también ha sido informado en cuanto a que demuestran que el JNK media las respuestas hipertróficas para diversas formas de tensión cardíaca. Se ha demostrado que la cascada de JNK también juega un papel en la activación de células T, incluyendo la activación del promotor IL-2. Así, los inhibidores de JNK pueden tener valor terapéutico para alterar las respuestas inmunes patológicas. También se ha establecido un papel para la activación de JNK en diversos cánceres, sugiriendo el uso potencial de los inhibidores de JNK en cáncer. Por ejemplo, el JNK activado constitutivamente está asociado con la tumorigénesis mediada por HTLV-1 [Oncogene 13:135-42 (1996)]. El JNK puede jugar un papel en el sarcoma de Kaposi (KS). Otros efectos proliferativos de otras citoquinas implicadas en la proliferación de KS, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y L-6 y TNF, también pueden ser mediados por el JNK. Además, la regulación del gen c-jun en células P210 BCR-ABL transformadas corresponde con la actividad de JNK, sugiriendo un papel para los inhibidores de JNK en el tratamiento de leucemia mielógena crónica (CML) [Blood 92:2450-60 (1998)].

35 Se cree que ciertas condiciones proliferativas anormales están asociados con la expresión de raf y son, por lo tanto, según se cree responsables de la inhibición de la expresión de raf. Los niveles anormalmente altos de expresión de la proteína de raf también están implicados en la transformación y proliferación anormal de células. También se cree que estas condiciones proliferativas anormales responden a 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 puesto que ya ha sido reportado que el 60% de todas las líneas celulares de carcinoma de pulmón expresan niveles usualmente altos de mRNA y proteína c-raf. Ejemplos adicionales de condiciones proliferativas anormales son trastornos hiperproliferativos tales como cánceres, tumores, hiperplasia, fibrosis pulmonar, angiogénesis, soriasis, aterosclerosis y proliferación celular de músculos lisos en los vasos sanguíneos, tales como estenosis o restenosis después de la angioplastia. La ruta de señalización celular de la cual la raf es una parte ha sido implicada en trastornos inflamatorios caracterizados por proliferación de células T (activación y crecimiento de células T), tales como rechazo a injertos de tejidos, choque de endotoxinas y nefritis glomerular, por ejemplo.

45 Las proteínas quinasas activadas por estrés (SAPK) son una familia de proteína quinasas que representan la penúltima etapa en las rutas de transducción de señales que dan como resultado la activación del factor de transcripción c-jun y la expresión de genes regulados por c-jun. En particular, el c-jun está involucrado en la transcripción de genes que codifican proteínas involucradas en la reparación de ADN que está dañado debido a agresiones genotóxicas. Por lo tanto, los agentes que inhiben la actividad de SAPK en una célula evitan la reparación del ADN y sensibilizan la célula frente a agentes que inducen el deterioro del ADN o inhiben la síntesis de ADN e inducen la apoptosis de una célula o que inhiben la proliferación celular.

55 Las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) son miembros de rutas de transducción de señal conservadas que activan los factores de transcripción, factores de traducción y otras moléculas objetivo en respuesta a una variedad de señales extracelulares MAPK activadas por fosforilación en una estructura de fosforilación doble que tiene la secuencia Thr-X-Tyr por proteínas quinasas activadas por mitógeno (MKK). En eucariotes superiores, el papel fisiológico de la señalización de MAPK ha sido correlacionado con eventos celulares tales como proliferación, oncogénesis, desarrollo y diferenciación. De acuerdo con lo anterior, la capacidad para regular la transducción de señales a través de estas rutas (particularmente a través de MKK4 y MKK6) podría llevar al

desarrollo de tratamientos y terapias preventivas para enfermedades humanas asociadas con la señalización de MAPK, tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes y cáncer.

5 Un compuesto de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo) puede administrarse solo o en combinación con uno o más otros agentes terapéuticos, terapia de combinación posible que toma la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más otros agentes terapéuticos que se suministran escalonados o independientemente uno de otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más agentes terapéuticos. Un compuesto de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo) pueden adicionalmente o además ser administrados especialmente para terapia de tumores, tales como terapia para leucemia, en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, intervención quirúrgica o una combinación de estos.
10 Las terapias a largo término son posibles igualmente puesto que es una terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describió anteriormente. Otros tratamientos posibles son terapias para mantener el estatus del paciente después de la regresión del tumor, o aún terapia quimiopreventiva por ejemplo en pacientes en riesgo.

15 Los agentes terapéuticos para posible combinación son especialmente uno o más compuestos citostáticos o citotóxicos, por ejemplo un agente quimioterapéutico o varios seleccionados del grupo que comprende indarubicin, citarabine, interferón, hidroxurea, bisulfán, o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas, un inhibidor de proteína quinasa, especialmente de proteína quinasa serina/treonina, tal como proteína quinasa C, o de tirosina proteína quinasa, tal como el receptor del factor de crecimiento epidérmico tirosina quinasa, una citoquina, un regulador de crecimiento negativo, tal como TGF- β o IFN- β , un inhibidor de aromataasa, un citostático clásico, y un inhibidor de la interacción de un dominio SH2 con una proteína fosforilada. Un ejemplo específico de un agente de combinación es (N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidinaamina (Glivec®/ Gleevec®).
20

25 Un compuesto de acuerdo con la invención no solamente es para el manejo (profiláctico y preferiblemente terapéutico) de humanos, sino también para el tratamiento de otros animales de sangre caliente, por ejemplo, de animales con utilidad comercial, por ejemplo roedores, tales como ratones, conejos o ratas o cobayas. Tal compuesto también puede ser utilizado como un estándar de referencia en los sistemas de prueba descritos anteriormente para permitir una comparación con otros compuestos.

En general, la invención se relaciona también el uso de un compuesto de fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo) o un N-óxido del mismo para la inhibición de la actividad de tirosina quinasa, bien sea in vitro o in vivo.

30 Con los grupos de compuestos preferidos de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo de los mismos) y N-óxidos de los mismos, las definiciones de los sustituyentes de las definiciones generales mencionadas aquí anteriormente pueden utilizarse de forma razonable, por ejemplo, para reemplazar definiciones más generales con definiciones más específicas o especialmente con definiciones caracterizadas por ser preferidas.

35 Especialmente, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo) o de un N-óxido o un posible tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que responda a una inhibición de la actividad de proteína quinasa, donde la enfermedad es una enfermedad neoplásica.

40 Más particularmente, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo) o de un N-óxido o un posible tautómero del mismo; o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de leucemia, que corresponde a una inhibición del Abl, Abl-Bcr, incluyendo formas mutantes de los mismos y de la actividad de la tirosina quinasa VEGF-R2.

Productos activos particulares son compuestos nombrados en los ejemplos y sales, ésteres, N-óxidos o profármacos de los mismos.

45 Además, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad que responde a una inhibición de una actividad de proteína quinasa, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo) o un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde los radicales y símbolos tienen los significados como se definieron más arriba, en una cantidad efectiva contra dicha enfermedad, a un animal de sangre caliente que requiere tal tratamiento.

50 Un compuesto de la invención pueden ser preparado por procesos que, aunque no se aplican hasta ahora para los nuevos compuestos de la presente invención, son conocidos por sí, donde los compuestos e intermediarios también pueden estar presentes con grupos funcionales en forma protegida si es necesario y/o en la forma de sales, asumiendo que está presente un grupo formador de sales y que la reacción en forma de sal es posible;

se retira cualquier grupo protector en un derivado protegido de un compuesto de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo);

5 y, si se desea, un compuesto obtenible de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo) se convierte en otro compuesto de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo) o un N-óxido del mismo, un compuesto libre de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo) se convierte en una sal, una sal obtenible de un compuesto de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo) se convierte en el compuesto libre u otra sal, y/o una mezcla de compuestos isoméricos de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo) se separa en los isómeros individuales.

10 Los compuestos de la invención en forma no oxidada pueden prepararse a partir de N-óxidos del compuesto de la invención por tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, 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 similares) a 0 hasta 80°C.

15 Los derivados profármacos de los compuestos de la invención pueden prepararse por métodos conocidos para las personas de experiencia normal en la técnica (por ejemplo, para detalles adicionales véase Saulnier et al., (1994), *Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, pueden prepararse profármacos apropiados haciendo reaccionar un compuesto no derivado de la invención con un agente carbamillante adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanoclorhidrato, para-nitrofenil carbonato, o similares).

20 Pueden prepararse derivados protegidos de los compuestos de la invención por medios conocidos para una persona de experiencia normal en la técnica. Puede encontrarse una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación en T. W Greene, "Protecting Groups en Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley y Sons, Inc., 1999.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente, o formarse durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente por recristalización a partir de una mezcla de solventes acuoso/orgánico, utilizando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

25 Los compuestos de la invención pueden prepararse como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando sus enantiómeros ópticamente puros. Mientras que la resolución de los enantiómeros puede llevarse a cabo utilizando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas).
30 Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintivas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden ser separados fácilmente tomando ventaja de estas disimilitudes. Los diastereómeros pueden separarse por cromatografía, o preferiblemente, por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en solubilidad. Se recupera entonces el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no de cómo resultado la racemización. Una descripción más
35 detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica puede encontrarse en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates y Resolutions", John Wiley y Sons, Inc., 1981.

40 Si bien la producción de los materiales de partida no ha sido descrita particularmente, los compuestos son conocidos o pueden prepararse de forma análoga a métodos conocidos en la técnica o tal como se divulgan en los ejemplos más adelante.

Una persona de experiencia en la técnica notará que las transformaciones anteriores son solamente representativas de métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que pueden utilizarse de la misma forma otros métodos bien conocidos.

Grupos protectores

45 Si uno o más grupos otros funcionales, por ejemplo carboxi, hidroxilo, amino, o mercapto, están o requieren ser protegidos en un compuesto de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo), puesto que no deben tomar parte en la reacción, hay grupos tales que son utilizados normalmente en la síntesis de amidas, en particular compuestos peptídicos, y también de cefalosporinas y penicilinas, así como derivados de ácidos nucleicos y azúcares.

50 Los grupos protectores pueden estar ya presentes en precursores y deberían proteger los grupos funcionales relacionados contra reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan así mismos fácilmente, esto es, sin reacciones secundarias indeseadas, a la eliminación, típicamente por solvólisis, reducción, fotólisis o también por actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a las condiciones

fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, cuáles grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y más adelante.

- 5 La protección de tales grupos funcionales por tales grupos protectores, los grupos protectores en sí mismos, y sus reacciones de eliminación se describen por ejemplo en libros de referencia estándar para la síntesis de péptidos como se cita aquí más adelante, y en especial libros sobre grupos protectores tales como J. F. W. McOmie. "Protective Groups en Organic Chemistry", Plenum Press, London y New York 1973, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben-Weilo, 4th edition, Volume 15/I, Georg Tieme Verlag. Stuttgart 1974, y en T. W. Greene, "Protective Groups en Organic Synthesis". Wiley, New York.

Preparaciones, métodos y usos farmacéuticos

- 10 La presente invención se relaciona también con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo) o un N-óxido del mismo como ingrediente activo y que puede utilizarse especialmente en el tratamiento de las enfermedades antes mencionadas.

- 15 Los compuestos farmacológicamente aceptables de la presente invención pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un ingrediente activo junto o en mezcla con una cantidad significativa de uno o más vehículos inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente aceptables.

- 20 La invención se relaciona también con una composición farmacéutica que es adecuada para la administración de un animal de sangre caliente, especialmente un humano (o a células o líneas celulares derivadas de un animal de sangre caliente, especialmente un humano, por ejemplo, linfocitos), para el tratamiento o, en un aspecto más amplio de la invención, prevención de (=profilaxis contra) una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la tirosina proteína quinasa, especialmente una de las enfermedades mencionadas anteriormente como las preferidas para uso de un compuesto de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo), comprendiendo una cantidad de un compuesto novedoso de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la cual es efectiva para dicha inhibición, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 25 Se prefieren especialmente las composiciones para administración entérica, tales como administración nasal, bucal, rectal o, especialmente, administración oral, y para administración parenteral, tal como administración intravenosa, intramuscular o subcutánea, a animales de sangre caliente, especialmente humanos. Las composiciones comprenden el ingrediente activo solo, o preferiblemente, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La dosificación del ingrediente activo depende de la enfermedad que va a ser tratada y de la especie, su edad, peso y condición del individuo, los datos farmacocinéticos individuales, y el modo de administración.

La presente invención se relaciona especialmente con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo), un tautómero, un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 35 La invención se relaciona también con composiciones farmacéuticas para uso en un método para el manejo profiláctico o especialmente terapéutico del cuerpo humano o animal, a un proceso para la preparación de las mismas (especialmente en la forma de composiciones para el tratamiento de tumores) y con un método para el tratamiento de enfermedades tumorales, especialmente las mencionadas anteriormente.

- 40 La invención se relaciona también con procesos para el uso de compuestos de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo de los mismos) o N-óxidos de los mismos para la preparación de preparaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo de los mismos) o N-óxidos de los mismos como componente activo (ingrediente activo).

- 45 Las composiciones farmacéuticas comprenden desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 95% de ingrediente activo, comprendiendo las formas de administración de dosis individual en la realización preferida desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 90% de ingrediente activo y formas que no son del tipo de dosis individual que comprenden en la realización preferida desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 20% de ingrediente activo. Las formas de dosis unitarias son, por ejemplo, tabletas cubiertas y no recubiertas, ampollas, viales, supositorios o cápsulas. Formas de dosificación adicionales son, por ejemplo, ungüentos, cremas, pastas, espumas, tinturas, aspersiones, etc. Ejemplos son cápsulas que contienen desde aproximadamente 0.05 g hasta
- 50 aproximadamente 1.0 g de ingrediente activo.

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

Se da preferencia al uso de soluciones del ingrediente activo, y también suspensiones o dispersiones, especialmente soluciones dispersiones o suspensiones acuosas isotónicas, por ejemplo en el caso de composiciones liofilizadas que comprenden el ingrediente activo solo o junto con un vehículo que pueda manipularse antes del uso. Las composiciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo preservativos, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsificantes, solubilizadores, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores y se preparan de una forma conocida per se, por ejemplo por medio de procesos de disolución y liofilización convencionales. Las dichas soluciones o suspensiones pueden comprender agentes para incremento de la viscosidad o solubilizadores, tales como carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, dextrano, polivinilpirrolidona o gelatina.

Las suspensiones en aceite comprenden como componente oleoso los aceites vegetales, sintéticos, o semisintéticos habitualmente para propósitos de inyección. Pueden mencionarse como tales especialmente ésteres de ácidos grasos líquidos que contienen como componente ácido un ácido graso de cadena larga que tiene de 8 a 22, especialmente de 12 a 22, átomos de carbono, por ejemplo ácido táurico, ácido tridecílico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico o los ácidos insaturados correspondiente, por ejemplo ácido oleico, ácido eláidico, ácido erúcico, ácido brasídico o ácido linoleico, si se desea con la adición de antioxidantes, por ejemplo vitamina E, β -caroteno o 3,5-di-tert-butil-4-hidroxitolueno. El componente de alcohol de estos ésteres de ácidos grasos tiene un máximo de 6 átomos de carbono y es un alcohol mono- o poli-hidroxi, por ejemplo, un mono, di o trihidroxi, por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol o los isómeros del mismo, pero especialmente glicol y glicerol. Se mencionan por lo tanto los siguientes ejemplos de ésteres de ácidos grasos: oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, "Labrafil M 2375" (trioleato de polioxietilén glicerol, Gattefossé Paris), "Mygliol 812" (triglicérido de ácidos grasos saturados con una longitud de cadena de C₈ a C₁₂, Huls AG, Alemania), pero especialmente aceites vegetales tales como aceite de algodón, aceite de almendras, aceite de oliva, aceite de castor, aceite de sésamo, aceite de soja y más especialmente aceite de cacahuete.

Las composiciones para inyección se preparan de forma habitual bajo condiciones estériles. Lo mismo se aplica también para introducir las composiciones en ampollas o viales y sellamiento de los contenedores.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden obtenerse combinando el ingrediente activo con vehículos sólidos, sí se desea granulando una mezcla resultante, y procesando la mezcla, sí se desea o es necesario, después de la adición de excipientes apropiados, en tabletas, núcleos de grageas o cápsulas. También es posible incorporarlas en vehículos plásticos que permiten que el ingrediente activo se difunda o sea liberado en cantidades medidas.

Vehículos adecuados son especialmente agentes de relleno, tales como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato tricálcico o hidrógeno fosfato de calcio, y agentes aglomerantes tales como pastas de almidón utilizando por ejemplo almidón de maíz, trigo, arroz o patata, gelatina, tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa de sodio y/o polivinil pirrolidona, y/o si se desea, agentes de desintegración, tales como los almidones antes mencionados, y/o carboximetil almidón, polivinil pirrolidona entrecruzada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los excipientes son especialmente acondicionadores de flujo y lubricantes, por ejemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, tales como estearato de magnesio o calcio, y/o polietilén glicol. Los núcleos de grageas se proveen con recubrimientos adecuados, opcionalmente entéricos, usándose, inter alia, soluciones de azúcar concentradas que pueden comprender goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, polietilén glicol y/o dióxido de titanio, o soluciones de recubrimiento en solventes orgánicos adecuados, o, para la preparación de recubrimientos entéricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato etilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Las cápsulas son cápsulas llenadas en seco hechas de gelatina y cápsulas flexibles selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas llenadas en seco pueden comprender el ingrediente activo en forma de gránulos, por ejemplo con agentes de relleno, tales como lactosa, aglomerantes, tales como almidones y/o deslizantes, tales como talco o estearato de magnesio, y si se desea con estabilizantes. En las cápsulas flexibles el ingrediente activo se disuelve o suspende preferiblemente en excipientes oleosos adecuados, tales como ácidos grasos, aceite de parafina o polietilén glicoles líquidos, haciendo posible también agregar estabilizantes y/o agentes antibacterianos. Pueden agregarse colorantes o pigmentos a las tabletas o recubrimientos de grageas o a las envolturas de las cápsulas, por ejemplo para propósitos de identificación o para indicar diferentes dosis del ingrediente activo.

Los núcleos de las tabletas pueden proveerse con recubrimientos adecuados, opcionalmente entéricos, a través del uso de, inter alia, soluciones concentradas de azúcar que pueden comprender goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, polietilén glicol y/o dióxido de titanio, o soluciones de recubrimiento en solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes, o, para la preparación de recubrimientos entéricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal son, por ejemplo, supositorios que consisten de una combinación del ingrediente activo y una base de supositorio. Para la administración parenteral, son

especialmente adecuadas soluciones acuosas de un ingrediente activo en forma soluble en agua, por ejemplo de una sal soluble en agua suspensiones para inyección acuosas que contengan sustancias que incrementen la viscosidad, por ejemplo, carboximetil celulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano, y, si se desea, estabilizantes. El ingrediente activo, junto opcionalmente con excipientes, también puede estar en la forma de un liofilizado y puede constituirse en solución antes de la administración parenteral mediante la adición de solventes adecuados.

Las soluciones que se usan, por ejemplo, para administración parenteral también pueden emplearse para soluciones de infusión.

La invención se relaciona de la misma forma con un proceso o un método para el tratamiento de una de las condiciones patológicas mencionadas anteriormente, especialmente una enfermedad que responda a una inhibición de una tirosina quinasa, especialmente una enfermedad neoplásica correspondiente. Los compuestos de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo de los mismos) o N-óxidos por lo tanto pueden administrarse de tal o especialmente en la forma de composiciones farmacéuticas, profilácticamente o terapéuticamente, preferiblemente en una cantidad efectiva contra las dichas enfermedades, a un animal de sangre caliente, por ejemplo un humano que requiere tal tratamiento. En el caso de un individuo que tenga un peso corporal de aproximadamente 70 kg la dosis diaria administrada es aproximadamente 0.05 g hasta aproximadamente 5 g, preferiblemente desde aproximadamente 0.25 g hasta aproximadamente 1.5 g, de un compuesto de la presente invención.

La invención también proporciona un método para tratar una enfermedad dependiente de una proteína quinasa, que comprende la administración a un animal de sangre caliente, por ejemplo un humano, de uno o más compuestos citostáticos o citotóxicos, por ejemplo Glivec® en combinación con un compuesto de la invención, bien sea al mismo tiempo o en un momento separado. El término "el mismo tiempo" se entiende como en sucesión rápida o inmediatamente después uno de otro.

La presente invención se relaciona especialmente también con el uso de un compuesto de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo) o N-óxidos del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente un compuesto de fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo) que se dice que es preferido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como tal o en la forma de una formulación farmacéutica con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para el manejo terapéutico y profiláctico de una o más de las enfermedades mencionadas anteriormente, preferiblemente una enfermedad que responda a una inhibición de una proteína quinasa, especialmente una enfermedad neoplásica, más especialmente leucemia la cual responde a una inhibición de la tirosina quinasa Abl.

La cantidad de dosis, composición y preparación preferidas de las formulaciones farmacéuticas (medicinas) que se usan en cada caso se describen más arriba.

Un compuesto de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo) puede utilizarse ventajosamente en combinación con otros agentes antiproliferativos. Tales agentes antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de aromatasas, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos microtubulares, agentes alquilantes, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de COX-2, inhibidores de MMP, inhibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platino, compuestos que hacen disminuir la actividad de la proteína quinasa y adicionalmente compuestos antiangiogénicos, agonistas del agonadorreina, antiandrógenos, bengamidas, bifosfonatos, anticuerpos antiproliferativos y temolozomide (TEMODAL®).

El término "inhibidores de aromatasas" tal como se utiliza aquí se relaciona con compuestos que inhiben la producción de estrógenos, esto es, la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona en estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente exemestano y formestano, y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutehimida, vorozol, fadrozol, anastrozol y, muy especialmente, letrozol. El exemestano puede administrarse, por ejemplo, en la forma que es comercializado, por ejemplo bajo la marca AROMASIM™. El formestano puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que es comercializado, por ejemplo bajo la marca LENTARON™. El fadrozol puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como es comercializado, por ejemplo bajo la marca AFEMA™. El anastrozol puede ser administrado, por ejemplo, en la forma en que es comercializado, por ejemplo bajo la marca ARIMIDEX™. El letrozol puede ser administrado por ejemplo, en la forma que es comercializado, por ejemplo bajo la marca FEMARA™ o FEMATA™. La aminogluteimida puede ser administrada, por ejemplo, en la forma que es comercializada, por ejemplo bajo la marca ORIMETEN™.

Una combinación de la invención que comprende un agente antineoplásico el cual es un inhibidor de aromatasas es particularmente útil para el tratamiento de los tumores de seno positivos a los receptores de hormonas. El término "antiestrógenos" tal como se utiliza aquí se relaciona con compuestos que antagonizan el efecto de los estrógenos al nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, pero no se limita a tamoxifen, fulvestrant, raloxifene y clorhidrato de raloxifene. El tamoxifen puede ser administrado, por ejemplo, en la forma en que es comercializado, por ejemplo bajo la marca NOLVADEX™, el clorhidrato de raloxifene puede ser administrado, por ejemplo en la forma como es

comercializado, por ejemplo bajo la marca EVISTATM. El fulvestrant puede ser formulado como se divulga en la US 4,659,516 o puede ser administrado, por ejemplo, en la forma en que es comercializado, por ejemplo bajo la marca FASLODEXTM.

5 El término “inhibidores de topoisomerasa I” tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a topotecan, irinotecan, 9-nitrocanfotecina y el conjugado macromolecular de canfotecina PNU-166148 (compuesto A1 en WO 99/17804). El irinotecan puede administrarse, por ejemplo en la forma en que es comercializado, por ejemplo bajo la marca CAMPTOSATA^M. El topotecan puede ser administrado, por ejemplo, en la forma en que es comercializado, por ejemplo bajo la marca HYCAMTINTM.

10 El término “inhibidores de topoisomerasa II” tal como se utiliza aquí, incluye pero no se limita a las antraciclinas doxorubicina (incluyendo la formulación liposomal, por ejemplo CAELYXTM), epirubicina, y darrubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como es comercializada, por ejemplo bajo la marca comercial ETOPOPHOSTM. El tenipósido puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como es comercializado, por ejemplo bajo la marca VM26-BRISTOLTM. La doxorubicina puede ser administrada, por ejemplo en la forma en que es comercializada, por ejemplo bajo el nombre ADRIBLASTINTM. La epirubicina puede ser administrada, por ejemplo, en la forma en que es comercializada, por ejemplo bajo la marca FARMORUBICINTM. La idarrubicina puede ser administrada, por ejemplo, en la forma en que es comercializada, por ejemplo bajo la marca ZAVEDOSTM. La mitoxantrona puede ser administrada, por ejemplo, en la forma en que es comercializada, por ejemplo bajo la marca NOVANTRONTM.

20 El término “agentes activos microtubulares” se relaciona con agentes estabilizantes de micro túbulos y desestabilizantes de micro túbulos que incluyen, pero no se limitan a los taxanos paclitaxel y docetaxel, los alcaloides vinca, por ejemplo vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolide y epitolonas, tales como epitolona B y D. El dosetaxel puede ser administrado, por ejemplo en la forma en que es comercializado, por ejemplo bajo la marca TAXOTERETM. El sulfato de vinblastina puede ser administrado, por ejemplo, en la forma en que es comercializado, por ejemplo bajo la marca VINBLASTIN R.P.TM. El sulfato de vincristina puede ser administrado, por ejemplo, en la forma en que es comercializado, por ejemplo bajo la marca FARMISTINTM.

30 El término “agentes alquilantes” tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a ciclofosfamida, ifosfamida y melfalan. La ciclofosfamida puede ser administrada, por ejemplo, en la forma en que es comercializada, por ejemplo bajo la marca CY-CLOSTINTM. La ifosfamida puede administrarse, por ejemplo, en la forma como es comercializada, por ejemplo bajo la marca HOLOXANTM.

El término “inhibidores de la histona desacetilasa” se refiere a compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa.

35 El término “inhibidores de farnesil transferasa” se relaciona con compuestos que inhiben la farnesil transferasa y que poseen actividad antiproliferativa.

El término “inhibidores de COX-2” se relaciona con compuestos que inhiben la enzima ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2) que poseen actividad antiproliferativa tales como celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®) y lumiracoxib (COX189).

El término “inhibidores de MMP” se relaciona con compuestos que inhiben la matriz metaloproteínasa (MMP) y que poseen actividad antiproliferativa.

40 El término “inhibidores de m-TOR” se relaciona con compuestos que inhiben el objetivo de mamíferos de rapamicina (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa tal como sirolimus (Rapamune®), everolimus (CetricanTM), CCI-779 y AB578.

45 El término “antimetabolitos antineoplásicos” incluye, pero no se limita a 5-fluorouracilo, tegafur, capecitabine, cladribine, citarabine, fosfato de fludarabine, fluorouridina, gencitabine, 6-mercaptapurina, hidroxiurea, metotrexato, edatrexato y sales de tales compuestos, y adicionalmente ZD1694 (RALTITREXEDTM), LY231514 (ALIMTATM), LY264618 (LOMOTREXOLTM) y OGT719.

50 El término “compuestos de platino” tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a carboplatino, cis-platino y oxaliplatino. El carboplatino puede administrarse, por ejemplo, en la forma que es comercializado, por ejemplo bajo la marca CARBOPLATTM. El oxaliplatino puede administrarse, por ejemplo, en la forma que es comercializado por ejemplo bajo la marca ELOXATINTM.

El término “compuestos que hacen disminuir la actividad de la proteína quinasa y compuestos anti-angiogénicos adicionales” tal como se utiliza aquí, incluye pero no se limita a compuestos que hacen disminuir la actividad de por

ejemplo el Factor de Crecimiento Vascular Endoteliales (VEGF), el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), c-Src, proteína quinasa C, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), Bcr-Abl, c-kit, Flt-3, el receptor del factor 1 de crecimiento similar a insulina (IGF-IR) y las quinasas dependientes de ciclina (CDK), y compuestos antiangiogénicos que tienen otros mecanismos de acción que hacen disminuir la actividad de la proteína quinasa.

5 Los compuestos que hacen disminuir la actividad de la VEGF son especialmente compuestos que inhiben el receptor de VEGF, especialmente la actividad de tirosina quinasa del receptor VEGF, y compuestos que se enlazan a VEGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas y anticuerpos monoclonales genérica y específicamente divulgados en WO 98/35958, WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 y EP 0 769947; como los descritos por M. Prewett et al en Cancer Research 59 (1999) 10 5209-5218, por F. Yuan et al en Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, December 1996, by Z. Zhu et al en Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214, y por J. Mordenti et al en Toxicologic Pathology, vol. 27. no. 1, pp 14-21, 1999; en WO 00/37502 y WO 94/10202; Angiostatin™, descrito por M. S. O'Reilly et al, Cell 79, 1994, 315-328; y Endostatin™, descrito por M. S. O'Reilly et al. Cell 88, 1997, 277-285:

15 compuestos que hacen disminuir la actividad de EGF son especialmente compuestos que inhiben el receptor de EGF, especialmente la actividad de tirosina quinasa del receptor EGF, y compuestos que se enlazan a EGF, y son en particular aquellos compuestos que se divulgan genérica y específicamente en WO 97/02266, EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente, WO 96/33980;

20 compuestos que hacen disminuir la actividad de c-Src incluyen, pero no se limitan a, compuestos que inhiben la actividad de la proteína tirosina quinasa c-Src tal como se define más abajo y a los inhibidores de la interacción SH2 tales como los divulgados en WO 97/07131 y WO 97/08193;

25 compuestos que inhiben la actividad de la proteína tirosina quinasa c-Src incluyen, pero no se limitan a, compuestos que pertenecen a las clases de estructuras de pirrolopirimidinas, especialmente pirrolo[2,3-d]pirimidinas, purines, pirazopirimidinas, especialmente pirazo[3,4-d]pirimidinas, pirazopirimidinas, especialmente pirazo[3,4-d]pirimidinas y piridopirimidinas, especialmente pirido[2,3-d]pirimidinas. Preferiblemente, el término se relaciona con aquellos compuestos divulgados en WO 96/10028, WO 97/28161, WO97/32879 y WO97/49706;

compuestos que hacen disminuir la actividad de la proteína quinasa C son especialmente aquellos derivados de estaurosporina divulgados en EP 0296110 (preparación farmacéutica descrita en WO 00148571) compuestos que son inhibidores de la proteína quinasa C;

30 compuestos específicos adicionales que hacen disminuir la actividad de la proteína quinasa y que pueden ser utilizados también en combinación con los compuestos de la presente invención son imatinib (Gleevec®/Glivec®) PKC412, Iressa™ (ZD1839), PK1166, PTK787, ZD6474, GW2016, CHIR-200131, CEP-70551/CEP-5214, CP-547632, KRN-633 y SU5416;

35 compuestos antiangiogénicos que tienen otro mecanismo de acción que hacen disminuir la actividad de la proteína quinasa incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, talidomida (THALOMID) celecoxib (CELEBREX) y ZD 6126.

El término "agonista del agonadorrelina" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a abarelix, goserrelina y goserrelina acetato. La goserrelina está divulgada en US 4,100,274 y puede administrarse, por ejemplo, en la forma como es comercializada, por ejemplo bajo la marca ZOLADEX™. Abarelix puede formularse, por ejemplo, como se divulga en US 5,843,901.

40 El término "antiandrógenos" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a bicalutamida (CASODEX™), que puede formularse, por ejemplo como se divulga en US 4,636,505.

El término "bengamidas" se relaciona con bengamidas y derivados de las mismas que tienen actividades antiproliferativas.

45 El término "bifosfonato" tal como se utiliza aquí incluye pero no se limita a ácido etridrónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido panidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico y ácido zoledrónico. El "ácido etridrónico" puede administrarse, por ejemplo en la forma, e.g., en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca DIDRONEL™. "Clodronic" puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca BONEFOS™, "Tiludronic" puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca SKELID™. "Pamidronic" puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca AREDIA™. "Alendronic" puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca FOSAMAX™. "Ibandronic" puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca BONDRANAT™, "Risedronic" puede

administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca ACTONEL™. "Zoledronic" puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca ZOMETA™.

5 El término "anticuerpos antiproliferativos" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva™), bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y anticuerpo 2C4.

10 Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo de los mismos) pueden utilizarse en combinación con terapias estándar para leucemia, especialmente en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de AML. En particular, los compuestos de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo de los mismos) pueden administrarse en combinación con por ejemplo inhibidores de farnesiltransferasa y/o otros fármacos útiles para el tratamiento de AML, tales como Daunorubicin, Adriamycin, Ara-C, VP-16, Teniposide, Mitoxantrone, Idarubicin, Carboplatino y PKC412.

La estructura de los agentes activos identificados por los números de código, nombres genéricos comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

15 Los compuestos antes mencionados que pueden ser utilizados en combinación con un compuesto de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo), pueden prepararse y administrarse como se describe en la técnica tal como en los documentos citados anteriormente.

Condiciones de proceso generales

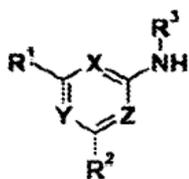
20 Todas las etapas de procesos descritas aquí pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción conocidas, preferiblemente bajo aquellas específicamente mencionadas, en ausencia de o usualmente en presencia de solventes o diluyentes, preferiblemente tales que sean inertes a los reactivos utilizados y capaz de disolverlos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes de neutralización, por ejemplo intercambiadores de iones, típicamente intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma H⁺, dependiendo del tipo de reacción y/o de los reactivos a temperaturas reducidas, normales o elevadas, por ejemplo en el rango de -100°C hasta aproximadamente 190°C, preferiblemente desde aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 25 150°C, por ejemplo a -80°C hasta -60°C, a temperatura ambiente, a -20°C hasta 40°C, o en el punto de ebullición del solvente usado, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión, y/o en una atmosfera inerte, por ejemplo bajo argón o nitrógeno.

30 Debe hacerse énfasis en que las reacciones análogas a las conversiones mencionadas en este capítulo también pueden tener lugar al nivel de los intermediarios apropiados.

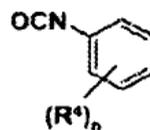
Descripción detallada del proceso

Las heteroaril ureas de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

35 De acuerdo con un proceso de ejemplo general, los compuestos que tienen la estructura de la fórmula general (I) pueden prepararse haciendo reaccionar una heteroaril amina de Fórmula general (VIII) con aril isocianato de fórmula general (IX):

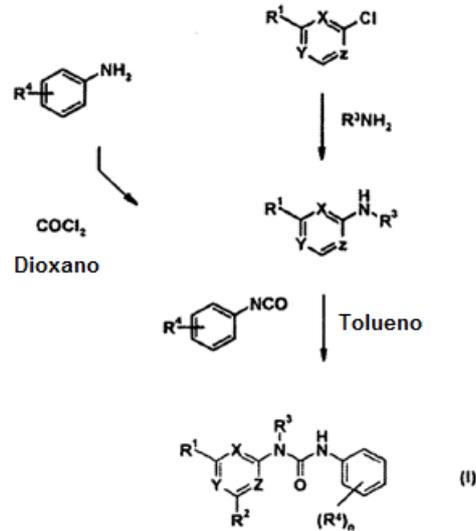


(VIII)

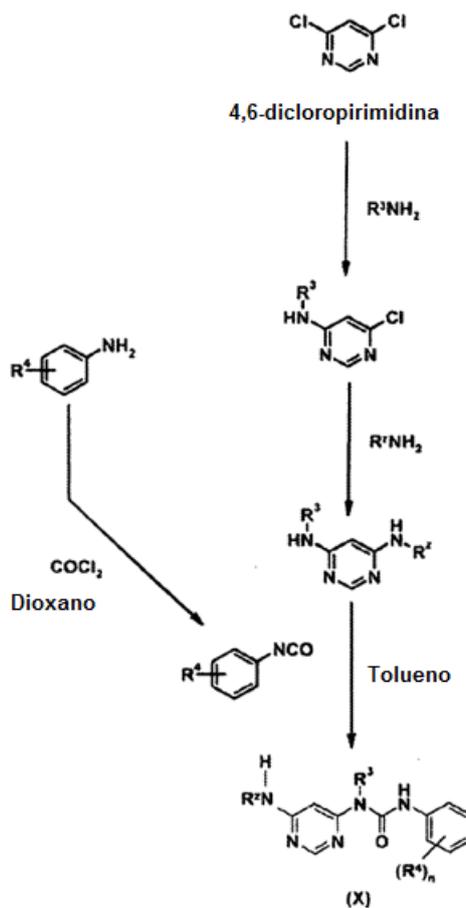


(IX)

La reacción puede por ejemplo llevarse a cabo en un solvente aprótico, tal como tolueno, por ejemplo. Un procedimiento de ejemplos se muestra a continuación:



Una realización preferida es como sigue



Etapas adicionales del proceso

- 5 En las etapas adicionales del proceso, llevadas a cabo como se desea, los grupos funcionales de los compuestos de partida que no deben tomar parte en la reacción pueden estar presentes en forma no protegida o pueden ser protegidos por ejemplo por uno o más de los grupos protectores mencionados anteriormente bajo "grupos protectores". Los grupos protectores son retirados por lo tanto total o parcialmente de acuerdo con uno de los métodos descritos allí.

Las sales de un compuesto de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo) con un grupo formador de sal pueden prepararse de una manera conocida per se. Las sales de adición ácida de compuestos de la fórmula (1) (o fórmulas de ejemplo de los mismos), pueden obtenerse así por tratamiento con un ácido o con un reactivo adecuado para intercambio aniónico.

- 5 Las sales pueden convertirse usualmente en compuestos libres, por ejemplo, por tratamiento con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, o hidróxidos de metales alcalinos, típicamente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

10 Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de diastereómeros, pueden separarse en sus correspondientes isómeros de una manera conocida per se por medio de métodos de separación adecuados. Las mezclas diastereoméricas por ejemplo pueden separarse en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución en solventes y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar bien al nivel del compuesto de partida o en un compuesto de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplos del mismo) en sí mismo. Los enantiómeros pueden separarse a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo por formación de sal con un ácido quiral enantiómero puro o por medio de cromatografía, por ejemplo por MPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

15 Un compuesto de la invención donde está presente el hidrógeno, puede convertirse en el compuesto respectivo donde R^3 o R^4 es alquilo inferior por reacción por ejemplo con un compuesto diazo alquilo inferior, especialmente diazometano, en un solvente inerte, preferiblemente en la presencia de un catalizador de un metal noble, especialmente en forma dispersa, por ejemplo cobre, o una sal de un metal noble, por ejemplo cloruro de cobre (I) o sulfato de cobre (II). También es posible la reacción con alquilhalogenuros inferiores, o con otros alcanos inferiores que portan grupos salientes, por ejemplo, alquilo alcoholes inferiores esterificados por un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como un ácido alcanosulfónico inferior (opcionalmente sustituido por halógeno, tal como fluoro), un ácido sulfónico aromático, por ejemplo un ácido bencenosulfónico no sustituido o sustituido, siendo seleccionados los sustituyentes preferiblemente de alquilo inferior, tal como metilo, halógeno, tal como bromo, y/o nitro, por ejemplo, esterificado por ácido metanosulfónico, o ácido p-toluenosulfónico. La alquilación tiene lugar bajo condiciones usuales para la alquilación de amidas, especialmente en solución acuosa y/o en la presencia de solventes polares, típicamente alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol o etilén glicol, o solventes apróticos dipolares, por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, cuando es aplicable en presencia de catalizadores ácidos o básicos, generalmente a temperaturas que van desde aproximadamente 0°C hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción correspondiente, preferiblemente entre 20°C y la temperatura de reflujo, si es necesario bajo presión aumentada, por ejemplo, en un tubo sellado y/o bajo un gas inerte, típicamente nitrógeno o argón.

Las sales pueden estar presentes en todos los compuestos de partidas y transientes, si contienen grupos formadores de sales. Las sales pueden también estar presentes durante la reacción de tales compuestos, asumiendo que la reacción no se perturba por ello.

- 35 En todas las etapas de la reacción, las mezclas isoméricas que se presentan pueden separarse en sus isómeros individuales, por ejemplo diastereómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas diastereoméricas.

40 La invención se relaciona también con aquellas formas del proceso en las cuales se parte de un compuesto obtenible en cualquier etapa como un transiente y se llevan a cabo las etapas faltantes, o se interrumpe el proceso en cualquier etapa, o forma un material de partida bajo las condiciones de reacción, o utiliza dicho material de partida en la forma de un derivado o sal reactivo, o produce un compuesto obtenible por medio del proceso de acuerdo con la invención y se procesa el dicho compuesto in situ. En la realización preferida, se parte de los materiales de partida que llevan a los compuestos descritos aquí anteriormente según se prefiera, particularmente como se prefiera especialmente, se prefieran primariamente y/o se prefieran por encima de todo.

- 45 En la realización preferida, un compuesto de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo del mismo) se prepara de acuerdo con o en analogía con los procesos y etapas de proceso definidas en los ejemplos.

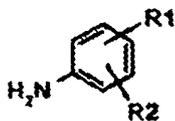
Los compuestos de la fórmula (I) (o fórmulas de ejemplo de los mismos), incluyendo sus sales, se pueden obtener también en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir por ejemplo el solvente utilizado para la cristalización (presente como solvatos).

50 Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar el alcance de la misma

Las temperaturas se miden en grados Celsius. A menos que se indique otra cosa, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 .

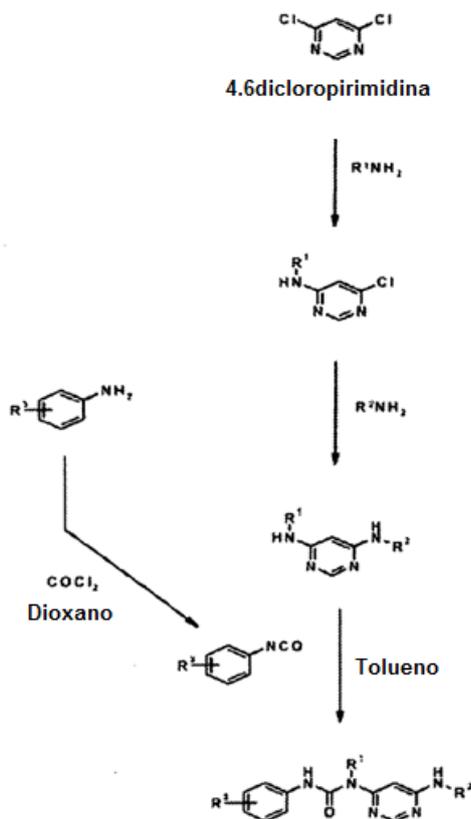
Los valores R_1 , que indican la proporción de la distancia recorrida por cada sustancia frente a la distancia recorrida por el frente del eluyente se determinan sobre placas de capa fina de sílica gel (Merck. Darmstadt, Alemania) por cromatografía de capa fina utilizando los sistemas de solventes respectivos mencionados.



5

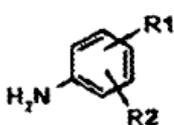
La mayor parte de las anilinas respectivas se describen en WO 03/099771 o pueden prepararse de forma análoga con los derivados allí citados como ejemplos. Todos los demás se describen en algún otro sitio.

Esquema de síntesis general:



Condiciones de HPLC

- 10 Gradiente A: Llevada a cabo en un sistema Waters equipado con un automuestreador CTC Analytics HTS PAL, bombas 515, y un detector 996 DAD operado a 210 nm. Columna: CC70/3 Nucleosil 100-3 C₁₈ (3 μ, 70 x 3 mm, Macherey-Nagel, orden # 721791.30), temperatura; 45°C, flujo 1.2 mL. min⁻¹ Eluyentes: A Agua + 0.2% H₃PO₄ (85%, (Merck 100552) + 2% Me₄NOH, (10%. Merck 108123), B: Acetonitrilo + 20% agua + 0.1% H₃PO₄ (85%) + 1% Me₄NOH (10%). Gradiente: 0% B a 95% B durante 6.6 min., luego 95% B 4.4 min.



Gradiente B: Gradiente lineal 20-100% CH₃CN (0.1%TFA) y H₂O (0.1% TFA) en 7 min + 2 min 100% CH₃CN (0.1%TFA); detección a 215 nm, rata de flujo 1 mL/min a 30°C. Columna: Nucleosil 100-3 C18 (125 x 4.0mm).

- 20 Gradiente C: Columna: (50 x 4.6 mm) empacada con material de fase reversa C18-Nucleosil (Interchrom UP3ODB-5QS, Optisphere 3 μM ODB). Detección por Absorción UV a 215 nm. Los tiempos de retención (t_R) se dan en minutos. Rata de flujo: 2 ml/min. Gradiente: 20%→100%a) en b) durante 14 min + 5 min100%a). a): Acetonitrilo + 0.1% TFA; b): water+01%TFA.

Gradiente D: Columna: (50 x 4.6 mm) empacada con material de fase reversa C18-Nucleosil (Interchrom UP3ODBSQS, Optisphere 3 μM ODB). Detección por Absorción UV a 215 nm. Los tiempos de retención (t_R) se dan

en minutos. Rata de flujo: 2 ml/min. Gradiente 15% → 100% a) en b) durante 2.25 min + 1.25 min 100% a). a): Acetonitrilo + 0.1 % TFA; b): agua + 0.1% TFA..

5 Gradiente E: Columna: (50 x 4.6 mm) empacada con material de fase reversa C18-Nucleosil (Interchrom UP3ODB-5QS, Optisphere 3 µM ODB). Detección por Absorción UV a 215 nm. Los tiempos de retención (t_R) se dan en minutos. Rata de flujo: 2 ml/min. Gradiente 5%→60% a) en b) durante 9 min + 7 min 60% a). a): Acetonitrilo + 0.1% TFA; b): agua + 0.1% TFA.

Gradiente F: Columna: (125 x 4 mm) empacada con Nucleosil 100-5 C18 AB. Detección por Absorción UV a 215 nm. Los tiempos de retención (t_R) se dan en minutos. Rata de flujo: 1.5 ml/min. Gradiente lineal 5%-100% CH₃CN (0.1% TFA) y H₂O (0.1% TFA) en 5 min, luego 100% CH₃CN (0.1% TFA) durante 1 min.

10 Gradiente G: Columna: (125 x 4 mm) empacada con Nucleosil 100-5 C18 AB. Detección por Absorción UV a 215 nm. Los tiempos de retención (t_R) se dan en minutos. Rata de flujo: 1.5 ml/min. Gradiente lineal: 10%-100% CH₃CN (0.1% TFA) y H₂O (0.1% TFA) en 5 min, luego 100% CH₃CN (0.1% TFA) durante 1 min.

15 Gradiente H: Columna: (125 x 4 mm) empacada con Nucleosil 100-5 C18 AB. Detección por Absorción UV a 215 nm. Los tiempos de retención (t_R) se dan en minutos. Rata de flujo: 15 ml/min. Gradiente lineal: 30%-100% CH₃CN (0.1% TFA) y H₂O (0.1% TFA) en 5 min, luego 100% CH₃CN (0.9% TFA) durante 1 min.

Gradiente I: Columna: (250 x 4 mm) empacada con Nucleosil 100-5 C18 AB. Detección por Absorción UV a 215 nm. Los tiempos de retención (t_R) se dan en minutos. Rata de flujo: 2 ml/min. Gradiente lineal: 2%.100% CH₃CN (0.1% TFA) y H₂O (0.1% TFA) en 10 min, luego 100% CH₃CN (0.1% TFA) durante 3 min.

20 Gradiente J: Gradiente lineal 2.0-100% CH₃CN en 5 min + 1.5 min 100% CH₃CN (0.1%TFA); detección a 215 nm, rata de flujo 1 ml/min a 30°C. Columna: Nucleosil 100-3 C18 (70 x 4.0mm)

Abreviaturas

Ac= Acetilo

AcCn Acetonitrilo

Análisis elemental (para átomos indicados, diferencia entre valor calculado y medido ≤ de 0.4%)

Salmuera= Solución saturada de cloruro de sodio

conc Concentrado

d día(s)

DCM = Diclorometano

DIPE Diisopropil éter

DIPEA= *N,N*-Diisopropiletilamina

DMAP Dimetilaminopiridina

DMEU 1,3-dimetil-2-imidazolidinona

DMF dimetil formamida

DMSO = Dimetilsulfóxido

EE = Acetato de etilo

ESI-MS = Espectrometría de masas por ionización con electroaspersión

Éter dietiléter

EtOAc	Acetato de etilo
EtOH=	Etanol
Et3N	Trietilamina
Ex.	Ejemplo
h	hora(s)
HATU=	O-(7-Azobenzotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametiluronium hexafluorofosfato
HPLC =	Cromatografía líquida de alto rendimiento
Hx	Hexanos
L	litro(s)
Me	metilo
MeOH =	Metanol
min	minuto(s)
m.p. =	Punto de fusión
MPLC	Cromatografía líquida de presión media

- Sistema Combi Flash: fase normal de SiQ₂

- Sistema Gilson: Nucleosil C18 (H₂O/CH₃CN + TFA) en fase reversa, producto en general obtenido como base libre después de neutralización con NaHCO₃.

MS	Espectro de masas
NEt ₃	Trietilamina
NMP =	N-metil-pirrolidinona
NMR =	Espectroscopía de resonancia magnética Nuclear
Pd(PhCN) ₂ Cl ₂ =	Cloruro de Bis(benzonitrilo)paladio (II)
Rf=	Factor de retención (TLC)
TA =	Temperatura ambiente
sat.	saturado

TBME =	tert-Butil metil éter
TFA =	Ácido trifluoroacético
THF =	Tetrahidrofurano
TLC =	Cromatografía de capa fina
tR=	Tiempo de retención (HPLC)
trifosgeno	Carbonato de bis(triclorometilo)

Preparaciones

Los compuestos de los ejemplos 76, 95, 171-195, 197-215, 216 (compuestos 1-54) y 227-230 se proporcionan con propósitos de referencia.

Preparación 1: 2,6-Dicloro-3-metoxilsocianato

- 5 A una solución de 2,6-dicloro-3-metoxianilina (0.25 g, 1.30 mmol, 1.0 eq.) en dioxano (7.5 ml) se agrega una solución al 20% de fosgeno en tolueno (0.69 ml, 1.30 mmol, 1.0 eq.) a través de una jeringa hipodérmica. La mezcla de reacción de color marrón claro se agita bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La solución clara obtenida se evapora a alto vacío utilizando un evaporador rotatorio a 45°C en baño de temperatura para producir un aceite color marrón que solidifica por reposo: 400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.90 (s, 3H, OMe), 6.72 (d, 1H, Ar-H4), 7.27 (d, 1H, Ar-H5).

2,6-Dicloro-3-metoxianilina

- 15 A una solución de 2,4-dicloro-3-aminofenol clorhidrato (GLSynthesis, 7.70 g, 35.9 mmol, 1.0 eq.) en acetona se agrega hidróxido de potasio pulverizado al 85% (9.48 g, 143.6 mmol, 4.0 eq.) en pequeñas porciones. Luego, se agrega dimetil sulfato (5.13 ml, 53.9 mmol, 1.5 eq.) a una velocidad tal que la temperatura interna no se eleve por encima de 30°C. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente se agrega agua (50 ml) y se continúa con la agitación durante otra hora. El solvente se evapora y el residuo se distribuye entre acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml). Se aísla la capa orgánica, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora para dar un aceite de amarillo. La destilación Kugelrohr produce el producto deseado en forma de un aceite incoloro: p.e.. 150°/0.3 mbar, HPLC: t_R = 5.61 min (pureza: 90%, gradiente A), 400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.87 (s, 3H, OMe), 4.49 (br s, 2H, NH₂), 6.30 (d, 1H, Ar-H4), 7.11 (d, 1H, Ar-H5).

Preparación 2: 2,6-Dicloro-3,5-dimetoxianilina

- 25 A una solución de N-(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -acetamida (6.72 g, 25.4 mmol) en etanol (400 ml) se agrega KOH 3M (134 ml). Entonces, la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 90 horas. Después de enfriar se agrega agua (270 ml) y gota a gota con agitación vigorosa. El precipitado formado se retira por filtración, se lava (1x EtOH/agua 1:1, 50 ml, 1x 100 ml) y se seca al vacío a 50°C durante la noche. El compuesto del título se obtuvo en forma de cristales incoloros: HPLC: t_R = 5.43 min (pureza: >99%, gradiente A). ESI-MS: 221.9/223.9/225.8 [MH]⁺, 400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.89 (s, 6H, 2x OMe), 4.56 (br s, 2H, NH₂), 6.03 (s, 1H, Ar-H4).

N-(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -acetamida

- 30 Se agrega cloruro de sulfurilo (26.9 ml, 325 mmol, 1.93 eq.) (y durante 7 minutos) a una suspensión fría (0°C) de NN-(3,5-dimetoxifenil)-acetamida (32.9 g, 169 mmol) en ACCN (500 ml), bajo una atmósfera inerte. La solución amarillenta resultante se agita durante 30 minutos y se detiene mediante la adición gota a gota de una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (250 ml). El precipitado resultante se recolecta por filtración al vacío, se lava con agua (300 ml) y se seca para producir 20 g del producto deseado (lote 1). El filtrado se eluye con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (300 ml) y se extrae con EE (2 x 300 ml). La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca (sulfato de sodio), se filtra y concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna en sílica gel (EE/Hx, 1:1 → 2:1) para producir 8.8 g del producto (lote 2). Los lotes 1 y 2 se combinan y se agitan en hexano. El sólido se recolecta por filtración, se lava con hexano y se seca para producir 25.8 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ESI-MS: 264.0/266.0 [MH]⁺.

Preparación 3: N-(3-Amino-4-meth-fenil) -3-trifluorometil-benzamida

5 Una suspensión de N-(3-Amino-4-meth-fenil) -3-trifluorometil-benzamida (9.91 g, 30.6 mmol) y paladio al 10% sobre carbón (990 mg) en etanol (180 ml) se hidrogena a presión atmosférica a temperatura ambiente. Después de 2 horas se completa la reacción, se retira el catalizador por filtración a través de Celite, y el filtrado se evapora hasta sequedad. La recristalización del producto crudo a partir de acetato de etilo/hexanos seguida por secado al vacío a 45°C durante la noche produce el compuesto del título en forma de agujas esponjosas de color gris claro, HPLC: t_R = 5.38 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 295.3 [MH]⁺

-(4-metil- 3-nitro- fenil) - 3-trifluorometil- benzamida

10 A una solución de 4-metil-3-nitroanillina (5 g, 32.2 mmol, 1.0 eq.) y trietilamina (5.38 ml, 38.6 mmol, 1.2 eq.) en diclorometano (100 ml) se agrega una solución de cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo (33.8 mmol, 1.05 eq.) durante 30 minutos. La solución formada se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano (800 ml) y se extrae con agua (100 ml), Na₂CO₃ 2M acuosa (100 ml), HCl 2M (100 ml), agua (100 ml). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se evapora hasta un volumen de aproximadamente 100 ml y se diluye con hexanos (100 ml). El precipitado se retira por filtración, se lava con hexanos/diclorometano 1:1 y se evapora. El secado al vacío durante la noche a temperatura ambiente produce agujas finas de color amarillo claro: HPLC: t_R = 6.72 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 325.2 [MH]⁺

Preparación 4: ácido 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil) -3-trifluorometil-benzoico

20 A una solución de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -3-trifluorometil-benzoato (7.23 g, 21.1 mmol, 1.0 eq) en etanol (40 ml) se agrega NaOH 1M (30.6 ml, 30.6 mmol, 1.4 eq.). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente se obtiene una solución color amarillo pálido clara. La mezcla se evapora hasta un volumen de 30 ml. Luego, la solución se ajusta a pH 7 mediante la adición de HCl 1M y el solvente se retira. El residuo se toma hasta tres veces en tolueno (70 ml) y se evapora. El material crudo se disuelve en etanol/THF 1:9 (150 ml), se filtra, evapora, tritura con acetato de etilo y se seca al vacío a 60°C durante la noche para producir un polvo de color beige. HPLC: t_R = 3.61 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 303.3 [MH]⁺

25 Etilo 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -3-trifluorometil-benzoato

30 A una solución de N-metilpiperazina (5.8 g, 57.9 mmol, 1.0 eq.) en tetrahidrofurano (225 ml) que contiene carbonato de potasio anhidro finamente triturado (10.4 g, 75.2 mmol, 1.3 eq.) se agrega una solución de etilo 4-bromometil-3-trifluorometilbenzoato (18.0 g, 57.9 mmol, 1.0 eq.) en tetrahidrofurano con agitación mecánica vigorosa durante 20 minutos. La agitación se continúa a temperatura ambiente durante 20 horas. La suspensión obtenida se filtra, y el filtrado se evapora para dar un aceite color marrón. El producto crudo se purifica por cromatografía de presión media (290 g de sílica gel, gradiente: TBME a EtOH/TBME 1:4 durante 30 minutos, y luego NH₃ al 25 /EtOH / TBME 1:19:80 durante 60 minutos). Las fracciones que contienen el compuesto del título se reúnen y evaporan para proporcionar un aceite amarillo: HPLC: t_R = 4.75 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 331.4 [MH]⁺.

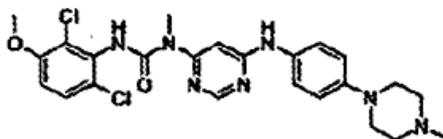
Etilo 4-bromometil-3-trifluorometil-benzoato

35 Una mezcla de etil 4-metil-3-trifluorometilbenzoato (25.19 g, 108.5 mmol, 1.0 eq.), N-bromosuccinimida (19.94 g, 112.02 mmol, 1.03 eq.) y peróxido de benzoilo (0.21 g, 0.83 mmol, 0.75% mol) se calienta hasta reflujo y se ilumina mediante una lámpara de luz día de 100 W durante 7 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la succinimida formada se retira por filtración. El filtrado se evapora hasta sequedad dando un aceite amarillo. La cromatografía instantánea (TBME/hexanos) da un aceite incoloro que solidifica por reposo: HPLC: t_R = 7.17 min (pureza: 97%, gradiente A), TLC; R_f = 0.30 (TBME/hexanos 1:9).

Etilo 4-metil-3-trifluorometilbenzoato

45 Una solución de ácido 4-metil-3-trifluorometilbenzoico disponible comercialmente (2.45 g, 120 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (6.5 ml) en etanol seco (245 ml) se somete a reflujo durante 23 horas. Después de alcanzar la temperatura ambiente el solvente se evapora y el residuo se neutraliza mediante la adición de solución saturada acuosa de NaHCO₃. La mezcla se extrae con acetato de etilo (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan hasta sequedad para producir un aceite amarillo pálido: HPLC: t_R = 7.15 min (pureza: > 96%, gradiente A), ESI-MS: 233.3 [MH]⁺.

Ejemplo 1: 3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil) -1-metil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



5 A una solución de 2,6-dicloro-3,metoxifenilisocianato (preparación 1, 52.3 mg, 0.24 mmol, 1.2 eq) en tolueno (2.5 ml) se agrega N-metil-N-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] - pirimidina-4,6-diamina (59.7 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.). La suspensión obtenida se agita bajo argón a 110°C durante 17 horas. Después de enfriar el producto crudo se filtra y se purifica por cromatografía instantánea (100% DCM a 5% MeOH en DCM durante 35 min). Las fracciones que contiene el producto se reúnen y se evaporan hasta sequedad. El residuo se tritura con éter (2 ml) y se trata con ultrasonido hasta que se obtiene una suspensión homogénea. El precipitado se filtra y se seca al vacío a 60°C durante la noche para producir el compuesto del título en forma de un polvo incoloro: m.p. 161.5-163°C, HPLC: t_R = 5.07 min (pureza: >99%, gradiente A). ESI-MS: 516.6/518.5/520.4 [MH]⁺.

N-Metil-N-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] - pirimidina-4,6-diamina

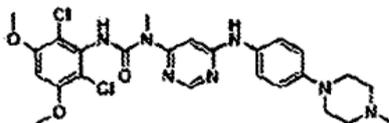
15 Una solución de (6-cloro-pirimidin-4-il) -metil-amina (1.65 g, 11.5 mmol, 1.1 eq.) y 4-(4-metilpiperazin-1-il) -anilina (2.0 g, 10.5 mmol, 1.0 eq.) comercialmente disponible en una mezcla de agua (4 ml) y ácido acético glacial (16 ml) se calienta hasta una temperatura interna de 100°C durante 16 horas. Después de enfriar se evapora el solvente.

20 El residuo se toma en metanol (50 ml) y se hace alcalino mediante la adición de NH₃ al 25% en agua. A esto se agrega sílica gel (11 g) y el solvente se evapora. El producto crudo adsorbido sobre la sílica se purifica por cromatografía líquida de presión media (A: TBME; B: MeOH-NH₃ 99:1; gradiente: 5% B -> 25%B en 180 minutos). Las fracciones que contienen el producto se reúnen y se evaporan hasta sequedad. El residuo se tritura con éter. El producto se filtra, se lava con éter, y se seca al vacío a 50°C durante la noche para dar el compuesto del título en forma de un polvo color amarillo pálido. t_R = 3.04 min (pureza: 97%, gradiente A), ESI-MS: 299.3 [MH].

(6-cloro-pirimidin-4-il) -metil-amina

25 Este material fue preparado mediante un procedimiento modificado publicado en la literatura (J. Appl Chem, 1955, 5, 358.): A una suspensión de 4,6-dicloropirimidina (20 g, 131.6 mmol, 1.0 eq.) disponible comercialmente en isopropanol (60 ml) se agrega metilamina al 33% en etanol (40.1 ml, 328.9 mmol, 2.5 eq.) a tal velocidad que la temperatura interna no se eleva por encima de 50°C. Después de terminar la adición la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego, se agrega agua (50 ml) y la suspensión formada se enfría en un baño de agua a 5°C. El producto precipitado se filtra, se lava con isopropanol/agua fríos de 2:1 (45 ml) y agua. El material recolectado se seca al vacío durante la noche a 45°C para producir el compuesto del título en forma de un polvo incoloro: t_R = 3.57 min (pureza: >99%, gradiente A), ESI,MS: 144.3 /146.2 [MH]⁺.

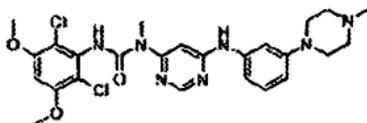
Ejemplo 2: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}urea



35 A una solución de 2,6-dicloro-3,5-dimetoxianilina (preparación 2, 74 mg, 0.34 mmol, 1.25 eq.) en dioxano se agrega solución de fosgeno al 20% en tolueno (191 ml, 0.36 mmol, 1.35 eq.) bajo argón. La mezcla de reacción se agita durante 6 horas adicionales a temperatura ambiente bajo argón. Luego, se evapora el solvente y el residuo cristalino incoloro se toma en tolueno seco (2.5 ml). Después de la adición de N-metil-N-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil]-pirimidina-4,6-diamina (véase ejemplo 1, 80 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq) la solución se agita a 70°C durante 36 horas bajo argón. Después de enfriar, el precipitado se filtra, se lava con tolueno, metanol/éter 1:1 y éter para dar un polvo color beige. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea (1% MsOH en DCM a 16% MeOH en DCM durante 30 min). Las fracciones que contienen el producto son reunidas, evaporadas y trituradas con éter. El precipitado se filtra, lava (1x metanol/ éter frío 1:1, 1x éter), y se seca al vacío a 45°C durante la noche para producir el compuesto del título en forma de un polvo incoloro: m.p. 221°(dec.), ESIMS: 546.1/548.0/550.0 [MH]⁺.

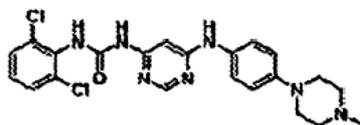
Siguiendo los procedimientos de los ejemplos 1 y 2 pero utilizando los materiales de partida apropiados, pueden prepararse los ejemplos 3 -

Ejemplo 3: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-1-{3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino}- pirimidin-4-il}-urea



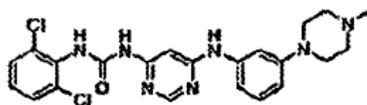
5 Polvo incoloro, m.p. 157-160°C, ESI-MS: 546.1/547.8/549.9 [MH]⁺.

Ejemplo 4: 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



Polvo incoloro, HPLC: t_R = 3.84 min (pureza: > 99%, gradiente B), ESI-MS: 472/474/476 [MH]⁺.

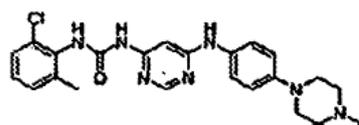
Ejemplo 5: 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



10

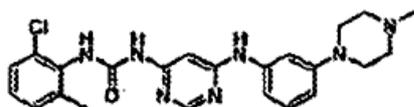
Polvo beige, m.p. 209-212°C, TLC: R_f = 0.36 (DCM/MeOH/25%NH₃ 350:50:1). ESI-MS: 472/474/476 [MH]⁺.

Ejemplo 6: 1-(2-Cloro-6-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea



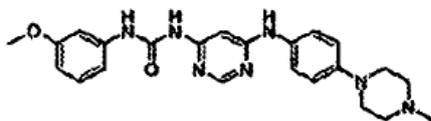
15 Polvo incoloro, TLC: R_f = 0.41 (DCM/MeOH/25%NH₃ 350:50:1), HPLC: t_R = 10.39 min (pureza: 98%, Gradiente C), ESI-MS; 452/454 [MH]⁺.

Ejemplo 7: 1-(2-Cloro-6-metil-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea



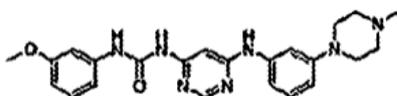
20 Polvo incoloro, TLC: R_f = 0.29 (DCM/MeOH/25%NH₃ 350:50:1), HPLC: t_R = 7.91 min (pureza: 99%, Gradiente C), ESIMS: 452/454 [MH]⁺.

Ejemplo 8: 1-(3-Metoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- py-rimidin-4-il}-urea



Polvo beige, HPLC: $t_R = 4.52$ min (pureza: > 99%, gradiente A). ESI-MS: 434.4 [MH]⁺.

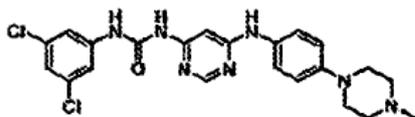
Ejemplo 9: 1-(3-Metoxi-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- py-rimidin-4-il}-urea



5

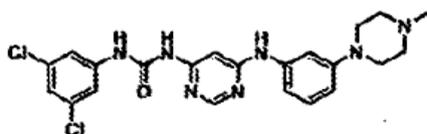
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.20$ (TBME/MeOH/NH₂ 90:9:1), HPLC: $t_R = 4.67$ min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 434,4 [MH]⁺.

Ejemplo 10: 1-(3,5-Dicloro-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



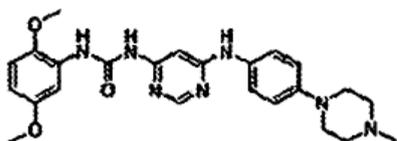
10 Polvo incoloro, MPLC: $t_R = 5.62$ min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 472.3/474.2 [MH]⁺.

Ejemplo 11: 1-(3,5-Dicloro-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 5.71$ min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 472.4/474.2 [MH]⁺.

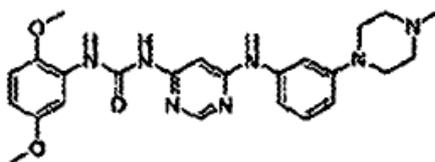
Ejemplo 12: 1-(2,5-Dimetoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea



15

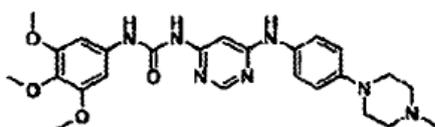
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.44$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 4.76$ min (pureza: 90%, gradiente A), ESI-MS: 464.4 [MH]⁺.

Ejemplo 13: 1-(2,5-Dimetoxi-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea



Polvo incoloro, TLC: Rf = 0,27 (TBME/MeOH/NH3 80:18:2), HPLC: tR = 4.90 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESIMS: 464.4 [MH]⁺.

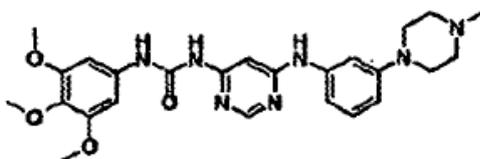
Ejemplo 14: 1-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- piperazin-4-il}-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -urea



5

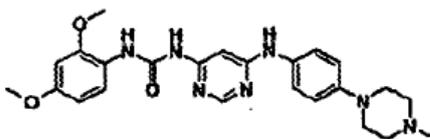
Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.30 (TBME/MeOH/NH3 80:18:2), HPLC: tR = 4.36 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESIMS: 494.5 [MH]⁺.

Ejemplo 15: 1-{6-[3-(4-Metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -urea



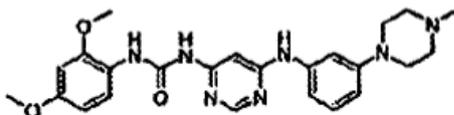
10 Polvo incoloro, HPLC: tR = 4,72 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 494.5 [MH]⁺.

Ejemplo 16: 1-(2,4-Dimetoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea



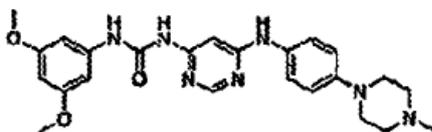
Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.24 (TBME/MeOH/NH3 80:18:2), HPLC: tR = 4.60 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESIMS: 464.4 [MH]⁺.

15 **Ejemplo 17:** 1-(2,4-Dimetoxi-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea



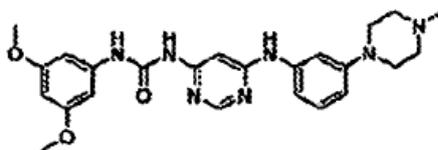
Polvo incoloro, HPLC: tR = 4.75 mIn (pureza: > 95%, gradiente A), ESI-MS: 464.4 [MH]⁺.

Ejemplo 18: 1-(3,5-Dimetoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea



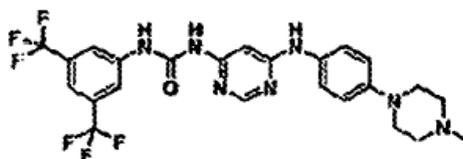
Polvo incoloro, TLC: Rf = 0,19 (TBME/MeOH/NH3 80:18:2). HPLC: tR = 4.66 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESIMS: 464.4 [MH]⁺.

5 **Ejemplo 19:** 1-(3,5-Dimetoxi-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea



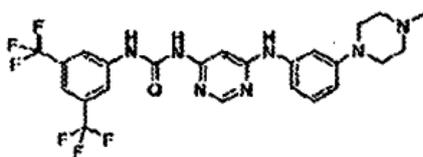
Polvo incoloro, HPLC: tR = 4.78 min (pureza; > 99%, gradiente A), ESI-MS: 464.4 [MH]⁺.

Ejemplo 20: 1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil) -3-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea



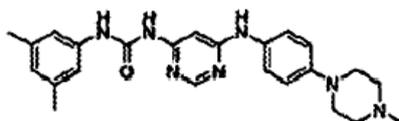
10 Polvo incoloro, HPLC: tR = 5.86 min (pureza: > 99%, gradiente A). ESI-MS: 540,4 [MH]⁺.

Ejemplo 21: 1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea



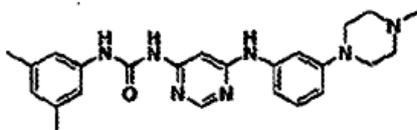
Polvo incoloro, HPLC: tR = 5.98 min (pureza:> 99%, gradiente A). ESI-MS: 540.3 [MH]⁺.

Ejemplo 22: 1-(3,5-Dimetil-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea



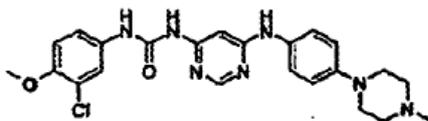
15 Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.69 (TBME/MeOH/NH3 80:18:2), HPLC: tR = 4.05 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESIMS: 432.4 [MH]⁺.

Ejemplo 23: 1-(3,5-Dimetil-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea



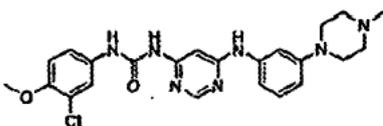
Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.31 (TBME/MeOH/NH3 90:9:1), HPLC: tR = 5.33 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 432.4 [MH]⁺.

5 **Ejemplo 24:** 1-(3-Cloro-4-metoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea



Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.17 (TBME/MeOH/NH3 80:18:2), HPLC: tR = 4.79 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESIMS: 468.3/470.4 [MH]⁺.

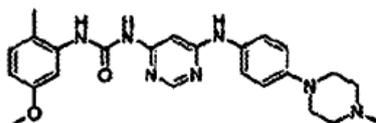
Ejemplo 25: 1-(3-Cloro-4-metoxi-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea



10

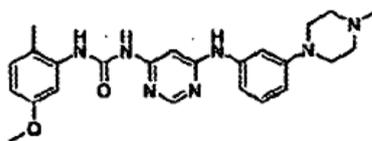
Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.57 (TBME/MeOH/NH3 90:9:1), HPLC: tR = 4.96 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 468.3/470.3 [MH]⁺.

Ejemplo 26: 1-(5-Metoxi-2-metil-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea



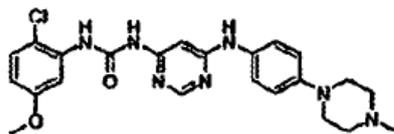
15 polvo gris claro, HPLC: tR = 4.87 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 448.4 [MH]⁺.

Ejemplo 27: 1-(5-Metoxi-2-metil-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea



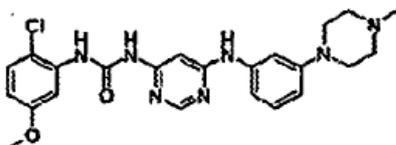
Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.63 (TBME/MeOH/NH3 80:18:2), HPLC: tR = 4.95 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESIMS: 448.5 [MH]⁺.

Ejemplo 28: 1-(2-Cloro-5-metoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



Polvo incoloro, HPLC: tR = 5.35 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS:468.3/470.4 [MH]⁺.

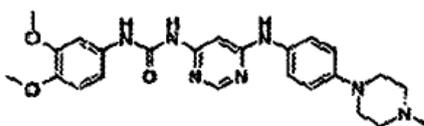
Ejemplo 29: 1-(2-Cloro-5-metoxi-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



5

Polvo incoloro, HPLC:tR = 5.33 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 468,4/470.5 [MH]⁺.

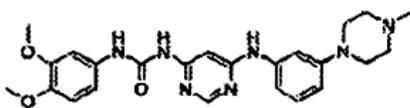
Ejemplo 30: 1-(3,4-Dimetoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino] pirimidin-4-il}-urea



10

Polvo amarillo claro, TLC: Rf = 0.32 (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), UPLC: tR = 5.34 min (pureza: 98%, gradiente A), ESIMS: 464.4 [MH]⁺.

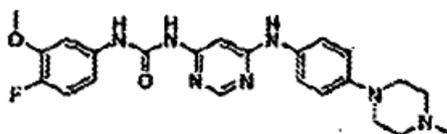
Ejemplo 31: 1-(3,4-Dimetoxi-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea



Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.36 (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: tR = 4.62 min (pureza: 98%, gradiente A), ESI-MS: 464.4 [MH]⁺.

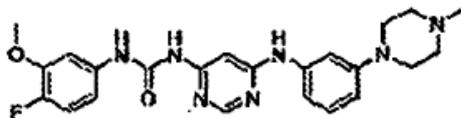
15

Ejemplo 32: 1-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



Polvo incoloro, TLC: Rf= 0.63 (TBME/MeOH/NH₃ 70:27:3), HPLC: tR = 4.58 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESIMS: 452.4 [MH]⁺.

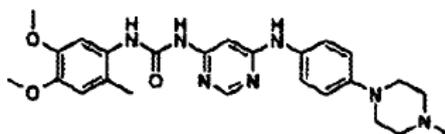
Ejemplo 33: 1-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



Polvo amarillo claro, TLC: Rf = 0.31 (TBME/MeO/NH3 80:18:2), HPLC: tR = 4.91 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESIMS:

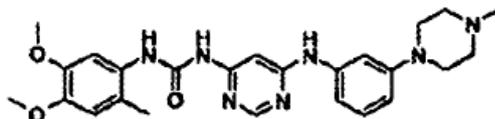
5 452.4 [MH]⁺.

Ejemplo 34: 1-(4,5-Dimetoxi-2-metil-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



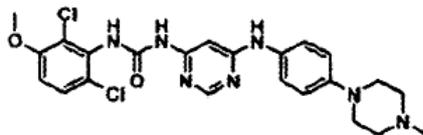
Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.27 (TBME/MeOH/NH3 70:27:3), HPLC: tR = 4.62 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESIMS: 478.4 [MH]⁺.

10 **Ejemplo 35:** 1-(4,5-Dimetoxi-2-metil-fenil-fenil) - 3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



Polvo amarillo claro, TLC: Rf = 0.32 (TBME/MeOH/NH3 80:18:2). HPLC: tR = 4.77 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESIMS: 478.4 [MH]⁺.

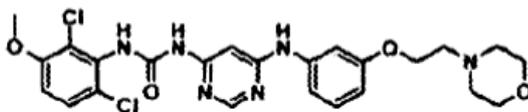
Ejemplo 36: 1-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}urea



15

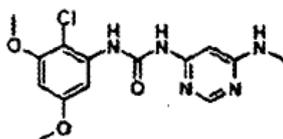
Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.30 (DCM/MeOH 80:20), HPLC: tR = 4.83 min (pureza: > 100%, gradiente A), ESI-MS: 502.6/504.4/506.4 [MH]⁺.

Ejemplo 37: 1-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil) -3-{6-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



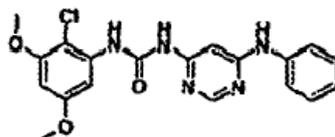
20 Polvo amarillo claro. TLC: Rf = 0.63 (DCM/MeOH 80:20), HPLC: tR = 4.84 min (pureza: 89%, gradiente A), ESI-MS: 533.6/535.5/537.5 [MH]⁺.

Ejemplo 38: 1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-(6-metilamino-pirimidin-4-il) -urea



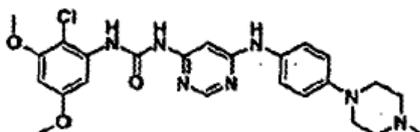
Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.47 (TBME/MeOH/NH3 90:9:1), HPLC: tR = 5.21 min (pureza: > 100%, gradiente A), ESIMS: 338.3/340.4 [MH]⁺.

5 **Ejemplo 39:** 1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-(6-fenilamino-pirimidin-4-il) -urea



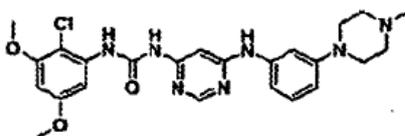
Polvo incoloro, HPLC: tR = 6.60 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 400.4 / 402.4 [MH]⁺.

Ejemplo 40: 1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



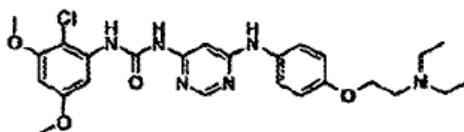
10 Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.52 (TBME/MeOH/NH3 80:18:2), HPLC: tR = 5.27 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESIMS: 498.4/500.2 [MH]⁺.

Ejemplo 41: 1-(2-Chloro-3,5-dimetoxi-2-metil-fenil) -3-{6-[3-(4-metil) -piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea



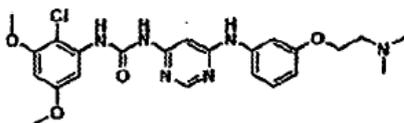
15 Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.47 (TBME/MeOH/NH3 80: 18:2), HPLC: tR = 5.29 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESIMS: 498.4/500.3 [MH]⁺.

Ejemplo 42: 1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-{6-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



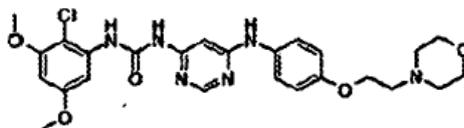
Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.60 (TBME/MeOH/NH3 80:18:2), HPLC: tR = 5.49 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESIMS: 515.5/517.4 [MH]⁺.

Ejemplo 43: 1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea



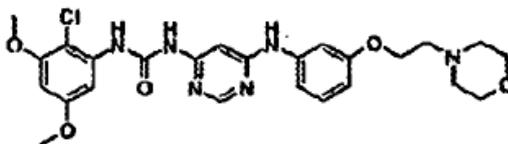
Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.20 (TBME/MeOH 30:70), HPLC; tR = 5.38 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 487.4/489.4 [MH]⁺.

5 **Ejemplo 44:** 1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea



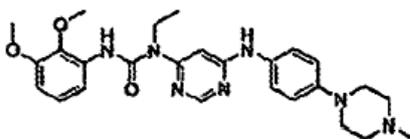
Polvo incoloro, HPLC: tR = 5.30 min (pureza: 96%, gradiente A), ESI-MS: 529.4/531.3 [MH]⁺.

Ejemplo 45: 1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea



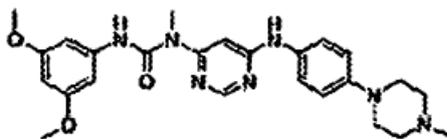
10 Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.40 (TBME/MeOH 75:25), HPLC: tR = 5.29 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 529,4/531,4 [MH]⁺.

Ejemplo 46: 3-(2,3-Dimetoxi-fenil)-1-etil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea



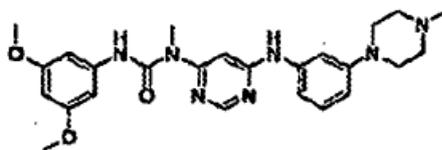
15 Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.57 (DCM/MeOH 85:15), HPLC:tR = 5.29 min (pureza: 98%, gradiente A), ESI-MS: 492.2 [MH]⁺.

Ejemplo 47: 3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea



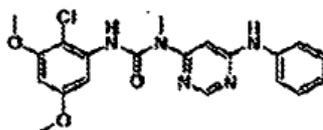
Polvo amarillo claro, TLC: Rf = 0.38 (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: tR = 5.13 min (pureza; 95%, gradiente A), ESIMS: 478.5 [MH]⁺.

Ejemplo 48: 3-(3,5-Dimetoxi-fenil) -1-metil-1-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



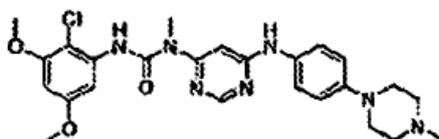
Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.48 (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: tR = 5.21 min (pureza: 95%, gradiente A), ESI-MS: 478,4 [MH]⁺.

5 **Ejemplo 49:** 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-1-(6-fenilamino-pirimidin-4-il) -urea



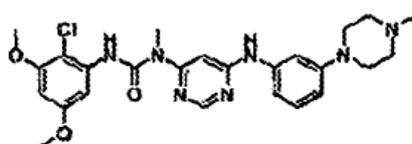
Polvo incoloro, HPLC: tR = 7.38 min (pureza: 96%, gradiente A), ESI-MS: 414.5/416.4 [MH]⁺.

Ejemplo 50: 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



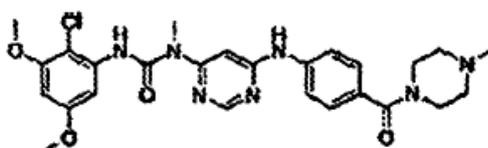
10 Polvo incoloro, HPLC: tR = 5.65 min (pureza: 95%, gradiente A), ESI-MS: 512.4/514.3 [MH]⁺.

Ejemplo 51: 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-1-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



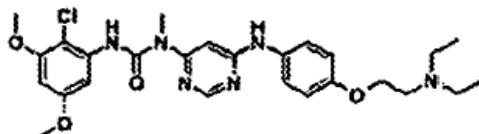
Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.53 (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: tR = 5.63 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESIMS: 512.5/514.4 [MH]⁺.

15 **Ejemplo 52:** 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-1-{6-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



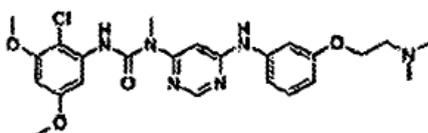
Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.45 (OCM/MeOH 80:20), HPLC: tR = 5.33 min (pureza: 90%, gradiente A), ESI-MS: 540.5/542.4 [MH]⁺.

Ejemplo 53: 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-{6-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-1-metil-urea



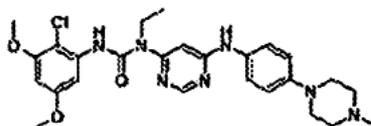
Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.22 (TBME/MeOH 75:25), HPLC; tR = 5,74 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 529.4/531.3 [MH]⁺.

5 **Ejemplo 54:** 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-{6-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-1-metil-urea



Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.34 (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: tR = 5.57 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESIMS: 501 4/503.3 [MH]⁺.

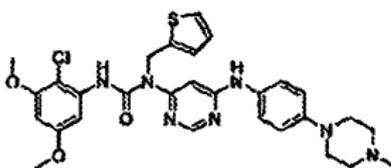
Ejemplo 55: 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-etil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



10

Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.26 (DCM/MeOH 90:10), HPLC: tR = 5.69 min (pureza: > 100%, gradiente A), ESI-MS: 526.5/528.4 [MH]⁺.

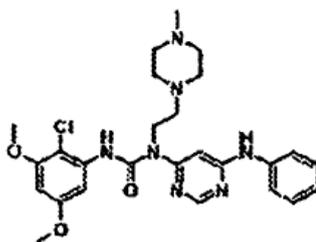
Ejemplo 56: 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-1-tiofen-2-ilmetil-urea



15

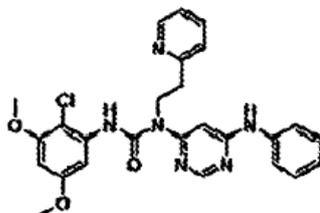
Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.36 (DCM/MeOH 90:10), HPLC: tR = 6.10 min (pureza: > 100%, gradiente A), ESI-MS: 594.5/596.4 [MH]⁺.

Ejemplo 57: 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-[2-(4-metil-piperazin-1-il) -etil] -1-(6-fenilamino-pirimidin-4-il) -urea



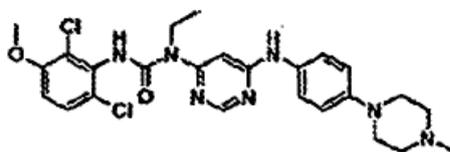
Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.15 (TBME/MeOH 50:50), HPLC: tR = 5.82 min (pureza: > 100%, gradiente A), ESI-MS: 526,5/528.4 [MH]⁺.

5 **Ejemplo 58:** 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-(6-fenilamino-pirimidin-4il) -1-(2-piridin-2-il-etil) -urea



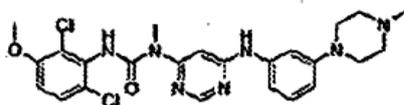
Polvo incoloro, HPLC: tR = 7.30 min (pureza: 95%, gradiente A), ESI-MS: 505.4 / 507.4 [MH]⁺.

Ejemplo 59: 3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil) -1etil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



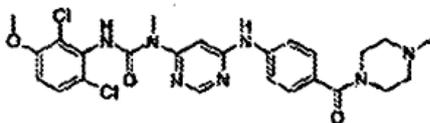
10 Espuma amarilla, TLC: Rf = 0.26 (TBME/MeOH 40:60), HPLC: tR = 5.37 min (pureza: 96%, gradiente A), ESI-MS: 530.1/532.0/534.0 [MH]⁺.

Ejemplo 60: 3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-Fenil) -1-metil-1-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



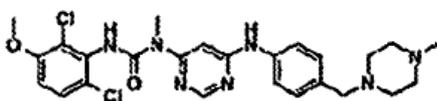
15 Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.15 (TBME/MeOH 60:40), HPLC: tR = 5.31 min (pureza: 97%, gradiente A), ESI-MS: 516.1/518.0/520.1 [MH]⁺.

Ejemplo 61: 3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil) -1-metil-1-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-carbonil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



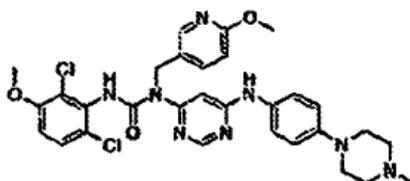
5 Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.67 (DCM/MeOH 80:20), HPLC: tR = 5.11 min (pureza: 91%, gradiente A), ESI-MS: 544.4/546.3/548,4 [MH]⁺.

Ejemplo 62: 3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil) -1-metil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



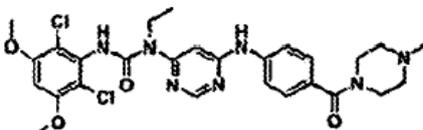
Polvo beige, HPLC: tR = 5.14 min (pureza: 93%, gradiente A), ESI-MS: 529.2/531.0/533.1 [MH]⁺.

10 **Ejemplo 63:** 3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil) -1-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil) -1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea



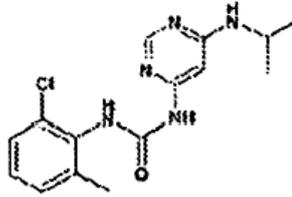
Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.56 (DCM/MeOH 80:20), HPLC: tR = 5.69 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 623.0/625.5/627.3 [MH]⁺.

15 **Ejemplo 64:** 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-etil-1-{6-[4-(4-metil-piperazina-carbonil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



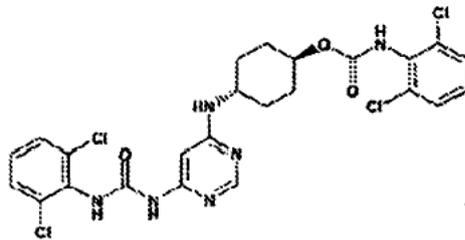
Polvo incoloro, TLC: Rf = 0.44 (DCM/MeOH 85:15), HPLC: tR = 5.23 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 588.5/590.1/592.2 [MH]⁺.

Ejemplo 65: 1-(2-Cloro-6-metil-fenil) -3-(6-isopropilamino-pirimidin-4-il) -urea



Polvo beige, m.p. 233-233° C, TLC: Rf = 0.55 (DCM/MeOH/25%NH, 350:50:1), ESI-MS: 319/321 [MH]⁺.

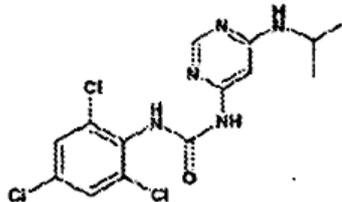
Ejemplo 66: (2,6-dichloro-fenil) -carbámico ácido 4-{6-[3-(2,6-dicloro-fenil) -ureido]- pirimidin-4-ilamino}-ciclohexiléster



5

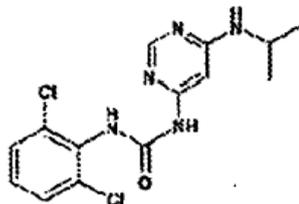
Polvo incoloro, m.p. 222-224°C, ESI-MS: 582/584/586 [MH]⁺.

Ejemplo 67: 1-(6-Isopropilamino-pirimidin-4-il) -3-(2,4,6-tricloro-fenil) -urea



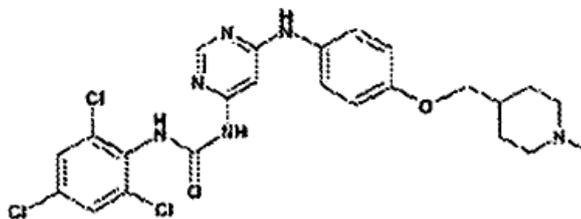
Polvo incoloro, m.p. 218-220° C, HPLC: tR = 9.92 min (pureza: 100%, gradiente C).

10 **Ejemplo 68:** 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-(6-isopropilamino-pirimidin-4-il) -urea



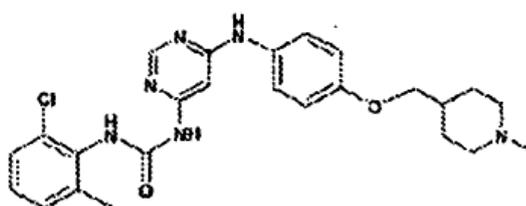
Polvo incoloro, m.p. 203-204° C, ESI-MS: 340/342/586 [MH]⁺.

Ejemplo 69: 1-{6-[4-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-tricloro-fenil) -urea



Polvo ligeramente amarillo, m.p. 189-191° C, ESI-MS: 535/537/539 [MH]⁺.

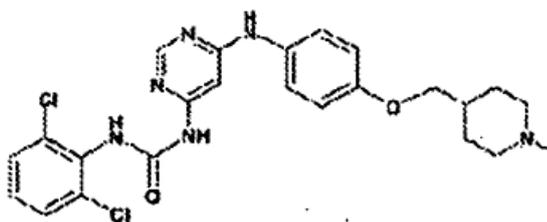
Ejemplo 70: 1-(2-Cloro-6-metil-fenil) -3-{6-[4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



5

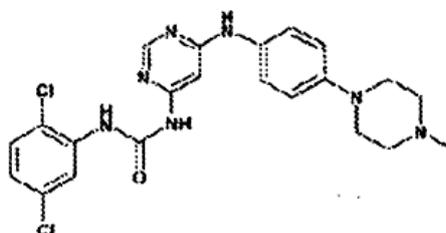
Polvo ligeramente amarillo, m.p. 178-180° C, ESI-MS: 481/483 [MH]⁺.

Ejemplo 71: 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-{6-[4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



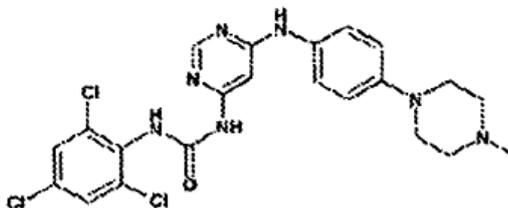
Polvo incoloro, m.p. 183-185° C, ESI-MS: 501/503 [MH]⁺.

10 **Ejemplo 72:** 1-(2,5-Dicloro-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



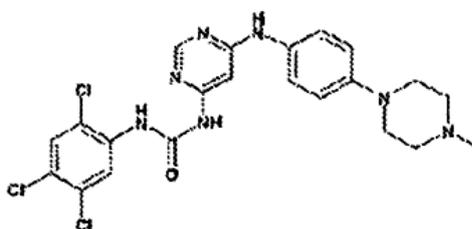
Polvo incoloro, m.p. 223-225° C, ESI-MS: 472/474 [MH]⁺.

Ejemplo 73: 1-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-tricloro-fenil) -urea



Polvo incoloro, m.p. 209-211° C, ESI-MS: 506/508/510 [MH]⁺.

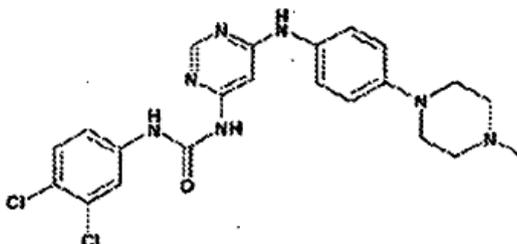
Ejemplo 74: 1-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-3-(2,4,5-tricloro-fenil) -urea



5

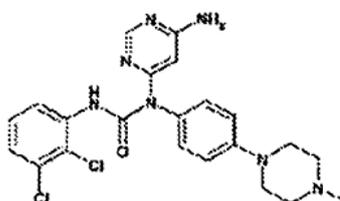
Polvo incoloro, m.p. 252-254° C, ESI-MS: 506/508/510 [MH]⁺.

Ejemplo 75: 1-(3,4-Dicloro-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



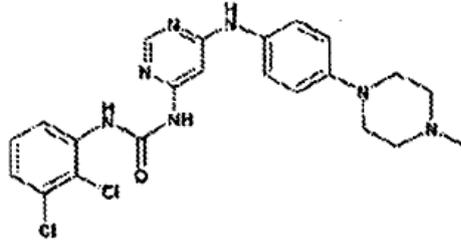
Polvo incoloro, m.p. 260-262° C, ESI-MS: 472/474 [MH]⁺.

10 **Ejemplo 76:** 1-(6-Amino-pirimidin-4-il)-3-(2,3-dicloro-fenil) -1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil] -urea



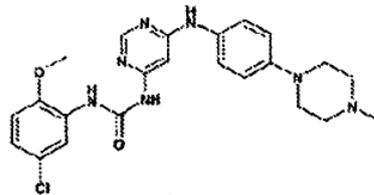
Polvo incoloro, m.p. 280-282° C, ESI-MS: 472/474 [MH]⁺.

Ejemplo 77: 1-(2,3-Dicloro-fenil) -3-[6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea



Polvo incoloro, m.p. 279-281° C, ESI-MS: 472/474 [MH]⁺.

Ejemplo 78: 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil) -3-[6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea

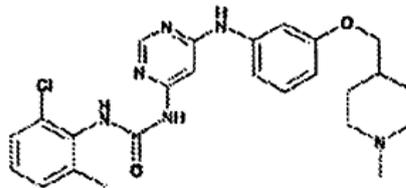


5

Resina incolora, TLC: R_f = 0.41 (DCM/MeOH/25%NH₃ 350:50:1), HPLC: t_R = 13.25 min (pureza: 100%, gradiente E), ESIMS:

468/470 [MH]⁺.

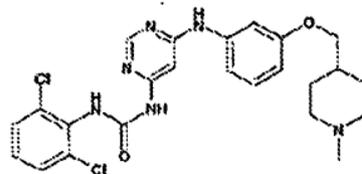
Ejemplo 79: 1-(2-Cloro-6-metil-fenil) -3-[6-[3-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea



10

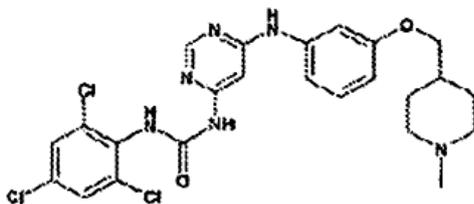
Polvo incoloro, m.p. 200-204° C, ESI-MS: 481/483 [MH]⁺.

Ejemplo 80: 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-[6-[3-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea



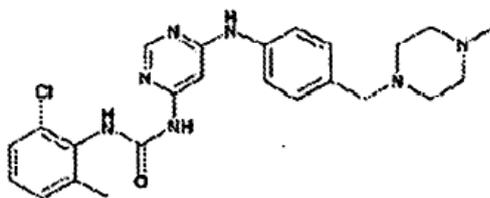
Polvo incoloro, m.p. 198-200° C, ESI-MS: 501/503 [MH]⁺.

Ejemplo 81: 1-{6-[3-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-tricloro-fenil) -urea



Polvo incoloro, m.p. 222-225° C, ESI-MS: 535/537/539 [MH]⁺.

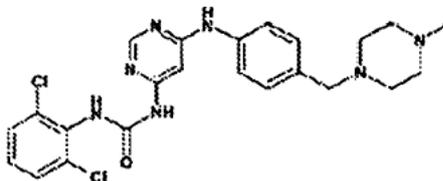
Ejemplo 82: 1-(2-Cloro-6-metil-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



5

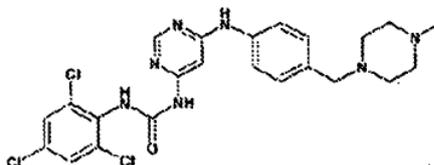
Polvo incoloro, m.p. 199-201° C, ESI-MS: 466/468 [MH]⁺.

Ejemplo 83: 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



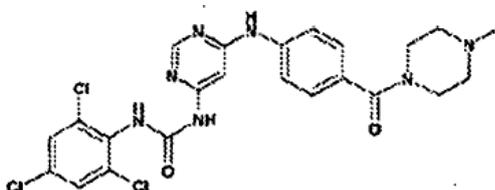
Polvo incoloro, m.p. 199-201° C, ESI-MS: 466/468 [MH]⁺.

10 **Ejemplo 84:** 1-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-tricloro-fenil) -urea



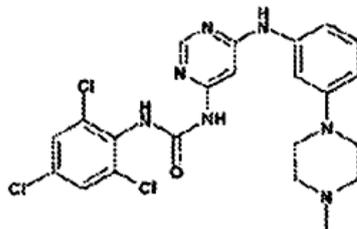
Polvo amarillento, m.p. 194-196° C, ESI-MS: 520/522/524 [MH]⁺.

Ejemplo 85: 1-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-carbonil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-tricloro-fenil) -urea



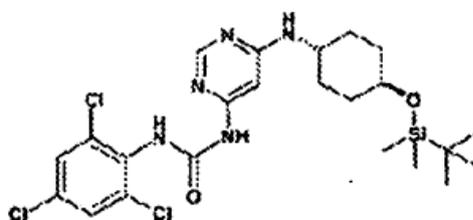
Material amorfo, m.p. 165-175° C, TLC: Rf = 0.61 (DCM/MeOH/25%NH3 150:50:1), HPLC: tR = 8.63 min (pureza: 98.8%, gradiente C), ESI-MS: 534/536/538 [MH]⁺.

Ejemplo 86: 1-{6-[3-(4-Metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-tricloro-fenil) -urea



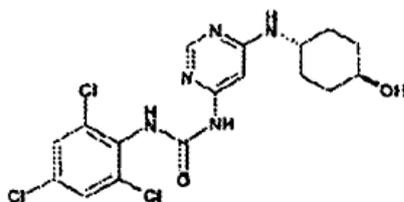
5 Material amorfo amarillento, m.p. 138-142° C, TLC: Rf = 0.41 (DCM/MeOH/25%NH3 350:50:1), HPLC: tR = 8.92 min (pureza: 99%, gradiente C), ESI-MS: 506/508/510 [MH]⁺.

Ejemplo 87: 1-{6-[(tran)-4-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexilamino]- pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-tricloro-fenil) -urea



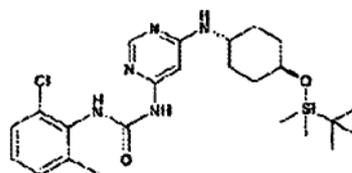
Polvo incoloro, m.p. 198-198° C, ESI-MS: 570/572/574 [MH]⁺.

10 **Ejemplo 88:** 1-{6-[(trans)-4-Hidroxi-ciclohexilamino]-pirimidin-4-il} -3-(2,4,6-tricloro-fenil) -urea



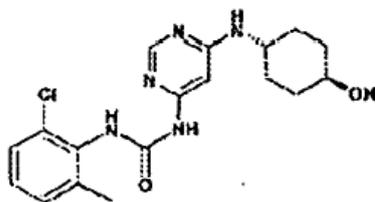
Polvo incoloro, m.p. 171-173° C, ESI-MS: 430/432/434 [MH]⁺.

Ejemplo 89: 1-{6-[(trans)-4-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexilamino]- pirimidin-4-il}-3-(2-cloro-6-metilfenil) -urea



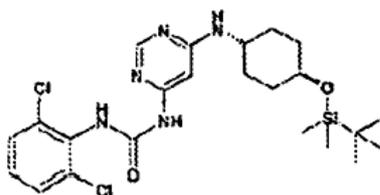
15 Polvo beige, m.p. 218-220° C, TLC: Rf = 0.74 (etilo acetato/metanol 95:5), HPLC: tR = 13.92 min (pureza: 93.9%, gradiente C), ESI-MS: 490/492 [MH]⁺.

Ejemplo 90: 1-(2-Cloro-6-metil-fenil) -3-[6-((trans)-4-hidroxi-ciclohexilamino)-pirimidin-4-il] -urea



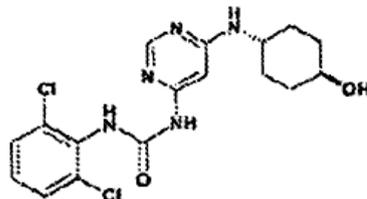
Polvo incoloro, m.p. 149-152° C, TLC: Rf = 0.22 (etilo acetato/metanol 95:5), HPLC: tR = 7.77 min (pureza: 95.2%, gradiente C), ESI-MS: 376/378 [MH]⁺.

5 **Ejemplo 91:** 1-{6-[(trans)-4-(tert-Butil-dimetil-silanilo)-ciclohexilamino]-pirimidin-4-il}-3-(2,6-dicloro-fenil) -urea



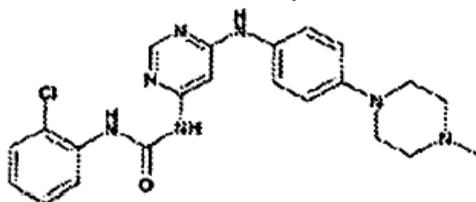
Polvo incoloro, m.p. 211-212° C, HPLC: tR = 2.63 min (pureza: 97.9%, gradiente D), ESIMS: 510/512 [MH]⁺.

Ejemplo 92: 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-[6-((trans)-4-hidroxi-ciclohexilamino)-pirimidin-4-il] -urea



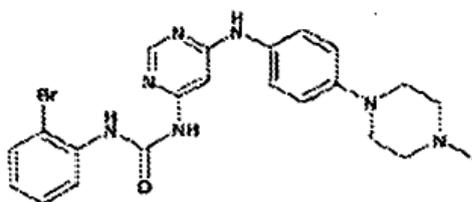
10 Material amorfo, TLC: Rf = 0.28 (etilo acetato/metanol 95:5), HPLC: tR = 13.54 min (pureza: 100%, gradiente C), ESI-MS: 396/398 [MH]⁺.

Ejemplo 93: 1-(2-Cloro-fenil) -3-[6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea



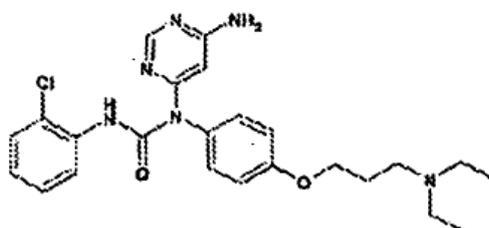
Polvo beige, HPLC: tR = 4.17 min (pureza: 100%, (gradiente B), ESI-MS: 438/440 [MH]⁺.

Ejemplo 94: 1-(2-Bromo-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea



Polvo incoloro, HPLC: tR = 4.23 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 482/484 [MH]⁺.

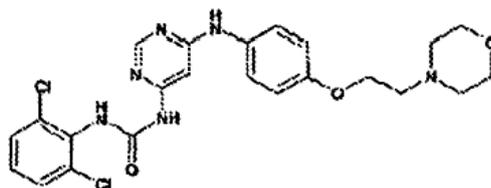
Ejemplo 95: 1-(6-Amino-pirimidin-4-il)-3-(2-cloro-fenil)-1-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-urea



5

Polvo incoloro, HPLC: tR = 4.42 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 469/471 [MH]⁺.

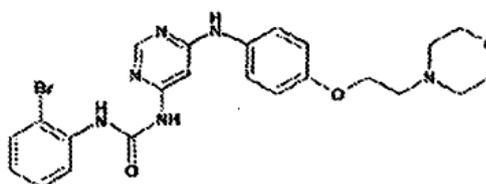
Ejemplo 96: 1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea



Polvo beige, HPLC: tR = 3.93 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 503/505 [MH]⁺.

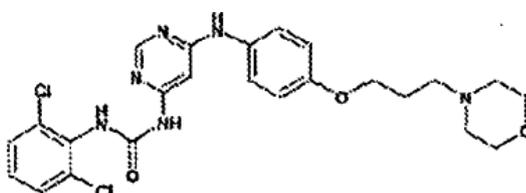
10

Ejemplo 97: 1-(2-Bromo-fenil)-3-{6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea



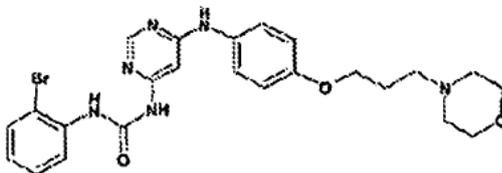
Polvo blanco, HPLC: tR = 4.29 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 513/515 [MH]⁺.

Ejemplo 98: 1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea



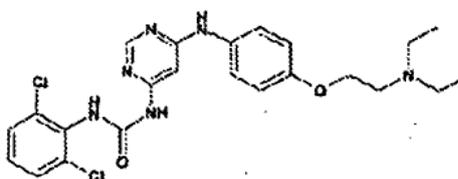
Polvo incoloro, HPLC: tR = 4.05 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 517/519 [MH]⁺.

Ejemplo 99: 1-(2-Bromo-fenil)-3-{6-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea



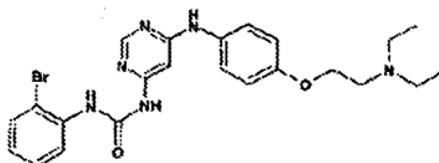
Polvo incoloro, HPLC: tR = 4.42 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 527/529 [MH]⁺.

5 **Ejemplo 100:** 1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea



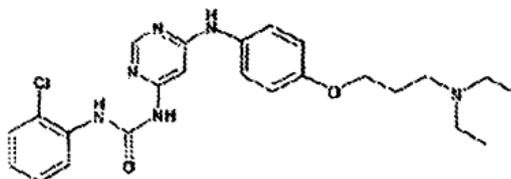
Polvo incoloro, HPLC: tR = 4.12 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 489/491 [MH]⁺.

Ejemplo 101: 1-(2-Bromo-fenil)-3-{6-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea



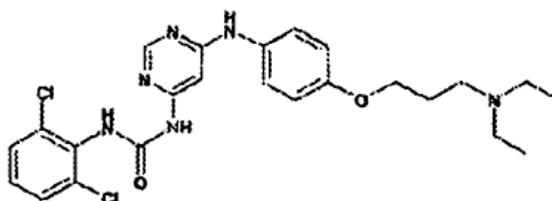
10 Polvo incoloro, HPLC: tR = 4.55 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 489/501 [MH]⁺.

Ejemplo 102: 1-(2-Cloro-fenil)-3-{6-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea



Polvo incoloro, HPLC: tR = 4.58 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 469/471 [MH]⁺.

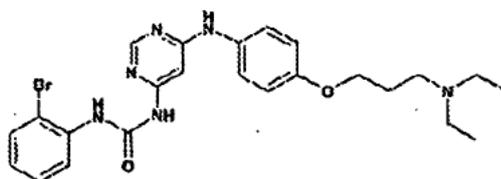
Ejemplo 103: 1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea



15

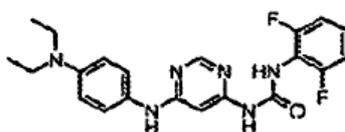
Polvo incoloro, HPLC: tR = 4.26 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 503/505 [MH]⁺.

Ejemplo 104: 1-(2-Bromo-fenil) -3-[6-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]- piridin-4-il]-urea



Polvo incoloro, HPLC: t_R = 4.62 min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS: 513/515 [MH]⁺.

Ejemplo 105: 1-[6-(4-Dietilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2,6-difluoro-fenil) -urea



5

A. N-(4-Dietilamino-fenil) -pirimidina-4,6-diamina

Una mezcla de 6-cloro-pirimidin-4-ilamina (0.65 g, 5 mmol), 4-amino-N,N-dietilanilina, (0.82 mL, 5 mmol), 2-propanol (5 mL) y HCl concentrado (0.225 mL, -2.5 mmol) se agita durante 36 horas a 90°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se distribuye entre solución de K₂CO₃ semisaturada y acetato de etilo. El precipitado así formado se filtra, se lava con H₂O y acetato de etilo y se seca in vacuo para producir el compuesto del título. Sólido grisoso, HPLC: t_R = 2.37 min (gradiente F), ESI-MS: 258.3 [MH]⁺.

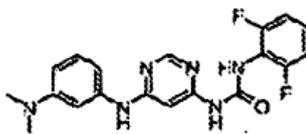
10

B. 1-[6-(4-Dietilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2,6-difluoro-fenil) -urea

Una mezcla de N-(4-dietilamino-fenil) -pirimidina-4,6-diamina (257.4 mg, 1 mmol), isocianato de 2,6-difluorofenilo (170.6 mg, 1.1 mmol) en dioxano seco (4 mL) se agita durante 1.5 horas a 80°C. Después de la evaporación del solvente in vacuo, el residuo es distribuido entre CH₂Cl₂ y solución semisaturada de K₂CO₃. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se evapora y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/CH₃OH). Las fracciones puras combinadas se evaporan, el residuo se tritura con CH₂Cl₂ y el sólido se filtra y se seca in vacuo para producir el compuesto del título. Sólido blanco, HPLC: t_R = 3.35 min (pureza: 100%, gradiente F), ESI-MS: 413.4 [MH]⁺.

15

20 **Ejemplo 106:** 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-[6-(3-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea



A. N-(3-Dimetilamino-fenil) -pirimidina-4,6-diamina

Una mezcla de N,N-dimetil-m-fenilenediamina (1.36 g, 10 mmol), 6-cloro-pirimidin-4-ilamina (1.30 g, 10 mmol) 2-propanol (10 mL) y HCl concentrado (0.45 mL, -5 mmol) se agita durante 16 horas a 90°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se distribuye entre solución de Na₂CO₃ semiconcentrada y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se evapora y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (acetato de etilo/CH₃OH). Las fracciones puras combinadas se evaporan para dar el compuesto del título.

25

Sólido beige. HPLC: t_R = 1.53 min (gradiente F), ESI-MS: 230.3 [MH]⁺.

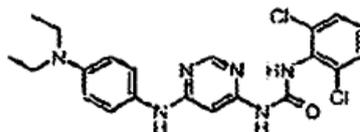
B. 1-(2,6-Difluoro-fenil) -3-[6-(3-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea

30 Una mezcla de N-(3-dimetilamino-fenil) -pirimidina-4,6-diamina (458.6 mg, 2 mmol) isocianato de 2,6-difluorofenilo (341.2 mg, 2.2 mmol) en dioxano seco (5 mL) se agita durante 2.5 horas a 80°C. Después de enfriamiento, la mezcla

de reacción se trata con acetato de etilo. El precipitado se filtra y se seca in vacuo para producir el compuesto del título.

Sólido blanco, HPLC: $t_R = 3.39$ min (pureza: 100%, gradiente F), ESI-MS: 385.4 [MH]⁺.

Ejemplo 107: 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-[6-(4-dietilamino-fenilamino)-pirimidin-il] -urea

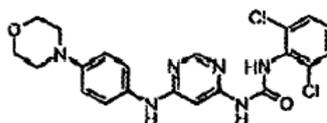


5

El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 105A a partir de N-(4-dietilamino-fenil) -pirimidina-4,6-diamina y 2,6-diclorofenilo isocianato.

Sólido blanco, HPLC: $t_R = 3.61$ min (pureza: 100%, gradiente F), ESI-MS: 445.3 / 447.3 [MH]⁺.

Ejemplo 108: 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-[6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea



10

A. N-(4-Morfolin-4-il-fenil) -pirimidina-4,6-diamina

El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el ejemplo 105A a partir de 6-cloro-pirimidin-4-ilamina y 4-morfolinoanilina. La mezcla de reacción semisólida obtenida después de enfriamiento a temperatura ambiente se disuelve en metanol tibio, se basicifica con solución de amoníaco acuosa concentrada, y la mezcla se concentra hasta la mitad de su volumen. El precipitado obtenido después de la adición de H₂O se filtra, se lava con H₂O y se seca in vacuo para producir el compuesto del título. Sólido ligeramente violeta, ESI-MS: 272.3 [MH]⁺.

15

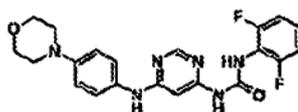
B. 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-[6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea

El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 105B a partir de N-(4-morfolin-4-il-fenil) -pirimidina-4,6-diamina y 2,6-diclorofenilo isocianato.

20

Sólido con tintes violeta, HPLC: $t_R = 3.74$ min (pureza: 100%, gradiente F), ESI-MS: 459.3/461.3 [MH]⁺.

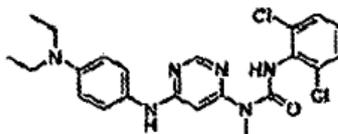
Ejemplo 109: 1-(2,6-Difluoro-fenil) -3-[6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea



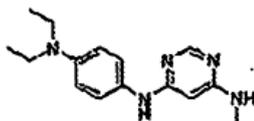
El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 105B a partir de N-(4-morfolin-4-il-fenil) -pirimidina-4,6-diamina y 2,6-difluorofenilo isocianato. Sólido ligeramente rosado, HPLC: $t_R = 3.53$ min (pureza: 100%, gradiente F), ESIMS: 427.4 [MH]⁺.

25

Ejemplo 110: 3-(2,6-Dicloro-fenil) -1-[6-(4-dietilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea



A. N-(4-Dietilamino-fenil) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina



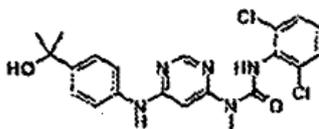
- 5 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 105A a partir de (6-cloro-pirimidin-4-il) -metil-amina y 4-amino-N,N-dietilnilina. La capa de acetato de etilo se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora in vacuo. El residuo se suspende en CH₂Cl₂, se filtra y se seca para producir el compuesto del título.

Sólido blanco, HPLC: t_R = 2.48 min (gradiente F), ESI-MS: 272.3 [MH]⁺.

B. 3-(2,6-Dicloro-fenil) -1-[6-(4-dietilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea

- 10 El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 105B a partir de N-(4-dietilamino-fenil) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina y 2,6-diclorofenilo isocianato. Sólido blanco, HPLC: t_R = 2.46 min (pureza: 95.6%, gradiente H), ESI-MS: 459.2 / 461.2 [MH]⁺.

Ejemplo 111: 3-(2,6-Dicloro-fenil) -1-[6-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil) -fenilamino]- pirimidin-4-il]-1-metil-urea

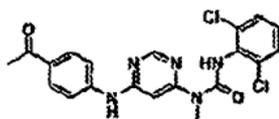


15 A. 1-[4-(6-Metilamino-pirimidin-4-ilamino)-fenil] -etanona

Una mezcla de (6-cloro-pirimidin-4-il) -metilamina (5.76 g, 40.1mmol), 4-amino-acetofenona (5.40 g, 40 mmol), 2-propanol (40 mL) y HCl concentrado (1.8 mL, ~20 mmol) se agita durante 40 horas a 90°C. Se agrega HCl concentrado (0.9 mL, ~10mmol) y la agitación continua durante 56 horas. Después de la adición de CH₃OH la mezcla de reacción se basifica con solución acuosa concentrada de amoníaco. Se agrega H₂O y el precipitado se filtra, se lava con H₃O y se seca in vacuo para producir el compuesto del título. Sólido amarillo, ESI-MS: 243.4 [MH]⁺

20

B. 1-[6-(4-Acetil-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2,6-dicloro-fenil) -1-metil-urea



25 Una mezcla de 1-[4-(6-metilamino-pirimidin-4-ilamino)-fenil] -etanona (3.77 g, 15.56 mmol), isocianato de 2,6-diclorofenilo (3.22 g, 17.12 mmol) en dioxano seco (30 mL) se agita durante 16 horas a 80°C. Después de la evaporación del solvente in vacuo el residuo se distribuye entre acetato de etilo y solución de K₂CO₃ semisaturada. El precipitado se filtra y se lava con H₂O y acetato de etilo. El residuo sólido se suspende en metanol, se calienta hasta reflujo durante varias horas y la suspensión caliente amarilla se filtra. Este procedimiento se repite una vez. El residuo obtenido después de la segunda filtración se lava con CH₃OH y se seca in vacuo para producir el compuesto del título.

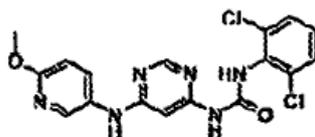
30 Sólido amarillento, HPLC: t_R = 4.81 min (gradiente G), ESI-MS/ 430.3 / 432.3 [MH]⁺.

C. 3-(2,6-Dicloro-fenil) -1-[6-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil) -fenilamino]- pirimidin-4-il]-1-metil-urea

5 A una solución recién preparada de yoduro de metilmagnesio en dietil éter (8 mL, ~7 mmol) se agrega 1-[6-(4-acetil-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2,6-dicloro-fenil) -1-metil-urea (0.5 g, 1.16 mmol) en varias porciones. Después de agitar durante 5 horas, se agrega THF (4 mL). Después de 16 horas la reacción se detiene por la adición de H₂O y CH₃OH y se evapora in vacuo. El residuo es coevaporado dos veces con tolueno y se purifica por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/CH₃OH). Las fracciones puras combinadas se evaporan para producir el compuesto del título.

Sólido blanco, HPLC: t_R = 4.39 min (pureza: 100%, gradiente G), ESI-MS: 448.4 / 448.4 [MH]⁺.

Ejemplo 112: 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-[6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4 -y]-urea



10 A. N-(6-Metoxi-piridin-3-il) -pirimidina-4,6-diamina

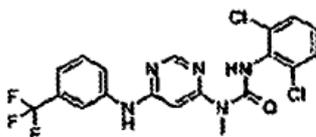
15 Una mezcla de 6-cloro-pirimidin-4-ilamina (0.65 g, 5 mmol), 5-amino-2-metoxipiridina (0.62 g, 5 mmol) y 2-propanol (5 mL) se agita durante 36 horas a 90°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se distribuye entre solución de Na₂CO₃ semisaturada y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El residuo sólido se lava consecutivamente con CH₃OH, acetato de etilo y CH₂Cl₂ y se seca in vacuo. Sólido rosáceo, HPLC: t_R = 2.68 min (gradiente F), ESI-MS: 218.3 [MH]⁺.

B. 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-[6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4 -il] -urea

El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 105B a partir de N-(6-metoxi-piridin-3-il) -pirimidina-4,6-diamina y 2,6-diclorofenilo isocianato.

Sólido ligeramente beige, HPLC: t_R = 4.01 min (pureza: 100%, gradiente F), ESI-MS: 405.2 / 407.2 [MH]⁺.

20 **Ejemplo 113:** 3-(2,6-Dicloro-fenil) -1-metil-1-[6-(3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea



A. (6-Cloro-pirimidin-4-il) -(3-trifluorometil-fenil) -amina

25 Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (18.6 g, 125 mmol) 3-aminobenzotrifluoruro (16.5 mL, 133 mmol), acetona (60 mL) y H₂O (90mL) se mantiene en reflujo durante 3 horas. Se retira la acetona in vacuo, la capa acuosa remanente se basicifica con solución acuosa concentrada de amoníaco y se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El residuo se suspende en una pequeña cantidad de acetona, se filtra y la torta del filtro se seca in vacuo para producir el compuesto del título.

Sólido blanco, HPLC: t_H = 4.82 min (gradiente G). ESI-MS: 274.2 / 276.1 [MH]⁺.

B. N-Metil-N'-(3-trifluorometil-fenil) -pirimidina-4,6-diamina

30 Una solución de metilamina en etanol (32 mL, 256 mmol) se agrega a (6-cloro-pirimidin-4-il) -(3-trifluorometilfenil) -amina (3.49 g, 12.8 mmol) y la mezcla se agita durante 5 horas a 100°C en una botella de presión. La mezcla de reacción se concentra in vacuo, el residuo se diluye con CH₃OH y se basicifica utilizando solución acuosa concentrada de amoníaco. El producto se filtra, se lava con H₂O y CH₃OH y se seca in vacuo.

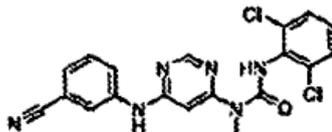
Sólido grisoso, HPLC: t_R = 3.51 min (gradiente G), ESI-MS: 269.2 [MH]⁺.

35 C. 3-(2,6-Dicloro-fenil) -1-metil-1-[6-(3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea

- 5 Una mezcla de N-metil-N'-(3-trifluorometil-fenil) -pirimidina-4,6-diamina (536.5 mg, 2 mmol), isocianato de 2,6-diclorofenilo (413.6 mg, 2.2 mmol) en dioxano seco (5 mL) se agita durante 1 hora a 80°C. Después de la evaporación del solvente in vacuo, el residuo se distribuye entre acetato de etilo y solución semisaturada de K₂CO₃. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se evapora, y el residuo se recrystaliza desde CH₂Cl₂/CH₃OH. El residuo sólido se seca in vacuo para producir el compuesto del título.

Sólido blanco, HPLC: t_R = 5.08 min (pureza: 100%, gradiente H), ESI-MS: 456.3 / 458.3 [MH]⁺.

Ejemplo 114: 1-[6-(3-Ciano-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2,6-dicloro-fenil) -1-metil-urea



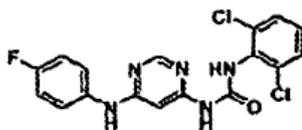
A. 3-(6-Metilamino-pirimidin-4-ilamino)-benzonitrilo

- 10 Una mezcla de (6-cloro-pirimidin-4-il) -metilamina (1.44 g, 10 mmol), 3-amino-benzonitrilo (1.18 g, 10 mmol), 2-propanol (10 mL) y HCl concentrado (0.45 mL, ~5 mmol) se agita durante 36 horas a 90°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega CH₃OH y la mezcla de reacción se basicifica con solución acuosa concentrada de amoníaco. El precipitado que se forma por adición de H₂O se filtra, se lava con H₂O y se seca in vacuo para producir el compuesto del título.
- 15 Sólido beige, HPLC: t_R = 2.67 min (gradiente G), ESI-MS: 226.2 [MH]⁺.

B. 1-[6-(3-Ciano-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2,6-dicloro-fenil) -1-3-(2,6-dicloro-fenil)-1-metil-urea

- 20 Una mezcla de 3-(6-metilamino-pirimidin-4-ilamino)-benzonitrilo (450.5 mg, 2 mmol), isocianato de 2,6-diclorofenilo (413.6 mg, 2.2 mmol) en dioxano seco (5 mL) se agita durante 1.5 horas a 80°C y luego se evapora in vacuo. El residuo se suspende en solución acuosa semiconcentrada de K₂CO₃, se filtra, se lava con H₂O y acetona y se seca in vacuo para producir el compuesto del título.
- Sólido beige, HPLC: t_R = 4.34 min (pureza: 100%, gradiente H), ESI-MS: 413.3 / 415.3 [MH]⁺.

Ejemplo 115: 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-[6-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea



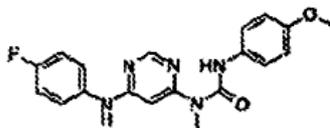
A. N-(4-Fluoro-fenil) -pirimidina-4,6-diamina

- 25 El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 114A a partir de 6-cloro-pirimidin-4-ilamina y 4-fluoroanilina.
- Sólido de tono marrón, HPLC: t_R = 3.09 min (gradiente F), ESI-MS: 205.2 [MH]⁺.

B. 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-[6-(4-fluoro-fenilamino)pirimidin-4-il] -urea

- 30 Una suspensión de N-(4-fluoro-fenil)pirimidina-4,6-diamina (408.4 mg, 2 mmol), isocianato de 2,6-diclorofenilo (413.6 mg, 2.2 mmol) en dioxano seco (5 mL) se agita durante 14 horas a 80°C. Después de enfriar a 5°C la suspensión se filtra, el residuo se lava con solución semisaturada de K₂CO₃, H₂O y acetona y se seca in vacuo.
- Sólido grisoso, HPLC: t_R = 4.11 min (pureza: 100%, gradiente G), ESI-MS: 392.3 / 394.3 [MH]⁺.

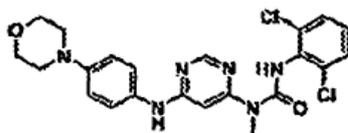
Ejemplo 116: 1-[6-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(4-metoxi-fenil) -1-metil-urea



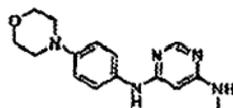
5 Una mezcla de of N-(4-fluoro-fenil) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina (2.18 g, 10 mmol), isocianato de 4-metoxifenilo (1.29 mL, 10 mmol) y diacetato de dibutilestaño (0.54 mL, 2 mmol) en dioxano seco (20 mL) se agita durante 6 horas a 100°C. Después de la adición de una segunda porción de isocianato de 4-metoxifenilo (0.9 mL, 7 mmol) se continúa con la agitación a 100°C durante 9 horas. La mezcla de reacción se trata con acetato de etilo y solución semisaturada de Na₂CO₃. La capa orgánica se filtra, se seca sobre Na₂SO₄, se evapora y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo). Las fracciones puras combinadas se evaporan, el residuo se suspende en CH₃OH caliente y la mezcla caliente se filtra. Este procedimiento se repite varias veces. El sólido así
10 obtenido se seca in vacuo para producir el compuesto del título.

Polvo blanco, HPLC: t_R = 4.54 min (pureza: 100%, gradiente G). ESI-MS: 368.3 [MH]⁺.

Ejemplo 117: 3-(2,6-Diclorofenil) -1-metil-1-[6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea



A. N-Metil-N'-(4-morfolin-4-il-fenil) -pirimidina-4,6-diamina



15 El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 114A a partir de (6-cloro-pirimidin-4-il) -metilamina y 4-morfolinoanilina.

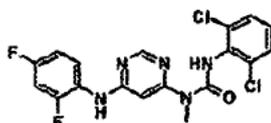
Sólido ligeramente violeta, HPLC: t_R = 1.37 min (gradiente G), ESI-MS: 286.3 [MH]⁺.

B. 3-(2,6-Dicloro-fenil) -1-metil-1-[6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea

20 Una mezcla de N-metil-N'-(4-morfolin-4-il-fenil) -pirimidina-4,6-diamina (428.0 mg, 1.5 mmol), isocianato de 2,6-diclorofenilo (310.2 mg, 1.65 mmol) en dioxano seco (5 mL) se agita durante 1.5 horas a 80°C. Después de la evaporación del solvente in vacuo, el residuo se purifica por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/CH₃OH). Las fracciones puras combinadas se evaporan, el residuo se tritura con CH₂Cl₂ y el sólido se filtra y se seca in vacuo para producir el compuesto del título.

25 Sólido blanco, HPLC: t_R = 2.79 min (pureza: 100%, gradiente H), ESI-MS: 473.3 / 475.3 [MH]⁺

Ejemplo 118: 3-(2,6-Dicloro-fenil) -1-[6-(2,4-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea

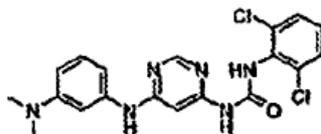


A. N-(2,4-Difluoro-fenil) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 114A a partir de (6-cloro-pirimidin-4-il) -metilamina y 2,4-difluoroanilina. Sólido rosáceo, HPLC: $t_R = 3.21$ min (gradiente F), ESI-MS: 237.2 [MH]⁺.

5 B. 3-(2,6-Diclorofenil) -1-[6-(2,4-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea

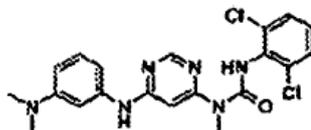
El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 1058 a partir de N-(2,4-difluoro-fenil) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina y 2,6-diclorofenilo isocianato. Sólido blanco, HPLC: $t_R = 4.41$ min (pureza: 100%, gradiente H), ESI-MS: 424.2 / 426.2 [MH]⁺.

Ejemplo 119: 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-[6-(3-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea

10

El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 105B a partir de N-(3-dimetilamino-fenil) -pirimidina-4,6-diamina y 2,6-diclorofenilo isocianato usando acetato de etilo en lugar de CH₂Cl₂ para el procedimiento de manipulación.

Sólido blanco, HPLC: $t_R = 3.61$ min (pureza: 100%, gradiente F). ESI-MS: 417.3/ 419.2 [MH]⁺.

15 **Ejemplo 120:** 3-(2,6-Dicloro-fenil) -1-[6-(3-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea

A. N-(3-Dimetilamino-fenil) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

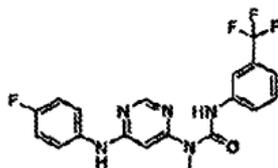
20 El compuesto del título se prepara como se describe en el ejemplo 105A a partir de (6-cloro-pirimidin-4-il) -metilamina y N,N-dimetil-in-fenilendiamina. El producto crudo obtenido después de la evaporación de la capa de acetato de etilo se purifica por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/CH₃OH).

Sólido beige, HPLC: $t_R = 2.45$ min (gradiente F), ESI-MS: 244.3 [MH]⁺.

B. 3-(2,6-Dicloro-fenil) -1-[6-(3-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea

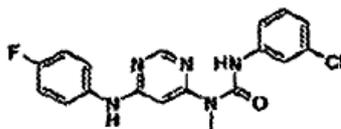
25 Una mezcla de N-(3-dimetilamino-fenil) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina (243.3 mg, 1 mmol), isocianato de 2,6-diclorofenilo (188 mg, 1 mmol) en dimetil formamida seca (2.5 mL) se agita durante 14 horas a 90°C. Se agregan dos porciones adicionales (188 mg, 1 mmol cada una) de isocianato de 2,6-diclorofenilo se agregan después de 14 horas y 26 horas. Después de 38 horas la mezcla de reacción se evapora in vacuo y el residuo se distribuye entre acetato de etilo y solución semisaturada de K₂CO₃. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se evapora y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo). Las fracciones puras combinadas se evaporan, el residuo se tritura con CH₂Cl₂ y el sólido se filtra y se seca in vacuo para producir el compuesto del título.

30 Sólido blanco, HPLC: $t_R = 3.79$ min (pureza: 100%, gradiente G), ESI-MS: 431.1 / 433.1 [MH]⁺.

Ejemplo 121: 1-[6-(4-Fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-3-(3-trifluoro-metilfenil) -urea

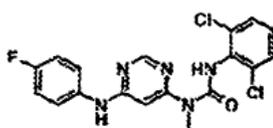
Una mezcla de N-(4-fluoro-fenil) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina, isocianato de 3-trifluorometil)fenilo (218.2 mg, 1 mmol) y diacetato de dibutilestaño (165.2 DL, 1.2 mmol) en dioxano seco (2.5 mL) se agita durante 14 horas a 100°C. Se agregan 2 porciones adicionales (82.6 µL, 0.6 mmol cada una) de isocianato de 3-trifluorometilfenilo después de 14 horas y 20 horas. Después de 26 horas la mezcla de reacción se distribuye entre acetato de etilo y solución semisaturada de Na₂CO₃. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se evapora y el residuo se tritura con CH₂Cl₂. El sólido se filtra y el filtrado es purificado por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo). Las fracciones puras combinadas se evaporan, el residuo se recrystaliza desde CH₃OH/CH₂Cl₂ para producir el compuesto del título.

Sólido blanco, HPLC: t_R = 5.31 min (pureza: 100%, gradiente G), ESI-MS: 406.3 [MH]⁺,

Ejemplo 122: 3-(3-Cloro-fenil) -1-[6-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea

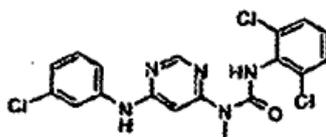
El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 121 a partir de N-(4-fluorofenil) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina y 3-clorofenilo isocianato.

Sólido blanco, HPLC: t_R = 5.25 min ((pureza: 100%, gradiente G), ESI-MS: 372.2 [MH]⁺,

Ejemplo 123: 3-(2,6-Dicloro-fenil) -1-[6(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea

Una mezcla de N-(4-fluoro-fenil) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina (218.2 mg, 1 mmol), isocianato de 2,6-diclorofenilo (188 mg, 1 mmol) y metilamina (1.11 mL, 8 mmol) en dimetilformamida (2.5 mL) se agita durante 14 horas a 90°C. La mezcla se evapora in vacuo y el residuo se distribuye entre acetato de etilo y solución semisaturada de Na₂CO₃. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se evapora y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/CH₃OH). Las fracciones puras combinadas se evaporan, el residuo se tritura con CH₂Cl₂ y el sólido se filtra y se seca in vacuo para producir el compuesto del título.

Sólido blanco, HPLC: t_R = 4.33 min (pureza: 100%, gradiente H), ESI-MS: 406.1 / 408.1 [MH]⁺.

Ejemplo 124: 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2,6-dicloro-fenil) -1-metil-urea.

A. N-(3-Cloro-fenil) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 105A a partir de (6-cloro-pirimidin-4-il) -metil-amina y 3-cloroanilina. La capa de acetato de etilo se seca sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo sólido se suspende en CH_2Cl_2 , se filtra y se seca in vacuo para producir el compuesto del título.

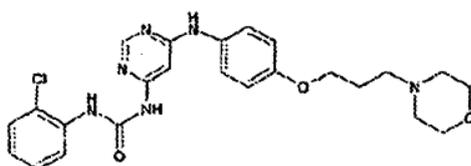
Sólido blanco, HPLC: $t_R = 3.23$ min (gradiente G). ESI-MS: 235.2 $[\text{MH}]^+$.

5 B. 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)pirimidin-4-il] -3-(2,6-dicloro-fenil) -1-metil-urea

El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 105B a partir de N-(3-clorofenil) -N'-metilpirimidina-4,6-diamina y 2,6-dicloroanilina. El residuo oleoso recibido después de la evaporación de la capa de CH_2Cl_2 se tritura con CH_2Cl_2 y los cristales así obtenidos se filtraron y secaron in vacuo para dar el compuesto del título.

10 Sólido blanco, HPLC: $t_R = 4.97$ min (pureza: 100%, gradiente H), ESI-MS: 422.3 / 424.3 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 125: Sal de 1-(2-Cloro-fenil) -3-{6-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea bis-clorhidrato



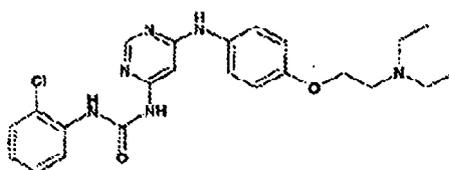
A. 1-(2-Cloro-fenil) -3-(6-cloro-pirimidin-4-il) -urea

15 Una solución de 6-cloro-pirimidin-4-ilaminar (997 mg, 7.7 mmol) e isocianato de 2-clorofenilo (0.46 mL, 3.85 mmol) en THF (20 mL) se somete a reflujo durante 4 horas. Se agrega una cantidad adicional de isocianato de 2-clorofenilo (0.46 mL, 3.85 mmol) y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 28 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, el precipitado se filtra para producir el compuesto del título (1.9 g, 86%).

Polvo blanco, HPLC: $t_R = 8.01$ min (gradiente 1), ESI-MS: 281.1 / 283.1 $[\text{M-H}]^-$.

B 1-(2-Cloro-fenil) -3-{6-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea

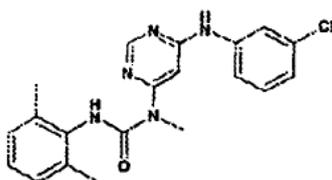
20 **Ejemplo 126:** 1-(2-Cloro-fenil) -3-{6-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 125B usando 4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina, la cristalización desde DCM produce el compuesto del título.

Polvo blanco, HPLC: $t_R = 6.03$ min (gradiente 1), ESI-MS: 455 $[\text{MH}]^+$

25 **Ejemplo 127:** 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2,6-dimetil-fenil) -1-metil-urea

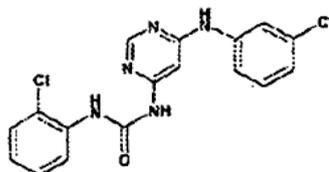


Una solución de N-(3-cloro-fenil) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina (Ejemplo 124A, 94 mg, 0.4 mmol) e isocianato de 2,6-dimetilfenilo (74 mg, 0.52 mmol) en diglima se agitó a 80°C durante 18 horas. El solvente se evapora in vacuo y

el residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (acetato de etilo/hexano 1:2) para producir el compuesto del título (29 mg, 19%).

Polvo blanco, HPLC: $t_R = 9.60$ min (gradiente I), ESI-MS: 382.3 [MH]⁺

Ejemplo 128: 3-(2-Cloro-fenil) -1-[6-(3-cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea.



5

A. N-(3-Cloro-fenil) -pirimidina-4,6-diamina

El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 105A a partir de 6-cloro-pirimidin-4-ilamina y 3-cloroanilina.

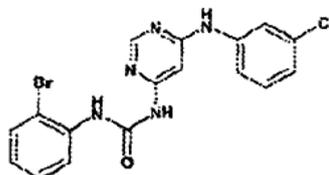
Polvo blanco, m.p. 171-172°C. HPLC: $t_R = 5.11$ min (gradiente I), ESI-MS: 221 [MH]⁺

10 B. 3-(2-Cloro-fenil) -1-[6-(3-cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea

Una solución de N-(3-cloro-fenil) -pirimidina-4,6-diamina (110 mg, 0.5 mmol) e isocianato de 2-clorofenilo (60 μ L, 0.5 mmol) en diglima (1.5 mL) se agita a 80°C durante 18 horas. El precipitado que deforma con el tiempo se filtra y se lava con hexano/acetato de etilo para producir el compuesto del título puro (98 mg, 52%).

Polvo blanco, HPLC: $t_R = 8.95$ min (gradiente I), ESI-MS: 374.1 / 376.1 [MH]⁺.

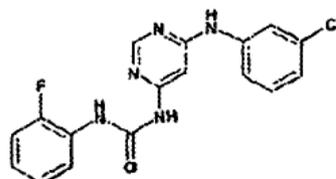
15 **Ejemplo 129:** 1-(2-Bromo-fenil) -3-[6-(3-cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]urea



El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 128 usando 2-bromofenilo isocianato.

Polvo blanco. HPLC: $t_R = 9.03$ min (gradiente I), ESI-MS: 418.0 / 420.0 [MH]⁺

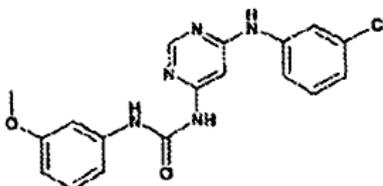
20 **Ejemplo 130:** 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2-fluoro-fenil) -urea



El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 128 usando 2-fluorofenilo isocianato.

Polvo blanco. HPLC: $t_R = 8.24$ min (gradiente I), ESI-MS: 258.2 [MH]⁺

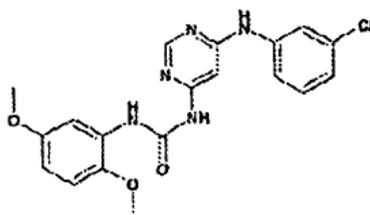
Ejemplo 131: 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(3-metoxi-fenil) -urea1



El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 128 usando 3-metoxifenilo isocianato.

5 Polvo blanco. HPLC: $t_R = 7.90$ min (gradiente I), ESI-MS: 370.2 [MH]⁺

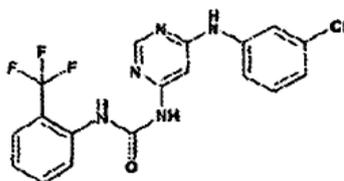
Ejemplo 132: 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2,5-dimetoxi-fenil) -urea



El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 127 a partir de N-(3-clorofenil) -pirimidina-4,6-diamina y 2,5-dimetoxifenilo isocianato.

10 Polvo blanco. HPLC: $t_R = 8.18$ min (gradiente I), ESI-MS: 400.2 [MH]⁺

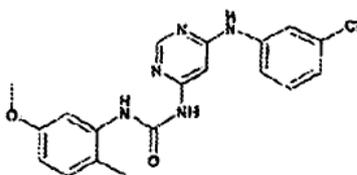
Ejemplo 133: 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2-trifluorometil-fenil) -urea



El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 128 usando 3-trifluorometilfenilo isocianato.

15 Polvo blanco. HPLC: $t_R = 8.94$ min (gradiente I), ESI-MS: 408.1 [MH]⁺

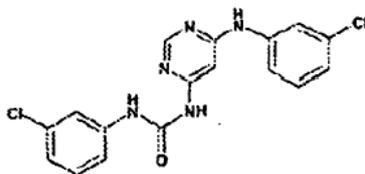
Ejemplo 134: -[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(5-metoxi-2-metil-fenil) -urea



El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 2 a partir de 5-metoxi-2-metilnilina y N-(3-clorofenil) -pirimidina-4,6-diamina.

20 Polvo blanco, HPLC: $t_R = 8.38$ min (gradiente I), ESI-MS: 384.2 [MH]⁺

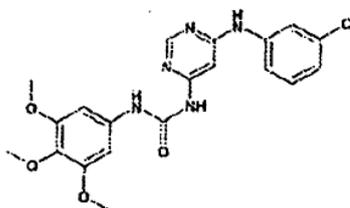
Ejemplo 135: 1-(3-Cloro-fenil) -3-[6-(3-cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea



El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 128 usando 3-clorofenilo isocianato.

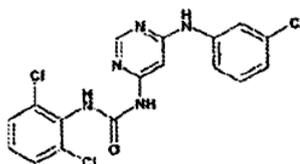
5 Polvo blanco. HPLC: $t_R = 8.75$ min (Gradiente I), ESI-MS: 374.1/376.1 [MH]⁺

Ejemplo 136: 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -urea



10 El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 127 a partir de N-(3-clorofenil) -pirimidina-4,6-diamina y 3,4,5-trimetoxifenilo isocianato. Polvo blanco. HPLC: $t_R = 7.60$ min (gradiente I), ESI-MS: 430.2 [MH]⁺

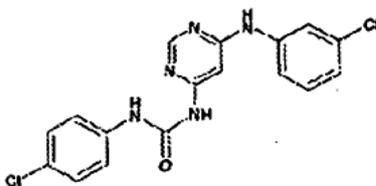
Ejemplo 137: 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2,6-dicloro-fenil) -urea



El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 127 a partir de N-(3-clorofenil) -pirimidina-4,6-diamina y 2,6-diclorofenilo isocianato.

15 Polvo blanco. HPLC: $t_R = 8.30$ min (gradiente I), ESI-MS: 410 [MH]⁺

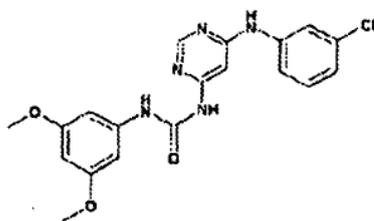
Ejemplo 138: 1-(4-Cloro-fenil) -3-[6-(3-cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea



El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 128 usando 4-clorofenilo isocianato.

20 Polvo blanco. HPLC: $t_R = 8.63$ min (gradiente I), ESI-MS: 374.1/376.1 [MH]⁺

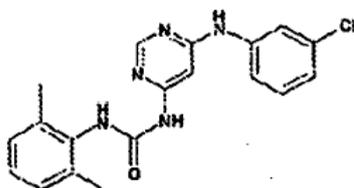
Ejemplo 139: 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(3,5-dimetoxi-fenil) -urea



El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 128 usando 3,5-dimetoxifenilo isocianato.

5 Polvo blanco. HPLC: t_R = 8.06 min (gradiente I), ESI-MS: 400.2 [MH]⁺

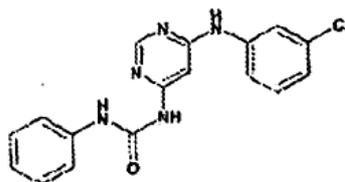
Ejemplo 140: 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2,6-dimetil-fenil) -urea



El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 127 a partir de N-(3-clorofenil) -pirimidina-4,6-diamina y 2,6-dimetilfenilo isocianato.

10 Polvo blanco. HPLC: t_R = 7.97 min (gradiente I), ESI-MS: 368.2 [MH]⁺

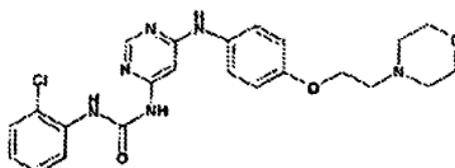
Ejemplo 141: 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-fenil-urea



15 El compuesto del título el compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 128 usando fenilo isocianato.

Polvo blanco. HPLC: t_R = 7.83 min (gradiente I), ESI-MS: 338 [MH]⁺

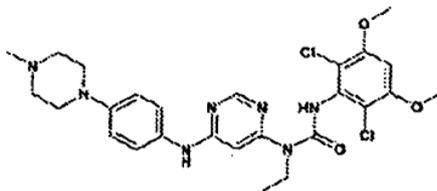
Ejemplo 142: 1-(2-Cloro-fenil) -3-(6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il) -urea



20 El compuesto del título se prepara de forma análoga a como se describe en el Ejemplo 125B usando 4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina, la cristalización desde DCM produce el compuesto del título.

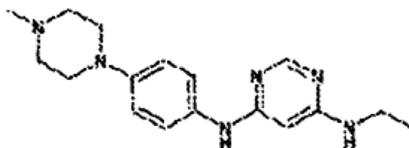
Polvo blanco. HPLC: $t^R = 5.82$ min (gradiente I), ESI-MS: 469 [MH]₊.

Ejemplo 143: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-etil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



- 5 A una solución de 2,6-dicloro-3-metoxifenilisocianato (1.25 eq.) en tolueno (1.9 ml) se añade N-etil-N'-[4-(4-metilpiperazin-1-il) -fenil] - pirimidina-4,6-diamina (113 mg, 0.36 mmol), bajo una atmosfera de argón. La mezcla resultante se agita a 70°C durante 18 horas, se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtra. El sólido recuperado se lava con dietil éter, se seca y se purifica adicionalmente por MPLC (sílica gel) (DCM/MeOH) para producir 10mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco; ESI-MS: 559.9/ 561.9 [MH]₊; $t_R = 3.53$ min (pureza: 100%,
10 gradiente J); TLC: $R_f = 0.28$ (DCM/MeOH, 9:1).

A. N-[3-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil) -fenil] -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

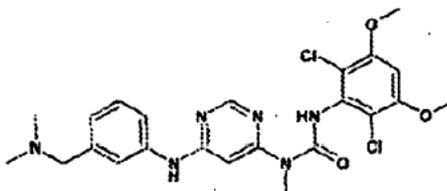


- 15 Una mezcla de (6-cloro-pirimidin-4-il) -etil-amina (363 mg, 2.30 mmol, 1.1 equivalente) y 4-(4-metilpiperazin-1-il) - anilina (400 mg, 2.09 mmol) en agua (0.8 ml) y ácido acético glacial (3.2 ml) se calienta a 100°C durante 3 horas. Después de la evaporación del solvente, el residuo se toma en metanol, se alcaliniza por adición de NH₃ al 25% en agua y se concentra. El residuo se purifica por MPLC (sílica gel) (DCM/MeOH) para producir 395 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 313.2 [MH]₊; $t_R = 1.25$ min (pureza: ~90%, gradiente J); TLC: $R_1 = 0.12$ (DCM/MeOH, 9:1).

B. (6-Cloro-pirimidin-4-il) -etil-amina

- 20 Se agrega etil amina (70% en agua, 16 ml, 45.08 mmol, 2.5 equivalente) gota a gota (durante 15 minutos) a una suspensión de 4,6-dicloro pirimidina (12 g, 80.5 mmol) en EtOH (36 ml) a temperatura ambiente. La solución amarillenta resultante se deja en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se enfría a 0°C. El precipitado blanco resultante se recolecta por filtración al vacío, se lava con agua y se seca in vacuo para producir 12.4 g del compuesto del título: ESI-MS: 157.9 [MH]₊; pico sencillo en $t_R = 2.02$ min (pureza: 100%, gradiente J).

25 **Ejemplo 144:** 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-[6-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea.



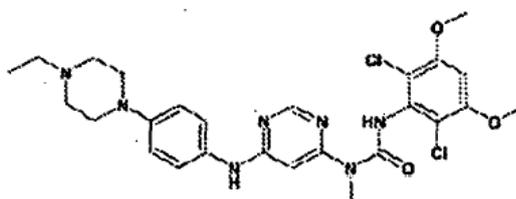
- 30 2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilisocianato (1.25 equivalente) se agrega a una solución de N-(3-dimetilaminometil-fenil) - N'-metil-pirimidina-4,6-diamina (93 mg, 0.36 mmol, 1 equivalente) en tolueno (3ml), a 70°C y bajo una atmosfera de argón. La mezcla resultante se agita a 70°C durante 18 horas, se deja enfriar hasta temperatura ambiente, y se eluye con DCM y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se separa y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca (sulfato de sodio), se filtra y concentra. La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 9:1) produce 121mg del

compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 504.9 / 506.9 [MH]⁺; t_R= 3.64 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.12 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 9:1).

A. N-(3-Dimetilaminometil-fenil) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

- 5 Una mezcla de (6-cloro-pirimidin-4-il) -metil-amina (Ejemplo 1) (750 mg, 5.2 mmol) 3-dimetilaminometilfenilamina (787 mg, 5.2 mmol) y HCL 4 N en dioxano (15 ml) se calienta en un tubo sellado hasta 150°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentra, se diluye con DCM y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se separa y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca (sulfato de sodio), se filtra y concentra. La purificación del residuo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1% NH₃^{eq} 9:1) produce 800 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 258.1 [MH]⁺; t_R= 1.00 min
10 (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f= 0.14 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 9:1)

Ejemplo 145: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-1-metil-urea



- 15 El compuesto del título se prepara como se describe en el ejemplo 144 pero utilizando N-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenil] -N'-metilpirimidina-4,6-diamina (2.39 mg, 7.7 mmol, 1 equivalente) y agitando la mezcla de reacción durante 1.5 horas a reflujo. La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1% NH₃^{eq}, 95:5), produce el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 560.0 / 561.9 [MH]⁺; t_R= 3.54 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.28 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 95:5).

A. N-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenil] -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

- 20 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144A pero usando 4-(4-etilpiperazin-1-il) -anilina (1 g, 4.88 mmol) y (6-cloro-pirimidin-4-il) -metil-amina (Ejemplo 1) (771 1.81 g, 12.68 mmol, 1.3 eq.). La purificación del residuo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH, 93:7) seguida por trituración en dietil éter produce el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 313.2 [MH]⁺; t_R= 1.10 min (gradiente J); TLC: R_f = (0.21 (DCM/MeOH, 93:7).

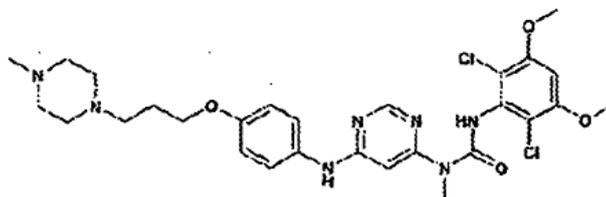
B. 4-(4-Etilpiperidin-1-il) -anilina

- 25 Una suspensión de 1-etil-4-(4-nitro-fenil) -piperazina (6.2 g, 26.35 mmol) y níquel Raney (2 g) en MeOH (120 mL) se agita durante 7 h a TA, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un paño de celite y se concentra para producir 5.3 g del compuesto del título en forma de un sólido violeta: ESI-MS: 206.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.15 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 9:1).

C. 1-Etil-4-(4-nitro-fenil) -piperazina

- 30 Una mezcla de 1-bromo-4-nitrobenceno (6 g, 29.7 mmol) y 1-etilpiperacina (7.6 ml, 59.4 mmol, 2 equivalente) se calienta a 80°C por 15 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con agua y DCM/MeOH, 9:1. La capa acuosa se separa y se extrae con DCM/MeOH, 9:1. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca (sulfato de sodio), se filtra y concentra. La purificación del residuo por cromatografía de columna sílica gel (DCM/MeOH + 1% NH₃^{eq}, 9:1) produce 6.2 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo: ESI-MS: 236.0 [MH]⁺; t_R= 2.35 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.50 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 9:1).
35

Ejemplo 146: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-1-(6-{4-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -propoxi]-fenilamino}-pirimidin-4-il) -urea

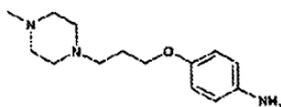


- 5 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero usando N-metil-N'-{4-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -propoxi]-fenil}-pirimidina-4,6-diamina (93 mg, 0.26 mmol, 1 eq.). La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 95:5) produce 86 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 603.9/ 605.9 [MH]⁺; t_R= 3.21 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.19 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 95:5).

A. N-Metil-N'-{4-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -propoxi]-fenil}-pirimidina-4,6-diamina

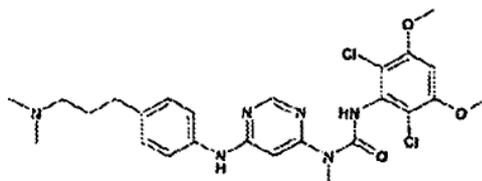
- 10 El compuesto del título se prepara como se describe en el ejemplo 143A pero utilizando 4-[3-(4-metilpiperazin-1-il) -propoxi]-fenilamina (383 mg, 1.50 mmol, 1.1 equivalente) y agitando la mezcla de reacción durante 18 horas a 100°C. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se vierte sobre una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y se extrae con EE y DCM. La fase orgánica se seca (sulfato de sodio), se filtra y concentra.
- 15 El residuo se tritura con dietil éter para proveer 115 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 357.1 [MH]⁺; t_R= 1.10 min (gradiente J); pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.08 (DCM/MeOH, 9:1).

B. 4-[3-(4-Metilpiperazin-1-il) -propoxi]-fenilamina



- 20 1-(3-Cloro-propil) -4-metil-piperazina clorhidrato (1.7 mg, 9.6 mmol, 1.2 equivalente) se agrega en una porción a una mezcla de 4-aminofenol (893 mg, 8.0 mmol) e hidróxido de sodio finamente pulverizado (808 mg, 20 mmol, 2.5 equivalente) en DMF (27 ml). La mezcla de reacción se agita durante 17 horas a temperatura ambiente. Se filtra la suspensión oscura resultante. El filtrado se diluye con DCM (200 ml) y se lava con salmuera (2x50 ml). La capa acuosa en retroextraída con DCM. La fase orgánica se seca (sulfato de sodio), se filtra y concentra. La purificación del residuo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH 7:3) proporciona 1.86 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillo-marrón: ESI-MS: 250.2 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.31 (DCM/MeOH, 7:3).
- 25

Ejemplo 147: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-{6-[4-(3-dimetilamino-propil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-1-metil-urea



- 30 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero usando N-[4-(3-dimetilamino-propil) -fenil] -N'-pirimidina-4,6-diamina (206 mg, 0.72 mmol, 1 eq.). La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 93:7) produce 84 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 532.9 / 534.9 [MH]⁺; t_R= 3.70 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.15 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 93:7).

A. N-[4-(3-Dimetilamino-propil) -fenil] -N'-pirimidina-4,6-diamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144A pero usando 4-(3-dimetilaminopropil-fenilamina (311 mg, 1.7 mmol). La purificación del residuo por cromatografía de columna usando sílica gel (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 9:1), seguida por trituración del sólido resultante en dietil éter, produce 213 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESIMS: 286.1 [MH]⁺; t_R= 1.20 min (gradiente J); pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f= 0.08 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 9:1).

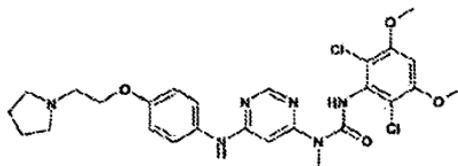
B. 4-(3-Dimetilamino-propil-fenilamina

Una mezcla de dimetil dimeti-[3-(4-nitro-fenil) -prop-2-inil] -amina (1.35g, 6.6mmol), paladio sobre carbono al 10% (140 mg) y EtOH (25 ml) se agita durante 22 horas a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un paño de celite y se concentra. La purificación del residuo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1% NH₃^{eq}, 95:5) produce 797 mg del compuesto del título en forma de un aceite marrón: ESI-MS: 179.0 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.14 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 95:5).

C. Dimeti-[3-(4-nitro-fenil) -prop-2-ynil] -amina

Tri-*t*-butilfosfina (0.25 M en dioxano, 11.9 ml, 3.0 mmol, 0.2 equivalente), 3-dimetilamino-1-propyne (2.2 ml, 20.8 mmol, 1.4 equivalente) y diisopropilamina (2.7 ml, 19.3 mmol, 1.3 equivalente) se agregan secuencialmente a una mezcla de 4-bromonitrobeneno (3 g, 14.9 mmol), yoduro de cobre (I) (198 mg, 1.0 mmol, 0.07 equivalente), y Pd(PhCN)₂Cl₂ (570 mg, 1.5 mmol, 0.1 equivalente) en dioxano (20ml), bajo una atmosfera de argón. La mezcla resultante se agita durante 22 horas a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se disuelve en EE y agua y se filtra a través de un paño de celite. La capa acuosa se separa y se extrae con EE. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca (sulfato de sodio), se filtra y concentra. La purificación del residuo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1% NH₃^{eq}, 95:5) produce 2.72 g del compuesto del título en forma de un aceite marrón: ESI-MS: 205.0 [MH]⁺; t_R= 2.51 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.41 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 95:5).

Ejemplo 148: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-1-[6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero usando N-metil-N'-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil] - pirimidina-4,6-diamina (227 mg, 0.72 mmol, 1 eq.). La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 92:8) produce 156 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 560.9 / 562.9 [MH]⁺; t_R= 3.64 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f= 0.42 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 92:8).

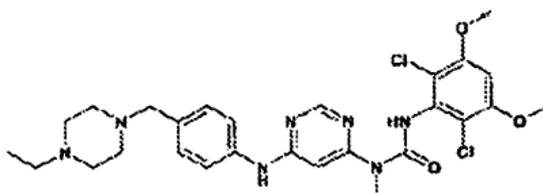
A. N-Metil-N'-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil] - pirimidina-4,6-diamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el ejemplo 143A pero usando 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (360 mg, 1.70 mmol, 1 equivalente) y agitando la mezcla de reacción durante 18 horas a 150°C. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se descarta la fase superior. El residuo inferior gomoso se diluye con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y DCM. La capa acuosa se separa y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca (sulfato de sodio), se filtra y concentra. La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1% NH₃^{eq}, 9:1), seguida por trituración del sólido resultante en dietiléter, produce 402 mg del compuesto del título en forma de un sólido gris ESI-MS: 314.1 [MH]⁺; t_R= 1.15 min (gradiente J); pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.15 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 9:1).

B. 4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina.

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 146B pero usando 1-(2-cloroetil) -pirrolidina clorhidrato (7,6 g, 44.9 mmol, 1.2 eq.) y agitando la mezcla de reacción durante 2h a 75°C. La purificación del residuo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH, 1:1) produce 7.7 g del compuesto del título en forma de un aceite marrón; ESI-MS: 207.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.22 (DCM/MeOH, 1:1).

Ejemplo 149: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-1-metil-urea



5 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero usando N-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil) -fenil] -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina (140 mg, 0.43 mmol, 1 eq.). La purificación del producto crudo por MPLC (sílica gel) (DCM/ MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 95:5) produce 24 mg del compuesto del título: ESI-MS: 573.9 / 575.9 [MH]⁺; t_R= 3.25 min (pureza: 90%, gradiente J); TLC: R_f = 0.09 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 9:1).

A. N-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil) -fenil] -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

10 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 143A pero usando 4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamina (500 mg, 2.28 mmol, 1 eq.) y agitando la mezcla de reacción durante 18h a 150°C. La purificación del producto crudo por MPLC (sílica gel) (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 9:1) produce 140 mg de producto impuro el cual es usado sin purificación posterior.

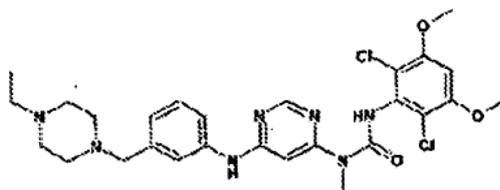
B. 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamina

15 Una suspensión de 1-etil-4-(4-nitro-bencil) -piperazina (7.2 g, 29.14 mmol) y níquel Raney (1.5 g) en MeOH (100 ml) se agita durante 6 horas a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un paño de celite y se concentra para producir 6.3 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo ESI-MS: 220.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.08 (DCM/ MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 9:1).

C. 1-Etil-4-(4-nitro-bencil) -piperazina.

20 Una mezcla de 4-nitrobenilcloruro (5 g, 29.14 mmol), N-etilpiperazina (4.4 ml, 34.97 mmol, 1.2 equivalente) carbonato de potasio (8 g, 58.28 mmol, 2 equivalente) y acetona (100 ml) se agita durante 15 horas a reflujo. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra y concentra para producir 7.2 g del compuesto del título en forma de un aceite marrón: ESI-MS: 250.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.31 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 9:1).

Ejemplo 150: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-{6-[3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-1-metil-urea



25 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero usando N-[3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil) -fenil] -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina (306 mg, 0.94 mmol, 1 eq.). La purificación del producto crudo por MPLC (sílica gel) (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 95:5) produce 207 mg del compuesto del título: ESI-MS: 573.9 / 575.9 [MH]⁺; t_R= 3.28 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.24 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 95:5).

30 A. N-[3-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil) -fenil] -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 143A pero usando 3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamina (500 mg, 2.28 mmol, 1 eq.) y agitando la mezcla de reacción durante 15h a 150°C. La purificación del producto crudo por MPLC (sílica gel) (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 9:1) produce 306 mg del compuesto del título en forma de un sólido beige: ESI-MS: 327.2 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.05 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 9:1).

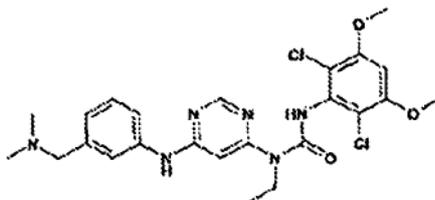
35 B. 3-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149B: ESI-MS: 220.1 [MH]⁺; t_R= 0.79 min (pureza: 100%, gradiente J).

C. 1-Etil-4-(3-nitro-bencil) -piperazina

5 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149C; ESI-MS: 250.1 [MH]⁺; t_R= 1.50 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f= 0.32 (DCM/MeOH + 1 % NH₃, 9:1).

Ejemplo 151: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-[6-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-etil-urea

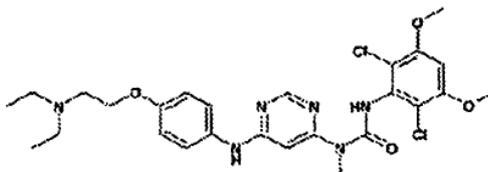


10 Una suspensión de 2,6-dicloro-3-metoxifenilisocianato (2 equivalente) en tolueno (3 ml) se agrega a una solución en reflujo de N-(3-dimetilaminometil-fenil) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina (216 mg, 0.80 mmol, 1 equivalente) en tolueno (3 ml), bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita a reflujo durante 2 horas y se deja enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con EE y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se separa y se extrae con EE. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca (sulfato de sodio), se filtra y concentra. La purificación del residuo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/eOH + 1% NH₃, 95:5), seguida por trituración del sólido resultante en fase reversa (AcCN/H₂O/TFA) del producto
15 resultante, produce 161 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 518.9 / 520.9 [MH]⁺; t_R= 3.76 m/n (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.21 (DCM/MeOH + 1 % NH₃, 95:5).

A. N-(3-Dimetilaminometil-fenil) -N'-etil-pirimidina-4,6-diamina.

20 El compuesto del título se prepara como se describe en el ejemplo 143A pero utilizando 3-dimetilaminometil-fenilamina (3.34 mg, 2.20 mmol, 1 equivalente), (6-cloro-pirimidin-4-il) -etil-amina (Ejemplo 1438), y agitando la mezcla de reacción durante 3 horas a 160°C. La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1% NH₃, 9:1) seguida por trituración del sólido resultante en dietiléter, produce 335 mg del compuesto del título en forma de un sólido beige: ESIMS: 272.1 [MH]⁺; t_R= 1.18 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.16 (DCM/MeOH + 1 % NH₂, 9:1).

Ejemplo 152: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-[6-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il]-1-metil-urea



25 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero usando N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil] -N'-metilpirimidina-4,6-diamina (255 mg, 0.81 mmol, 1 eq.). La purificación del producto crudo por cromatografía de columna (sílica gel) (DCM/MeOH + 1%NH₃, 95:5), seguida por trituración del sólido resultante en MeOH, produce
30 220 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 562.9 / 564.9 [MH]⁺; t_R= 3.70 min (pureza: 93%, gradiente J); TLC: R_f = 0.21 (DCM/MeOH+ 1 % NH₃, 95:5).

A. N-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenil] -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina.

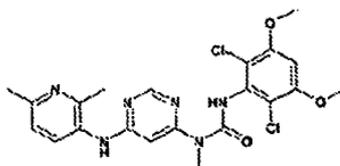
35 El compuesto del título se prepara como se describe en el ejemplo 143A pero utilizando 4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina (271 mg, 1.3 mmol, 1 equivalente) y agitando la mezcla de reacción durante 18 horas a 150°C. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se descarta la fase superior. El residuo inferior gomoso se diluye con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y DCM. La capa acuosa se separa y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca (sulfato de sodio), se filtra y concentra. La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1% NH₃, 92:8) proporciona 261 mg del compuesto del título

en forma de un sólido gris ESI-MS: 316.1 [MH]⁺; t_R= 1.25 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.19 (DCM/MeOH + 1 % NH₃, 92:8).

B. 4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenilamina.

- 5 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 146B pero usando 1-(2-cloroetil) -dietilamina clorhidrato (1.8 g, 11 mmol, 1.2 eq.) y agitando la mezcla de reacción durante 1h a TA. La purificación del residuo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH, 4:1 → 7:3) produce 1.52 g del compuesto del título en forma de un aceite marrón: ESI-MS: 209.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.12 (DCM/MeOH, 7:3).

Ejemplo 153: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-[6-(2,6-dimetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il] -1-metilurea



- 10 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero usando N-(2,6-dimetil-piridin-3-il) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina.

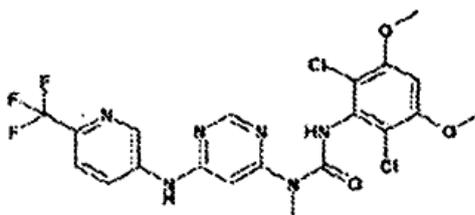
ESI-MS: 476.9 / 478.9 [MH]⁺; t_R= 3.44 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.40 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

A. N-(2,6-Dimetil-piridin-3-il) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

- 15 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 152A pero usando 3-amino-2,6-dimetilpirimidina y agitando la mezcla de reacción durante 24h a 150°C.

ESI-MS: 230.1 [MH]⁺; TLC: R_f= 0.22 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 154: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-1-[6-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il] -urea



- 20 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero usando N-metil-N'-(6-trifluorometil-piridin-3-il) -pirimidina-4,6-diamina.

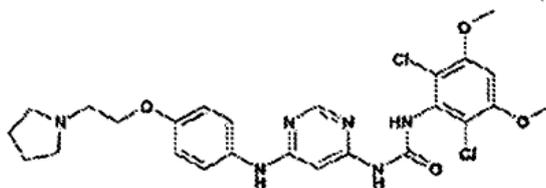
ESI-MS: 514.8 / 516.8 [MH]⁺; t_R= 5.27 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.49 (DCM/MeOH, 9:1).

A. N-Metil-N'-(6-trifluorometil-piridin-3-il) -pirimidin-4,6-diamina

- 25 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 152A pero usando 3-amino-6-(trifluorometil)piridina y agitando la mezcla de reacción durante 24h a 150°C.

ESI-MS: 270.0 [MH]⁺; t_R= 2.63 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.32 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 155: 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-[6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero usando N-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil] - pirimidina-4,6-diamina.

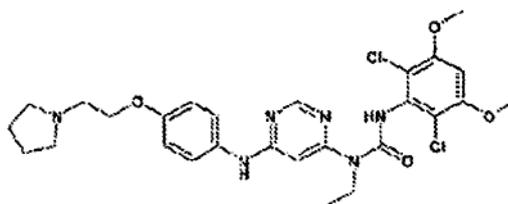
- 5 ESI-MS: 546.9 / 548.8 [MH]⁺; t_R= 3.15 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.49 (OCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 95:5).

A. N-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil] - pirimidina-4,6-diamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 152A pero usando 6-cloro-pirimidin-4-ilamina, 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (Ejemplo 148B), y agitando la mezcla de reacción durante 2h a 150°C.

- 10 ESI-MS: 300.1 [MH]⁺; t_R= 1.10 min (pureza: 100%, gradiente J).

Ejemplo 156: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-etil-1-[6-[4-(2-pirrolidin-1-ilo etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea



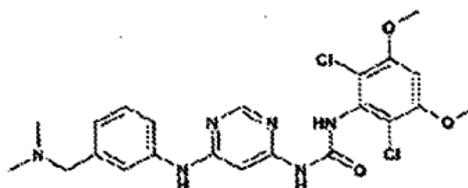
El compuesto del título se prepara según se describe en el Ejemplo 151 pero usando N-etil-N'-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil] - pirimidina-4,6-diamina.

- 15 ESI-MS: 575.2 / 577.2 [MH]⁺; t_R= 3.74 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC; R_f = 0.42 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 95:5).

A. N-Etil-N'-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil] - pirimidina-4,6-diamina

- 20 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 152A pero usando 6-cloro-pirimidin-4-il) -etil-amina, 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (Ejemplo 148B), y agitando la mezcla de reacción durante 6h a 150°C. El producto crudo es purificado por trituración en dietil éter. ESI-MS: 326.1 [MH]⁺; t_R= 1.45 min (pureza: 95%, gradiente J).

Ejemplo 157: 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-[6-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea



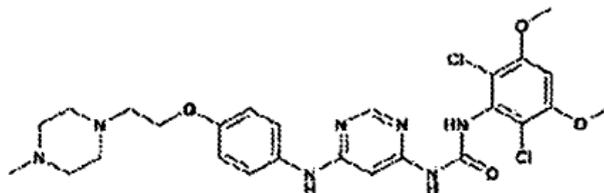
- 25 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero usando N-(3-dimetilaminometil-fenil) - pirimidina-4,6-diamina.

ESI-MS: 491.0 / 493.0 [MH]⁺; t_R= 3.17 min (pureza: 97%, gradiente J); TLC: R_f = 0.25 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 92:8).

A. N-(3-Dimetilaminometil-fenil) -pirimidina-4,6-diamina

5 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 152A pero utilizando 3-dimetilaminometil-fenilamina, 6-cloro-pirimidin-4-ilamina, y agitando la mezcla de reacción durante 2 horas a 150°C. El producto crudo se purifica por trituración con dietil éter seguido por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 27, 92:8) del sólido color beige resultante para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 242.1 [MH]⁺; t_R= 0.95 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f= 0.11 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 92:8).

Ejemplo 158: 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-(6-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il) -etoxi]-fenilamino}-pirimidin-4-il) -urea



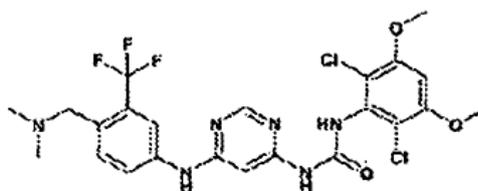
10 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero usando N-(3-dimetilaminometil-fenil) -pirimidina-4,6-diamina.

ESI-MS: 575.9 / 577.9 [MH]⁺; t_R= 2.83 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.03 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 95:5).

A. N-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il) -etoxi]-fenil}-pirimidina-4,6-diamina

15 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 152A pero usando 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il) -etoxi]-fenilamina (300 mg, 1.28 mmol, 1 eq.), 6-cloro-pirimidin-4-ilamina, agua (0.5 ml), y agitando la mezcla de reacción durante 2h a 150°C. El producto crudo es purificado por trituración en dietil éter para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco. ESI-MS: 329.1 [MH]⁺; t_R= 0.98 min (pureza: 100%, gradiente J).

20 **Ejemplo 159:** 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-[6-(4-dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero usando N-(4-dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenil) -pirimidina-4,6-diamina.

25 ESI-MS: 558.9 / 560.9 [MH]⁺; t_R= 3.69 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f= 0.21 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 95:5).

A. N-(4-Dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenil) -pirimidina-4,6-diamina

30 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 152A pero usando 4-dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenilamina (218 mg, 1.46 mmol, 1 eq.), 6-cloro-pirimidin-4-ilamina, y agitando la mezcla de reacción durante 5h a 150°C. El producto crudo es purificado por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 92:8) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco. ESI-MS: 312.1 [MH]⁺; t_R= 1.20 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.16 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 92:8).

B. 4-(4-(N,N-Dimetilamino-metil) -3-trifluorometil-fenil-amina

35 N-(4-Dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenil) -pirimidina-4,6-diamina (359 mg, 1.2 mmol) se disuelve en MeOH (12 ml) y se trata con K₂CO₃ (6 mL de una solución acuosa 1N) a temperatura ambiente. La reacción se calienta a reflujo durante 1.5 horas hasta su terminación, se enfría de nuevo hasta temperatura ambiente y se concentra. El aceite

residual se toma en EtOAc y se lava con salmuera. Las capas orgánicas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran bajo presión reducida. El secado bajo alto vacío da el compuesto del título en forma de un aceite amarillo ESI-MS: 219 [MH]⁺.

C. N-(4-Dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenil) -pirimidina-4,6-diamina.

- 5 501 mg de (1.5 mmol) N-(4-bromometil-3-trifluorometil-fenil) -2,2,2-trifluoro-acetamida (etapa 14.2) se agrega a 5 ml de una solución de dimetilamina en EtOH (33%) a temperatura ambiente. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 0.5 horas hasta su terminación. Se concentra y el producto crudo residual se purifica por cromatografía instantánea (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH gradiente 0-5% MeOH) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo ESI-MS: 315 [MH]⁺.

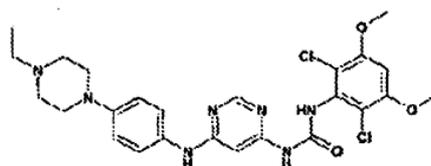
- 10 D. -N (4-Bromometil- 3-trifluorometil- fenil) - 2,2,2-trifluoro- acetamida.

15 A una solución de 60.9 g (224.6 mmol) de N-(4-metil-3-trifluorometil-fenil) -2,2,2-trifluoroacetamida en 830 ml de acetato de N-butilo bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregan 44 g (247 mmol) de N-bromosuccinimida y 830 mg (5 mmol) de azo-iso-butironitrilo. La suspensión se calienta a 60°C y luego se ilumina mediante 30 minutos con una lámpara Philips de bajo voltaje (500 w; 10500 lm), con lo cual la temperatura se eleva a 70-75°C y se forma una solución color marrón claro. Aún hay educto remanente detectable, por lo cual se agregan otros 22 g de N-bromosuccinimida en tres porciones. Después de una iluminación de un total de 6 horas, el sólido resultante se filtra y se descarta y se concentra el filtrado. El residuo se distribuye entre 2l de CH₂Cl₂ y 1L de H₂O y la capa acuosa se extrae con 1 l de CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se lavan cuatro veces con 1 l de H₂O, 0.5 l de salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. La cromatografía de columna (SiO₂, hexano/CH₂Cl₂, 2:1 → 1:1) y la cristalización desde CH₂Cl₂/hexano produce el compuesto del título: m.p.: 119-120°C.

- 20 E. N-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil) -2,2,2-trifluoro-acetamida

25 A una solución enfriada con hielo de 320 g (1.827 mol) de 5-amino-2-metilbenzotrifluoruro y 1.47 l (18.27 mol) de piridina en 4.5 l de CH₂Cl₂ bajo atmósfera de N₂, se agregan 284 ml (2.01mol) de anhídrido de ácido trifluoroacético gota a gota. Después de 50 minutos, la mezcla se diluye con 5 l de HCl 2N enfriado con hielo. Las fases orgánicas se separan y se lavan dos veces con 2 litros de HCl 2N frío, luego con 1 l de HCl 2N y finalmente con 2 l de salmuera. Las capas acuosas se extraen dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se secan (Na₂SO₄), y se concentran parcialmente. La cristalización por adición de hexano produce el compuesto del título m.p.: 72-73°C.

Ejemplo 160: 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea

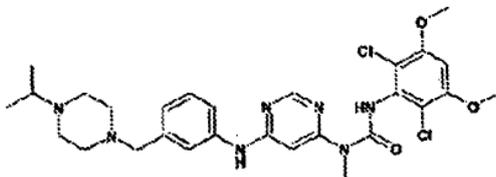


- 30 2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilisocianato (1.2 equivalente) se agrega a una solución de N-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenil] - pirimidina-4,6-diamina (350 mg, 1.18 mmol) en NPM (2 ml) a 70°C y bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita a 70°C durante 2 horas, se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se concentra. El residuo se diluye con DCM y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se separa y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca (sulfato de sodio), se filtra y concentra. La purificación del producto crudo por trituración en MeOH seguida por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1% NH₃^{aq}, 97:3) produce el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 545.9 / 547.9 [MH]⁺; t_R=3.10 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.18 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 95:5).

A. N-[4-(4-Etil-piperazin-1-il) -fenil]pirimidina-4,6-diamina.

- 40 Una mezcla de 6-cloro-pirimidin-4-il) -amina ((500 mg, 3.87 mmol, 1.3 equivalente) y 4-(4-etilpiperazin-1-il) -anilina (611 mg, 2.98 mmol) en agua (3.0 ml) y ácido acético glacial (10 ml) se calienta a 100°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluye con DCM y salmuera. La capa acuosa se basicifica por la adición de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se separa y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca (sulfato de sodio), se filtra y concentra. La purificación del producto crudo por trituración en EE produce el compuesto del título: ESI-MS: 299.2 [MH]⁺; t_R= 1.05 min (gradiente J).

Ejemplo 161: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-{6-[3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-1-metil-urea.



- 5 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero usando N-[3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil) -fenil] -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina. La purificación del producto crudo por MPLC (sílica gel) (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 95:5) produce el compuesto del título en forma de un sólido blanco. ESI-MS: 587.9 / 589.9 [MH]⁺; t_R= 3.35 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.17 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9: 1).

A. N-[3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil) -fenil] -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

- 10 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 152A pero usando 3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamina y agitando la mezcla de reacción durante 17.5h a 150°C. El producto crudo es purificado por MPLC (sílica gel) (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 95:5) para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro. ESI-MS: 341.2 [MH]⁺; t_R= 1.05 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

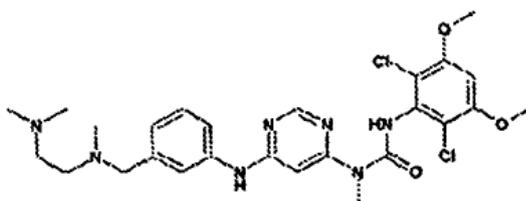
B. 3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamina

- 15 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149B: ESI-MS: 234.2 [MH]⁺.

C. 1-Isopropil-4-(3-nitro-bencil) -piperazina

- 20 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149C. La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1) produce el compuesto del título en forma de un sólido amarillo: ESI-MS: 264.1 [MH]⁺; t_R= 1.64 min (pureza: 96.5%, gradiente J); TLC: R_f = 0.35 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

Ejemplo 162: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-[6-{3-[(2-dimetilamino-etil) -metil-amino]-metil}-fenilamino]-pirimidin-4-il] -1-metil-urea



- 25 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero usando N-(3-[(2-dimetilamino-etil) -metil-amino]-metil) -fenil) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina. La purificación del producto crudo por MPLC (sílica gel) (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 95:5) produce el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 561.9 / 563.9 [MH]⁺; t_R = 3.24 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: TA = 0.10 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

A. N-(3-[(2-Dimetilamino-etil) -metil-amino]-metil)-fenil) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

- 30 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 152A pero usando N-(3-amino-bencil) -N,N',N'-trimetiletano-1,2-diamina y agitando la mezcla de reacción durante 17.5h a 150°C. El producto crudo es purificado por MPLC (sílica gel) (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 95:5) para producir el compuesto del título en forma de un sólido beige. ESI-MS: 315.2 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.05 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

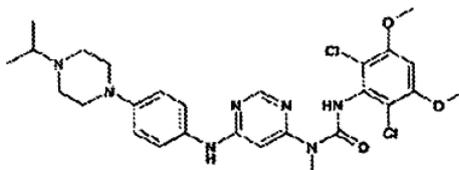
B. N-(3-Amino-bencil) -N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149B: ESI-MS: 208.2 [MH]⁺.

C. N,N',N'-Trimetil-N'-(3-nitro-bencil) -etano-1,2-diamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149C. La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM → DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1) produce el compuesto del título en forma de un aceite marrón: ESI-MS: 238.1 [MH]⁺; t_R = 1.15 min (pureza: 96.5%, gradiente J); TLC: TA = 0.10 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 163: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-{6-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-1-metil-urea



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero usando N-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il) -fenil] -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina.

ESI-MS: 573.9 / 575.9 [MH]⁺; t_R = 3.65 min (pureza: 97%, gradiente J); TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 97:3).

A. N-[4-(4-Isopropil-piperazin-1-il) -fenil] -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

El compuesto del título se prepara según se describe en el Ejemplo 152A pero usando N-(3-amino-bencil) -N,N',N'-trimetiletano-1,2-diamina y agitando la mezcla de reacción durante 4h a 150°C. El producto crudo es purificado por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 92:8) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco. ESI-MS: 327.2 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.26 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 92:8).

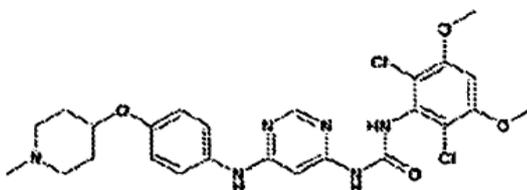
B. 4-(4-Isopropil-piperazin-1-il) -fenilamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149B: ESI-MS: 220.1 [MH]⁺.

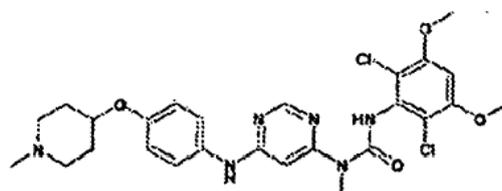
C. 1-Isopropil-4-(4-nitro-fenil) -piperazina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149C. La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH, 95:5) produce el compuesto del título en forma de un sólido amarillo: ESI-MS; 238.1 [MH]⁺; t_R = 2.57 min (pureza: 100%, (gradiente J); TLC: R_f = 0.16 (DCM/MeOH, 95:5).

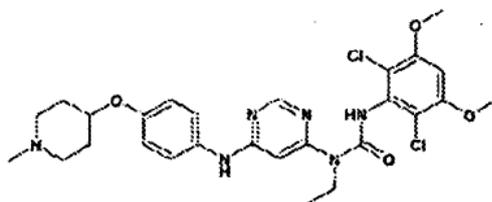
Ejemplo 164: 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-{6-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi) fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



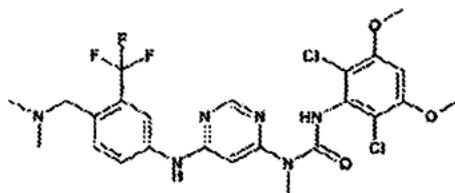
Ejemplo 165: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-{6-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



Ejemplo 166: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-etil-(6-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il) -urea

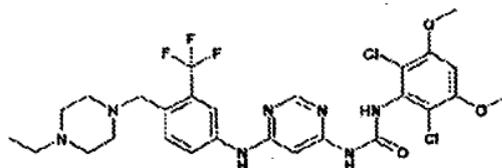


Ejemplo 167: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-[6-(4-dimetilaminometil-3-trifluorometilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea

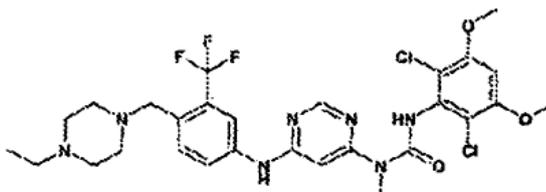


5

Ejemplo 168: 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil-3-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil) -3-trifluorometil-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



10 **Ejemplo 169:** 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-[6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil) -3-trifluorometil-fenilamino]- pirimidin-4-il]-1-metil-urea



Ejemplo 170: datos enzimáticos en vitro

15 Los compuestos de los Ejemplos 1 a 169 fueron probados bajo los protocolos tal como se describen aquí para su actividad inhibidora contra KDR, FGFR3 y TEK. Las mediciones se hicieron como se describe en los métodos antes mencionados en la descripción general. Para KDR se observó una inhibición a 10 μM de 67-100%, para FGFR3 (K650E) una inhibición de 27-100% a 10 μM y para TEK una inhibición de 12-100% a 10 μM .

Método A: Ejemplos 171-193

Ejemplo 171: N-[4-Metil-3-(3-metil-3{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il)-ureido)-fenil] -3-trifluorometil-benzamida

20 A una solución de N-(3-Amino-4-metil-fenil) -3-trifluorometil-benzamida (preparación 3.62 mg, 0.21 mmol, 1.25 equivalente) en dioxano se agrega 20% de solución de fosgeno en tolueno (110 μL , 0.21 mmol, 1.25 equivalente) bajo argón. La mezcla de reacción se agita durante 22 horas adicionales a temperatura ambiente bajo argón. A continuación, se evapora el solvente y el residuo se toma en tolueno seco (2 ml). Después de la adición de N-Metil-N'-[4-(4-metilpiperazin-1-il) -fenil] - pirimidina-4,6-diamina (50 mg, 0.168 mmol, 1.0 equivalente) la suspensión se somete a reflujo durante 24 horas bajo argón. Después de enfriar se agrega éter (2 ml) y la mezcla se agita durante

25

30 minutos. El producto precipitado se filtra, se lava (1x tolueno/éter 1:1, 1 x éter) y se seca al vacío a 60°C durante la noche para producir el compuesto del título en forma de cristales incoloros: M.p. 189.5-191°C, HPLC: t_R = 6.02 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 619.6 [MH]⁺.

N-Metil-N'-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -4,6-diamina

- 5 Una solución de (6-cloro-pirimidin-4-il) -metil-amina (1.65 g, 11.5 mmol, 1.1 equivalente) y 4-(4-metilpiperazin-1-il) -anilina (2.0 g, 10.5 mmol, 1.0 equivalente) comercialmente disponible en una mezcla de agua (4 ml) y ácido acético glacial (16 ml) se calienta a 100°C de temperatura interna durante 16 horas. Después de enfriar se evapora el solvente.

- 10 El residuo es tomado en metanol (50 ml) y se alcaniliza mediante la adición de NH₃ al 25% en agua. A esto se agrega sílica gel (11 g) y el solvente se evapora. El producto crudo adsorbido sobre la sílica se purifica por cromatografía líquida de presión media (A: TBME; B: MeOH-NH₃ 99:1; gradiente: 5% B -> 25%B en 180 min). Las fracciones que contienen el producto se reúnen y evaporan hasta sequedad. El residuo se tritura con éter. El producto se filtra, se lava con éter, y se seca al vacío a 50°C durante la noche para dar el compuesto del título en forma de un polvo amarillo pálido: t_R = 3.04 min (pureza: 97%. gradiente A), ESI-MS: 299.3 [MH]⁺.

- 15 (6-cloro-pirimidin-4il) -metil-amina

- 20 Este material fue preparado utilizando un procedimiento modificado publicado en la literatura (J. Appl. Chem. 1955, 5, 358): a una suspensión de 4,6-dicloropirimidina (20 g, 131.6 mmol, 1.0 equivalente) comercialmente disponible en isopropanol (60 ml) se agrega metilamina al 33% en etanol (40.1 ml, 328.9 mmol, 2.5 equivalente) a tal velocidad que la temperatura interna no se eleva por encima de 50°C. Después de terminar la adición la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se agregó agua (50 ml) y la suspensión formada se enfría en un baño de agua a 5°C. El producto precipitado se filtra, se lava con isopropanol/agua frío 2:1 (45 ml) y agua. El material recolectado se seca al vacío durante la noche a 45°C para producir el compuesto del título en forma de cristales incoloros: t_R = 3.57 min (pureza: >99%, gradiente A), ESI-MS: 144.3 /146.2 [MH]⁺.

- 25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 171 pero utilizando los materiales de partida apropiados, pueden prepararse los ejemplos 172 a 193.

Ejemplo 172: N-(4-Metil-3-[3-(6-metilamino-pirimidin-4-il) -ureido]-fenil) -3-trifluorometil-benzamida

Cristales incoloros, TLC: R_f = 0.40 (TBME/MeOH/NH₃ 90:9: 1), HPLC: t_R = 5.88 min (pureza: 85%, gradiente A), ESI-MS: 445.4 [MH]⁺.

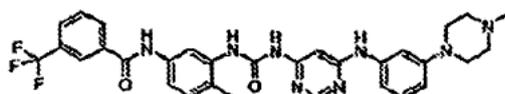
Ejemplo 173: N-(4-Metil-3-[3-(6-fenilamino-pirimidin-4-il) -ureid]-fenil) -3-trifluorometil-benzamida

- 30 Cristales incoloros, HPLC: t_R = 6.94 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 507.4 [MH]⁺.

Ejemplo 174: N-[4-Metil-3-(3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il)-_ ureido)-fenil] -3-trifluorometil-benzamida

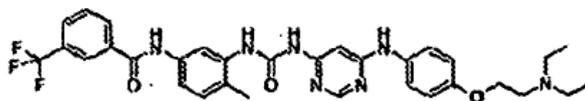
Cristales incoloros, TLC: R_f = 0.53 (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC; t_R = 5.79 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 605.5 [MH]⁺.

- 35 **Ejemplo 175:** N-[4-Metil-3-(3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il} ureido)-fenil] -3-trifluorometil-benzamida



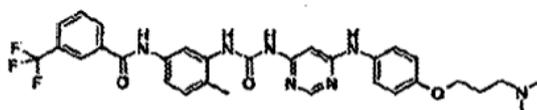
Cristales incoloros, TLC: R_f = 0.34 (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: t_R = 5,72 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESIMS: 605.5 [MH]⁺.

Ejemplo 176: N-[3-(3-{6-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il) -ureido]-4-metil-fenil] -3-trifluorometil-benzamida



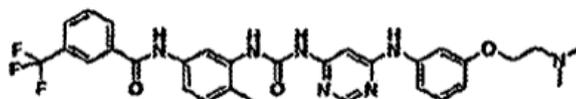
5 Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.63$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 5.84$ min (pureza: > 99%, gradiente A), ESIMS: 622.4 [MH]⁺

Ejemplo 177: N-[3-(3-{6-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il)-ureido]-4-metil-fenil] -3-trifluorometil-benzamida



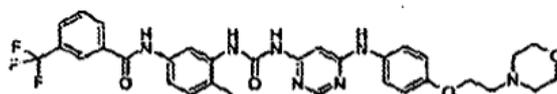
Cristales incoloros, HPLC: $t_R = 5.75$ min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 608.4 [MH]⁺.

10 **Ejemplo 178:** N-[3-(3-{6-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il)-ureido]; 4-metil-fenil] -3-trifluorometil-benzamida



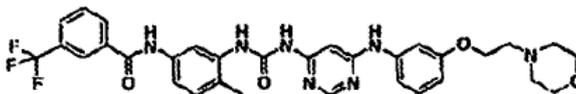
Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.17$ (TBME/MeOH 30:70). HPLC: $t_R = 5.72$ min (pureza: 95%, gradiente A), ESI-MS: 594.5 [MH]⁺.

15 **Ejemplo 179:** N-[4-Metil-3(3-{6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il) -ureido)-fenil-3-trifluorometil-benzamida



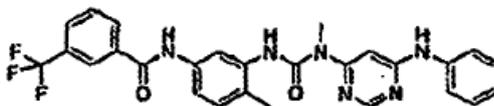
Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.31$ (TBME/MeOH 80:20), HPLC: $t_R = 5.66$ min (pureza: > 99%. gradiente A), ESI-MS: 636.5.4 [MH]⁺.

20 **Ejemplo 180:** N-[4-Metil-3-{6-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-ureido)-fenil] -3-trifluorometil-benzamida



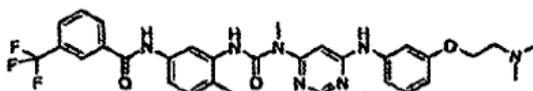
Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.42$ (TBME/MeOH 75:25), HPLC: $t_R = 5.36$ min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 636.6 [MH]⁺.

Ejemplo 181: N-{4-Metil-3-[3-metil-3-(6-fenilamino-pirimidin-4-il) -ureido]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida



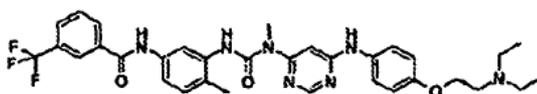
Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.69$ (TBME/MeOH90:10), HPLC: $t_R = 7.67$ min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 521.4 $[MH]^+$.

5 **Ejemplo 182:** N-[3-(3-{6-[3-(2-Dimetilamino-etoxi-fenilamino)- pirimidin-4-il) -3-metil-ureido]-4-metil-fenil} -3-trifluorometil-benzamida



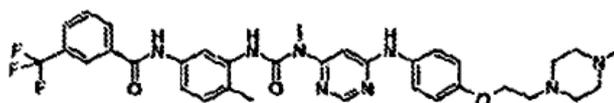
Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.51$ (TBME/MeOH/NH3 80:18:2). HPLC: $t_R = 6.02$ min (pureza: > 99%, gradiente A), ESIMS: 608.4 $[MH]^+$.

10 **Ejemplo 183:** N-[3-(3-{6-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il)-3-metil-ureido]-4-metil-fenil} -3-trifluorometil-benzamida



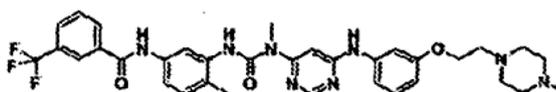
Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.24$ (TBME/MeOH 75:25), HPLC: $t_R = 6.23$ min (pureza: 94%, Gradiente A), ESI-MS: 636.5 $[MH]^+$.

15 **Ejemplo 184:** N-{4-Metil-3-[3-metil-3-(6-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il) -etoxi]-fenilamino-pirimidin-4-il) -ureido]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida



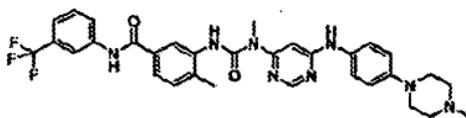
Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.21$ (DCM/MeOH 80:20), HPLC: $t_R = 6.07$ min (pureza: 88%, gradiente A), ESI-MS: 633.2 $[MH]^+$.

20 **Ejemplo 185:** N-4-Metil-3-[3-metil-3-(6-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il) -etoxi]-fenilamino}-pirimidin-4-il) -ureido]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida



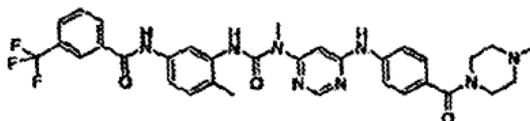
Cristales incoloros, HPLC: $t_R = 6.15$ min (pureza: 92%, gradiente A), ESI-MS: 633.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 186: 4-Metil-3-(3-metil-3-{6-[4-metil-piperazin-1-il] -fenilamino}- pirimidin-4-il)-ureido)-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida



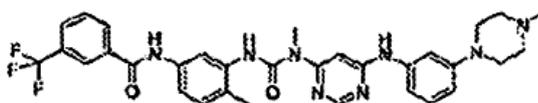
Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 6.19$ min (pureza: 96%, gradiente A), ESI-MS: 619.3 [MH]⁺.

5 **Ejemplo 187:** N-[4-Metil-3-(3-metil-3-{6-[4-metil-piperazin-1-carbonil-fenilamino]- pirimidin-4-il)-ureido)-fenil] -3-trifluorometil-benzamida



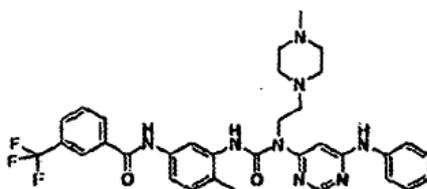
Cristales incoloros. TLC: $R_f = 0.50$ (DCM/MeOH 80:20), HPLC: $t_R = 5.82$ min (pureza: 88%, gradiente A), ESI-MS: 647.6 [MH]⁺.

10 **Ejemplo 188:** N-[4-Metil-3-(3-metil-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il)-ureido)-fenil] -3-trifluorometil-benzamida



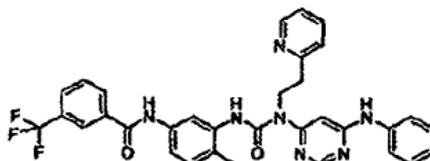
Cristales de color amarillo pálido, TLC: $R_f = 0.50$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 6.14$ min (pureza: 95%, gradiente A), ESIMS: 619.5 [MH]⁺.

15 **Ejemplo 189:** N-(4-Metil-3-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il) -etil] -3-(6-fenilamino-pirimidin-4-il) -ureido]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida



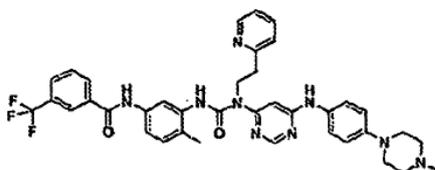
Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.04$ (TBME/MeOH 90:10), HPLC: $t_R = 6.26$ min (pureza: > 100%, gradiente A), ESI-MS: 633.5 [MH]⁺.

20 **Ejemplo 190:** N-(4-Metil-3-[3-(6-fenilamino-pirimidin-4-il) -3-(2-piridin-2-il-etil) -ureido]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida



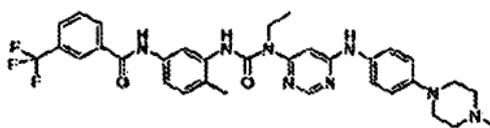
Cristales incoloros, HPLC: $t_R = 7.58$ min (pureza: > 100%, gradiente A), ESI-MS: 612.4 [MH]⁺.

Ejemplo 191: N-{4-Metil-3-[3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il]-3-(2-piridin-2-iletíl) -ureido]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida



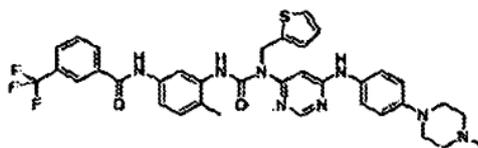
5 Cristales de color rosa, TLC: $R_f = 0.54$ (DCM/MeOH 80:20), HPLC: $t_R = 5.87$ min (pureza: 92%, gradiente A), ESI-MS: 710.6 $[MH]^+$.

Ejemplo 192: N-[3-(3-Etil-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il]-ureido)-4-metil-fenil] -3-trifluorometil-benzamida



10 Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.45$ (DCM/MeOH 60:20), HPLC: $t_R = 6.18$ min (pureza: > 100%, gradiente A), ESI-MS: 633.6 $[MH]^+$.

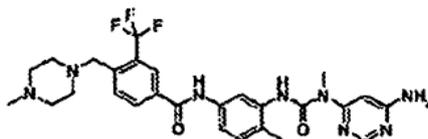
Ejemplo 193: N-[4-Metil-3-(3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il]-3-tiofen-2-ilmetil-ureido)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida



15 Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.26$ (DCM/MeOH 90:10), HPLC: $t_R = 6.51$ min (pureza: > 100%, gradiente A), ESI-MS: 701.5 $[MH]^+$.

Método B: Ejemplos 194-201

Ejemplo 194: N-{3-[3-(6-Amino-pirimidin-4-il) -3-metil-ureido]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -3-trifluorometil-benzamida



20 A tert-butil[6-(1-Metil-3-{2-metil-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil-3-trifluoro-metil-benzoilamino)-fenil]-ureido)-pirimidin-4-il] -carbamato (50 mg, 0.076 mmol) se agrega ácido trifluoroacético / DCM 2:3 (2ml). La mezcla de reacción clara se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se agrega metanol/DCM 1:9 (20 ml). La solución se lava con K_2CO_3 acuoso al 50%, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora para dar el compuesto del título en forma de un polvo beige: M.p. 191,5-193°C, HPLC: $t_R = 5.27$ min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 557.3 $[MH]^+$, 400 MHz 1H -NMR (DMSO- d_4) δ : 2.19 (s, 3H, NMe), 2.30 (s, 3H, ArMe), 2.24-2.62 (br m, 8H, piperazina), 3.32 (s, 3H, urea-NMe), 3.69 (s, 2H, ArCH₂N), 6.09 (s, 1H, pirimidina-H5), 7.02 (s, 2H, NH₂), 7.19 (d, 1H, Ar-H5), 7.50 (dd, 1H, Ar-H4), 7.91 (d, 1H, Ar'-H5), 8.23 (dd, 1H, Ar'-H6), 8.26 (d, 1H, Ar-H2), 8.30 (s, 1H, pirimidina-H2), 8.41 (d, 1H, Ar'-H2), 10.41 (s, 1H, amida-NH).

30 tert-Butilo [6-(1-Metil-3-{2-metil-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -3-trifluoro-metil-benzoilamino]-fenil]-ureido)-pirimidin-4-il] -carbamato.

- 5 A una solución de ácido 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil) -2-trifluorometil-benzoico (preparación 2.80 mg, 0.27 mmol, 1.1 equivalente) en DMA se agrega HATU (138 mg, 0.36 mmol, 1.5 equivalente) y diisopropiletilamina (83 μ l, 0.48 mmol, 2.0 equivalente) después de agitar 10 minutos a temperatura ambiente se agrega tert-butilo {6-[3-(5-Amino-2-metil-fenil) -1-metil-ureido]- pirimidin-4-il}-carbamato. La mezcla de reacción se somete a sonicación durante 5 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche se forma una suspensión gris. El precipitado se filtra, se lava con DMA y éter. El secado al vacío a 60°C durante la noche produce un polvo gris: HPLC: t_R = 6.30 min (pureza: > 99%, gradiente A), ESI-MS: 657.4 [MH]⁺

tert-Butilo {6-[3-(5-Amino-2-metil-fenil) -1-metil-ureido]- pirimidin-4-il}-carbamato

- 10 Una solución de tert-butilo {6-[3-(2-metil-5-nitro-fenil) -1-metil-ureido]- pirimidin-4-il}-carbamato (330 mg, 0.82 mmol) en una mezcla de metanol (20 ml) y DMF (50 ml) se hidrogena en presencia de paladio al 10% sobre carbón (500 mg) a presión atmosférica. Después de 20 horas la hidrogenación se termina y el catalizador se retira por filtración. El filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo obtenido se tritura con éter, se filtra y se seca al vacío para producir un polvo gris: HPLC: t_R = 5.38 min (pureza: 97%, gradiente A), ESI-MS: 373.4 [MH]⁺.

tert-Butilo {6-[3-(2-metil-5-nitro-fenil) -1-metil-ureido]- pirimidin-4-il}-carbamato

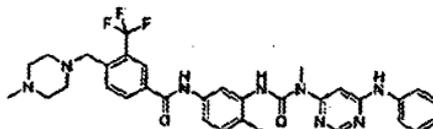
- 15 Una solución de tert-butilo (6-Metilamino-pirimidin-4-il) -carbamato (240 mg, 1.07 mmol, 1.0 equivalente), 2-metil-5-nitrofenilisocianato (210 mg, 1.18 mmol, 1.1 equivalente) comercialmente disponibles y DMAP (26 mg, 0.21 mmol, 0.2 equivalente) en tolueno (10 ml) se agita a 80°C durante 24 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se agrega metanol (10 ml) y la suspensión formada se agita durante 10 minutos a 50°C. El precipitado se filtra y se lava con metanol (2x 10 ml). Después de secar in vacuo se obtiene un polvo incoloro extremadamente insoluble: HPLC: % t_R = 8.09 min (pureza: 85%, gradiente A). ESI-MS: 403.5 [MH]⁺.

tert-Butil(6-Metilamino-pirimidin-4-il) -carbamato.

- 25 Una solución de bis(tert-butil) -(6-cloro-4-pirimidinil) -imidodicarboxilato (1 g, 3.03 mmol, 1.0 equivalente) en metilamina al 33% en etanol (5.63 ml, 45.5 mmol, 15 equivalente) se calienta a 80°C en un tubo sellado durante 2 horas y luego se deja alcanzar la temperatura ambiente. El producto precipitado se filtra, se lava con etanol frío y se seca al vacío a 60°C durante la noche. El compuesto del título se obtiene en forma de cristales incoloros: HPLC: t_R = 3.82 min (pureza: 99%, gradiente A), ESI-MS: 225.1 [MH]⁺(débil), 169.1 [MH-tBu]⁺. El Bis(tert-butil) -(6-cloro-4-pirimidinil) -imidodicarboxilato puede prepararse de acuerdo con un procedimiento publicado en la literatura; J. M. Lehn et al.. Eur. J. Chem. 2001, 1515-1521.

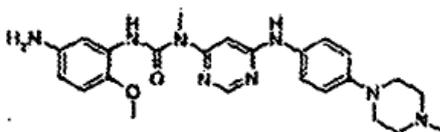
- 30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 194 pero utilizando los materiales de partida pueden prepararse los ejemplos 195-201:

Ejemplo 195: N-{4-Metil-3-[3-metil-3-(6-fenilamino-pirimidin-4-il) -ureido]-fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -3-trifluorometil-benzamida



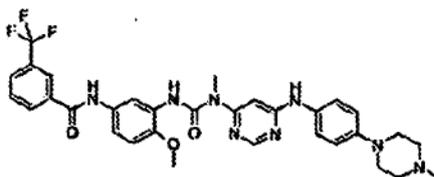
Cristales de color beige, HPLC: t_R = 6.33 min (pureza. 96%, gradiente A), ESI-MS; 633.8 [MH]⁺

- 35 **Ejemplo 196:** 3-(5-Amino-2-metoxi-fenil) -1-metil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



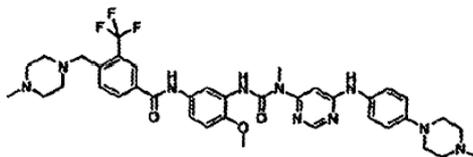
Cristales de color beige, TLC: R_f =0.19(DCM/MeOH85:15).HPLC: t_R =3.72 min (pureza:>100%, gradiente A), ESI-MS: 463.6 [MH]⁺.

Ejemplo 197: N-[4-Metoxi-3-(3-metil-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenenilamino]- pirimidin-4-il)-ureido) fenil] -3-trifluorometil-benzamida



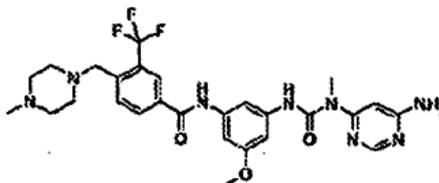
5 Cristales de color amarillo pálido, TLC: $R_f = 0.21$ (TBME/MeOH 60:40), HPLC: $t_R = 5.94$ min (pureza: 97%, gradiente A), ESI-MS: 635.2 $[MH]^+$.

Ejemplo 198: N-[4Metoxi-3-(3-meti-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il)-ureido)-fenil] -4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -3-trifluoro-metil-benzamida



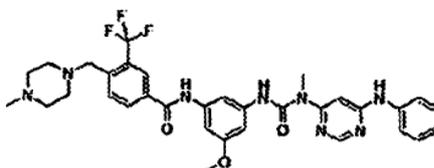
10 Cristales de color amarillo pálido, TLC: $R_f = 0.19$ (TBME/MeOH/NEt₃ 50:50:1.5), HPLC: $t_R = 5.07$ min (pureza: 96%, gradiente A), ESIMS: 747.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 199: N-{3-[3-(6-Amino-pirimidin-4-il) -3-metil-ureido]-5-methox-fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -3-trifluorometil-benzamida



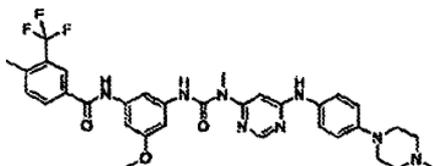
Cristales incoloros, HPLC: $t_R = 5.12$ min (pureza: 97%, gradiente A), ESI-MS: 573.2 $[MH]^+$.

15 **Ejemplo 200:** N-(3-Metoxi-5-[3-metil-3-(6-fenilamino-pirimidin-4-il) -ureido]-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -3-trifluorometil-benzamida



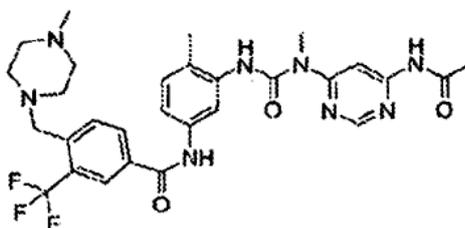
Resina amarilla, HPLC: $t_R = 6.20$ min (pureza: 99%, gradiente A), ESI-MS: 649.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 201: N-[3-Metoxi-5-(3-metil-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il]-ureido)-fenil]-4-metil-3-trifluorometil-benzamida



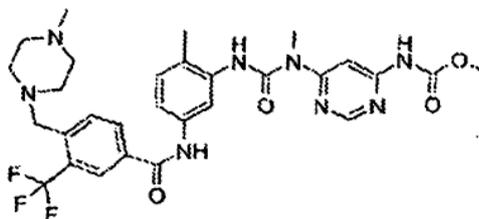
5 Cristales de color beige, TLC: $R_f = 0.39$ (DCM/MeOH 85:15), HPLC: $t_R = 6.17$ min (pureza: > 100%, gradiente A), ESI-MS: 649.7 [MH]⁺.

Ejemplo 202: N-[3-(3-(6-Acetilaminopirimidin-4-il)-3-metilureido)-4-metilfenil]-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilbenzamida



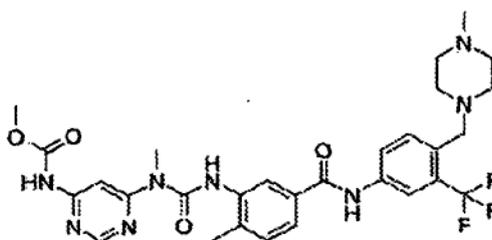
10 sólido cristalino incoloro, TLC: TA = 0.24 (DCM/ EtOH/ NH₃ 90:9:1), HPLC: $t_R = 10.57$ min (pureza: 100%, gradiente: B), ESI-MS : 599 [MH]⁺.

Ejemplo 203: ácido [6-(1-Metil-3-{2-metil-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzoilamino]-fenil]-ureido)-pirimidin-4-il]-carbámico metil éster



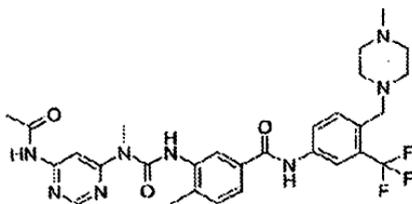
15 Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.20$ (DCM/ EtOH/ NH₃ 90:9:1). HPLC: $t_R = 11.25$ min (pureza: 100%, gradiente B), ESI-MS : 615 [MH]⁺.

Ejemplo 204: ácido [6-(1-Metil-3-{2-metil-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilcarbamoil]-fenil]-ureido)-pirimidin-4-il]-carbámico metil éster

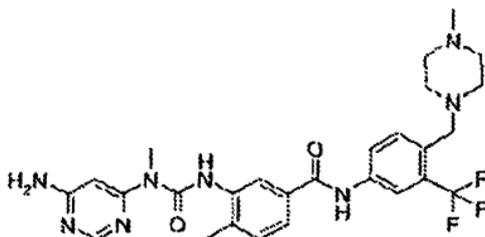


20 Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.33$ (DCM/ EtOH/ NH₃ 90:9:1), HPLC: $t_R = 10.97$ min (pureza : 100%, gradiente B). ESIMS: 615 [MH]⁺.

Ejemplo 205: 3-[3-(6-Acetilamino-pirimidin-4-il) -3-metil-ureido]-4-metil-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -3-trifluorometil-fenil] -benzamida



5 **Ejemplo 206:** 3-[3-(6-Aminopirimidin-4-il) -3-metil-ureido]-4-metil-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -3-trifluorometil-fenil] -benzamida



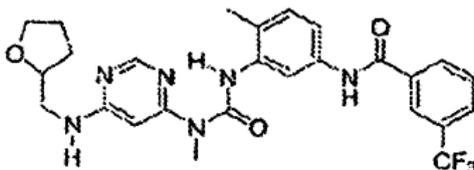
Ejemplo 207: Datos de inhibición en vitro

Los compuestos de los Ejemplos 171 a 206 fueron probados bajo los protocolos que se describen aquí anteriormente en cuanto su actividad inhibidora contra c-Abl, KDR y FGFR3.

10 Para c-Abl se observó una inhibición de 79-100% a 10 μ M, para KDR de 87 - 100% de inhibición a 10 μ M y para FGFR3 de 56 - 98% de inhibición a 10 μ M

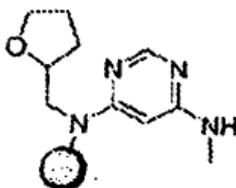
Ejemplo 208:

N-[4-Metil-3-(3-metil-3-{6-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil) -amino]- pirimidin-4-il]-ureido)-fenil] -3-trifluorometilbenzamida



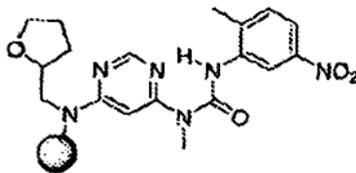
15 Una resina Pal que porta C-(Tetrahydro-furan-2-il) -metilamina (1g, 1mmol), DIEA (0.52 mL, 3 mmol) y 4,6-dicloropirimidina (300 mg, 2 mmol) se mezclan en n-BuOH (15 ml). El vial de reacción se coloca en un agitador con calentamiento y se calienta hasta 80°C durante 16 horas. La mezcla resultante se filtra y la resina se lava con DMF (3x20mL), MeOH (3x20mL), CH₂Cl₂ (3x20mL), y se seca bajo vacío. Se tratan 10mgs de la resina con TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (20 μ L) durante 1 hora. La LC-MS reveló solamente un pico principal: observado MS (M+ H⁺) es 214.2;

20

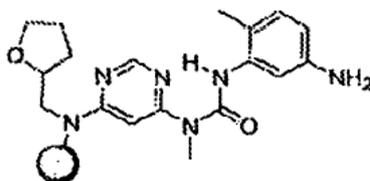


Resina Pal que porta (6-Cloro-pirimidin-4-il) -(tetrahidro-furan-2-ilmetil) -amina (1 mmol), solución en agua de metilamina al 40% (1.95 mL, 25 mmol), 15 ml de α -BaOH se mezclan juntos en un tubo sellado. El vial de reacción se coloca en un agitador con calentamiento y se calienta hasta 100°C durante 12 horas. Después de enfriamiento,

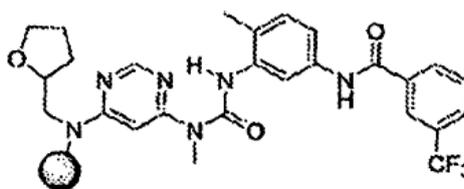
se agrega otros 1.95 mL de una solución en agua de metilamina al 40% en el vial de reacción. La reacción se calienta a 100°C durante 12 horas. La mezcla resultante se filtra y la resina se lava con DMF (3x20mL), MeOH (3x20mL), CH₂Cl₂ (3x20mL), y se seca bajo vacío. Se tratan 10mgs de la resina con TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (200 µl) durante 1 hora. La LC-MS reveló solamente un pico principal: observado MS (M+ H⁺) es 209.2.



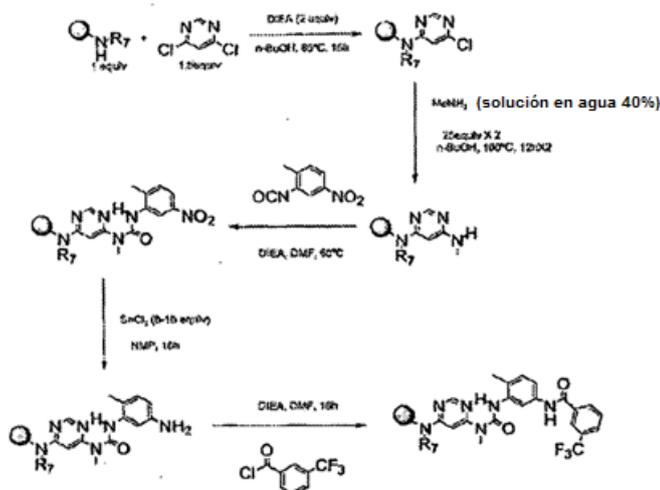
- 5 Resina Pal que porta N-Metil-N'-(tetrahidro-furan-2-ilmetil) -pirimidina-4,6-diamina (1mmol), 2-metil-5-nitrofenilisocianato (540mg, 3mmol), DIEA (0.52mL, 3 mmol), 15mL de DMF anhidro se mezclan entre sí. El vial de reacción se calienta con agitación a 60°C durante 14 horas. Se filtra la mezcla resultante y la resina se lava con DMF (3x20mL), MeOH (3x20mL), CH₂Cl₂ (3x20mL), y se seca bajo vacío. 10mgs de la resina se tratan con TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (200µL) durante 1 hora. LC-MS reveló solamente un pico principal: observado MS (M + H⁺) es 387.2.



- 15 Resina Pal que porta 1-Metil-3-(2-metil-5-nitro-fenil) -1-{6-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil) -amino]- pirimidin-4-il}-urea (1mmol), cloruro de estaño (II) (1.55g, 8mmol), 15mL NMP se mezclan entre sí. El vial de reacción se agita a temperatura ambiente 16 horas. Se filtra la mezcla resultante y la resina se lava con DMF (3x20mL), MeOH (3x20mL), CH₂Cl₂ (3x20mL), y se seca bajo vacío. 10mgs de la resina se tratan con TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (200µL) durante 1 hora. LC-MS reveló solamente un pico principal: observado MS (M+H⁺) es 357.3.

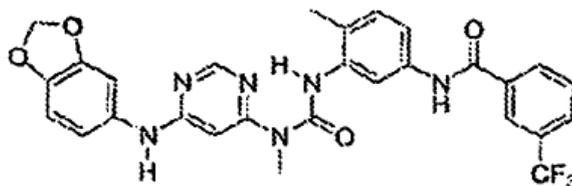


- 20 Resina Pal que porta 3-(5-Amino-2-metil-fenil) -1-metil-1-{6-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil) -amino]- pirimidin-4-il}-urea(1mmol), 3-trifluorometil-benzoilo cloruro (630mg, 3mmol), DIEA (0.52mL, 3mmol) y 15mL de DMF anhidro se mezclan entre sí. El vial de reacción se agita a temperatura ambiente por 6 horas. Se filtra la mezcla resultante y la resina se lava con DMF (3x20mL), MeOH (3x20mL). CH₂Cl₂ (3x20mL), y se seca bajo vacío. 10mgs de la resina se tratan con TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (200µL) durante 1 hora. LC-MS reveló solamente un pico principal: observado MS (M + H⁺) es 529.3.
- 25 Toda la resina psl se trata con TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (10 ml) durante 2 horas. Después de eliminar el solvente bajo vacío, el producto crudo se disuelve en DMSO y se purifica por HPLC preparativa en fase reversa para dar el producto final N-[4-Metil-3-(3-metil-3-{6-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil) -amino]- pirimidin-4-il}-ureido)-fenil] -3-trifluorometil-benzamida como sólido blanco, 241 mg. Un resumen de procedimiento se describe en el diagrama de flujo más abajo. Las esferas sólidas indican un soporte sólido (resina Pal); ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.84 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.92-3.79 (m, 3H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.85-1.82 (m, 4H); ESIMS m/z 529.3 (M⁺ +1).
- 30

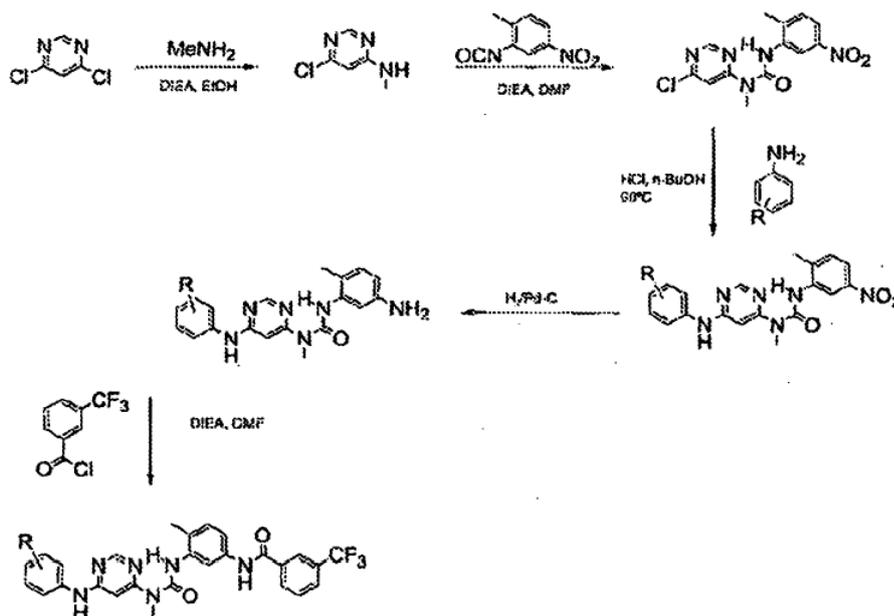


Ejemplo 209

N-(3-{3-[6-(Benzo[1,3]dioxo-5-ilamino)-pirimidin-4-il] -3-metil-ureido}-4-metil-fenil) -3-trifluorometil-benzamida



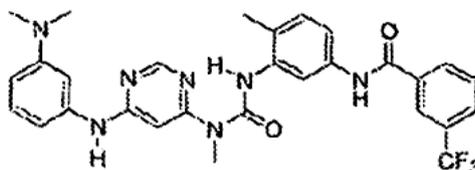
- 5 El procedimiento general es el mismo de ejemplo 208, excepto que la resina Pal está unida a benzo[1,3]dioxol-5-ilamina. Todas la resina pal se trata TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (10 ml) durante 2 horas. Después de eliminar el solvente bajo vacío, el producto crudo se disuelve en DMSO y se purifica por HPLC preparativa en fase reserva para dar el producto final N-(3-{3-[6-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-pirimidin-4-il] -3-metil-ureido}-4-metil-fenil) -3-trifluorometilbenzamida como un sólido blanco; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.70 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESIMS m/z 565.3 (M⁺ + 1).



en donde R representa un sustituyente R₇ tal como se define en el resumen de la invención

Ejemplo 210

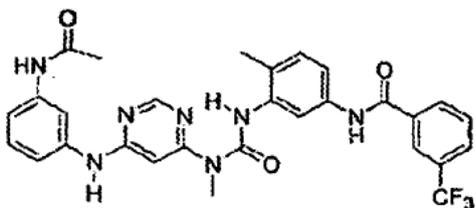
N-(3-{3-[6-(3-Dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-metil-ureido}-4-metil-fenil) -3-trifluorometil-benzamida



- 5 Un esquema de reacción para este protocolo se muestra más arriba. Se disuelven 4,6-dicloropirimidina (1.0g, 6.75mmol), metilamina 2.0M en MeOH (3.38mL, 6.75mmol) y DIEA (1.76mL, 10.13mmol) en 30mL de etanol. La reacción se calienta a 70°C durante 4 horas. Después de retirar el solvente, el producto crudo se purifica por cromatografía instantánea utilizando EA/Hexano (3:7) para obtener el producto final (6-Cloro-pirimidin-4-il) -metil-amina en forma de un sólido blanco.
- 10 (6-Cloro-pirimidin-4-il) -metil-amina (940mg, 6.57mmol), 2-metil-5-nitrofenil-isocianato (1.23g, 6.90mmol), DIEA (2.30mL, 13.15mmol) se disuelven en 30mL DMF anhidro. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de eliminar el solvente, el producto crudo se purifica por cromatografía instantánea utilizando EA/Hexano (4:6) para obtener los productos finales 1-(6-Cloro-pirimidin-4-il) -1-metil-3-(2-metil-5-nitro-fenil) -urea como sólido blanco. 1-(6-cloro-pirimidin-4-il) -1-metil-3-(2-metil-5-nitro-fenil) -urea (100mg, 0.31 mmol), N,N-Dimetil-benceno-1,3- diamina sal de HCl (82 mg, 0.47 mmol) que se disuelve en 6 mL de n-BuOH. La reacción se calienta hasta 90°C durante 16 horas. Después de retirar el solvente, el producto crudo se purifica por cromatografía instantánea utilizando EA/Hexano (1:1) para obtener el producto final 1-[6-(3-dimetilamino-fenilamino)-pirmidin-4-il] -1-metil-3-(2-metil-5-nitro-fenil) -urea como sólido blanco. 1-[6-(3-Dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-3-(2-metil-5-nitro-fenil) -urea (110 mg, 0.26 mmol) y 10 mg de polvo de paladio sobre carbono al 10% se mezclan en 20ml
- 15 20 de EtOH bajo ambiente de hidrógeno. La reacción se agita a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se pasa a través de un tapón de celite y se lava con metanol. Después de retirar el solvente bajo vacío, el producto crudo 3-(5-Amino-2-metil-fenil) -1-[6-(3-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea se utiliza para la siguiente etapa de reacción sin purificación.
- 25 3-(5-Amino-2-metil-fenil) -1-[6-(3-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea (0.26mmol), 3-trifluorometil-benzoilo cloruro (57mg, 0.27mmol) y DIEA (68uL, 0.39mmol) se disuelven en 10 ml de DMF anhidro. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de eliminar el solvente, el producto crudo se disuelve en DMSO y se purifica por HPLC preparativa en fase reversa para dar el producto final N-(3-{3-[6-(3-Dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-metil-ureido}-4-metil-fenil) -3-trifluorometil-benzamida en forma de sólido blanco; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.67 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.2Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.35 (s, 3H); ESIMS m/z 565.3 (M⁺ + 1).
- 30

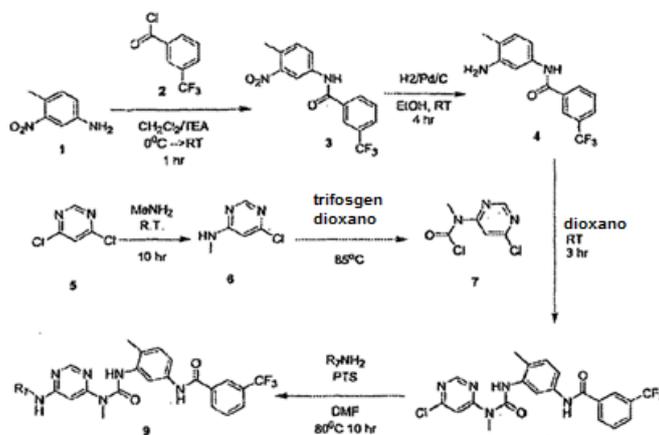
Ejemplo 211

N-(3-{3-[6-(3-Acetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-metil-ureido}-4-metil-fenil) -3-trifluorometil-benzamida



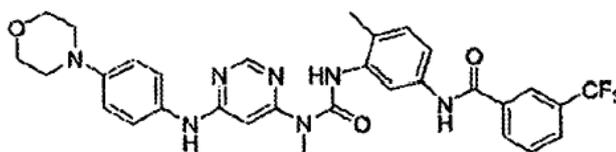
- 35 El procedimiento general es como en el Ejemplo 3, excepto que N-(3-Amino-fenil) -acetamida (71mg, 0.47mmol) y 0.12mL 4M HCl se agregan a la reacción en soluciones en dioxano. El producto final N-(3-{3-[6-(3-Acetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-metil-ureido}-4-metil-fenil) -3-trifluorometil-benzamida se purifica por HPLC preparativa en fase reversa para dar el sólido blanco; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.67 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40-8.36 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.35 (s, 3H); ESIMS m/z 565.3 (M⁺ + 1).
- 40

= 6.6 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.2, 3H), 2.34 (s, 3H); ESIMS m/z 578.3 (M⁺ + 1).



Ejemplo 212

- 5 N-(4-Metil-3-{3-metil-3-[6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-ureido}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida



- 10 4-metil-3-nitroanilina (3.0 g, 20 mmol) se disuelve en 100 ml de cloruro de metileno, y se agregan 3 ml de trietilamina (22 mmol), la solución se enfría hasta 0°C y se agrega lentamente cloruro de ácido 3-trifluorobenzoico (4.1 g, 20 mmol) a la mezcla anterior mientras se agita. La mezcla de reacción se dejó elevar hasta temperatura ambiente y la reacción se terminó en 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con solución de NaHCO₃ al 10%, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El producto final (3) N-(4-Metil-3-nitro-fenil)-3-trifluorometil-benzamida es un sólido amarillo, 6.28g.

- 15 N-(4-Metil-3-nitro-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (6.2 g, 19 mmol) se disolvió en 80 ml de etanol y se agregaron 600 mg de Pd/C a la solución. La mezcla se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se retiró el Pd/C por filtración. El producto crudo fue recristalizado en acetato de etilo. El producto final (4) N-(3-Amino-4-metilfenil)-3-trifluorometil-benzamida es un sólido oscuro, 5.5 g.

- Se disolvió 4,6-dicloropirimidina (10 g, 67 mmol) en 50 ml de metanol. Luego se agregaron 37 ml de una solución de metilamina 2M en THF. La reacción se agitó durante 10 horas a temperatura ambiente. El solvente fue retirado por evaporación rotatoria y el producto crudo fue recristalizado en metanol. El producto final (5) (6-Cloro-pirimidin-4-il)metilamina fue un sólido amarillo pálido, 8.2 g.

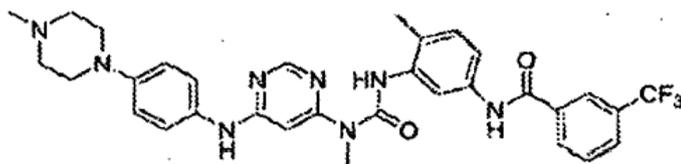
- 20 Se disolvió (6-Cloro-pirimidin-4-il)-metil-amina (1.43 g 10 mmol) en 20 ml de dioxano y se mezcló con 1.7 ml de DIEA (15 mmol), y luego se agregaron 1.2 g de trifosgeno a la solución. La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción, se agregaron 1.7 ml de DIEA y 2.94 g de N-(3-Amino 4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (4). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto crudo fue recristalizado desde acetato de etilo. El producto final (8) N-{3-[3-(6-Cloro-pirimidin-4-il)-3-metilureido]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida es un sólido amarillo claro, 3.9 g.

- 30 N-{3-[3-(6-Cloro-pirimidin-4-il)-3-metil-ureido]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida (50 mg, 0.107 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (20 mg, 0.105 mmol) se mezclaron y disolvieron en un ml de DMF. Luego se agregó 4-Morfolin-4-il-fenilamina (22 mg, 0.11 mmol). La reacción se agitó a 80°C durante 10 horas. El producto crudo fue purificado por HPLC en fase reversa para dar el producto final N-(4-Metil-3-{3-metil-3-[6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]ureido}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida como un sólido gris, 48 mg; ¹H NMR 600 MHz (DMSO) δ 12-74 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 7.2 Hz),

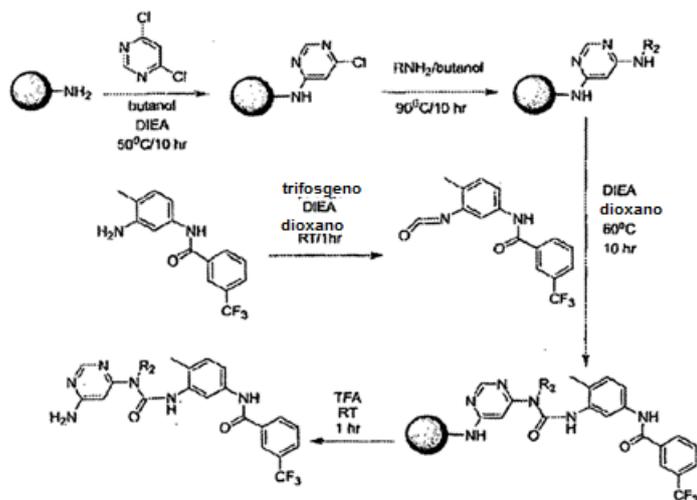
7.79 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.99 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.10 (m, 3H), 2.32 (s, 3H); MS m/z 606.2 (M+1).

Ejemplo 213

5 N-[4-Metil-3-(3-metil-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il]-ureido)-fenil] -3-trifluorometil-benzamida

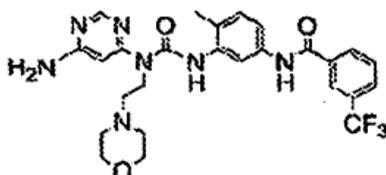


10 Se hizo este compuesto usando el mismo procedimiento anterior, excepto que se uso 4-(4-Metil-piperazin-1-il) -fenilamina en vez de 4-Morfolin-4-il-fenilamina. El compuesto final N-[4-Metil-3-(3-metil-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il]-ureido)-fenil] -3-trifluorometil-benzamida como un sólido blanco, 43 mg; ¹H NMR 600 MHz (DMSO) δ 12.75 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.79 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.99 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.18 (m, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); MS m/z 620.2 (M+1).



15 Ejemplo 214

N-{3-[3-(6-Amino-pirimidin-4-il) -3-(2-morfolin-4-il-etil) -ureido]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida



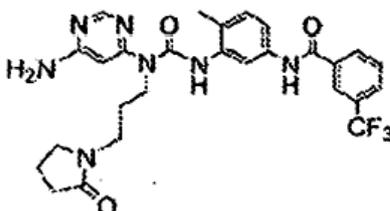
20 Resina Rink con grupo amino libre (50 g, 53 mmol) se mezcla con 4,6-dicloropirimidina (23g, 159 mmol) en 60 ml de butanol y 28 ml DIEA. La mezcla de reacción se agita sobre un bloque de calentamiento a 50°C durante 10 horas. La resina se lavó con DMF, metanol y cloruro de etileno. Luego a 1 g de resina se agregaron 3 equivalentes de amina y 3 ml de butanol, la reacción se agitó a 90°C durante 10 horas. La resina fue lavada con DMF, metanol y cloruro de metileno. N-(3-Amino-4-metil-fenil) -3-trifluorometil-benzamida (880 mg, 3 mmol) se disolvió en 8 ml de dioxano con 0.52 ml de DIEA. Luego se agregó trifosgeno (357 mg, 1.2 mmol) a esta solución. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Esta mezcla de reacción se agregó entonces a la resina anterior. La reacción se agitó a

60°C durante 10 horas. La resina fue lavada con DMF, metanol y cloruro de metileno. La resina fue escindida con TFA a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto crudo fue purificado por RP-HPLC.

- 5 El Ejemplo 214 se prepara utilizando 2-morfolin-4-il-etilamina como amina en el procedimiento anterior. El producto final N- {3-[3-(6-Amino-pirimidin-4-il) -3-(2-morfolin-4-il) -etil] -ureido]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida es un sólido blanco, 63 mg; ¹H NMR 600 MHz (DMSO) δ 12.95 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.77 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.03 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.35 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); MS m/z 544.2 (M+1).

Ejemplo 215

- 10 N-(3-{3-(6-Amino-pirimidin-4-il) -3-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il) -propil] -ureido}-4-metilfenil) -3-trifluorometil-benzamida

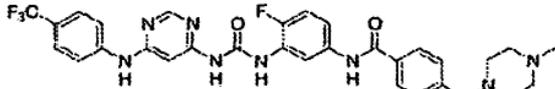
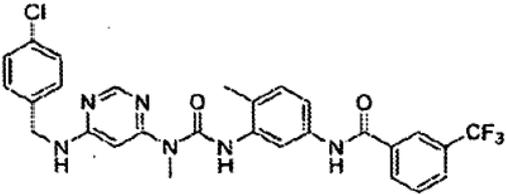


- 15 El compuesto se preparó usando 1-(3-Amino-propil) -pirrolidin-2-one como amina en el procedimiento anterior. El producto final N-(3-{3-(6-Amino-pirimidin-4-il) -3-[3-(2-oxopirrolidin-1-il) -propil] -ureido}-4-metil-fenil) -3-trifluorometilbenzamida en forma de un sólido blanco, 14 mg; ¹H NMR 600 MHz (DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.77 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.03 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.31 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.24 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.23 (s, 3H), 2.16 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 1.87 (m, 2H), 1.74(m, 2H); MS m/z 556.2 (M+1).

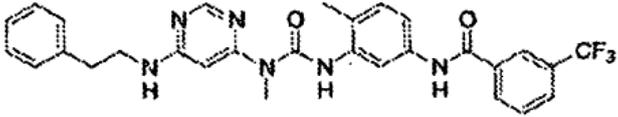
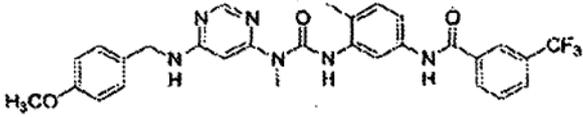
Ejemplo 216

- 20 Repitiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores 208 a 215, utilizando materiales de partida, apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de Fórmula I, tal como se identifican en la Tabla 1.

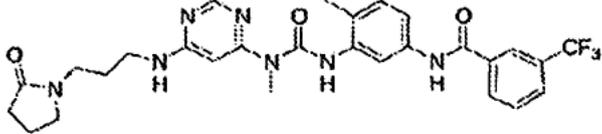
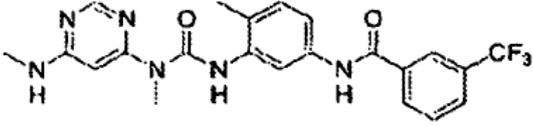
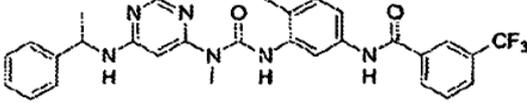
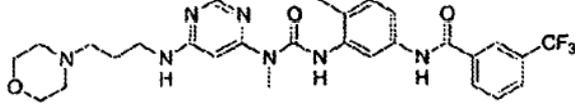
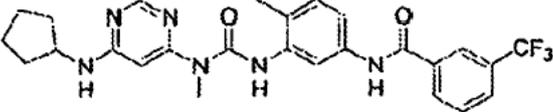
Tabla 1

Compuesto número	Estructura	Datos físicos
1		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OH- <i>d</i> ₄) δ 9.92 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.20 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.93 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 8.85 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 8.79 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 8.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.46 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.66 (m, 6H); ESIMS <i>m/z</i> 2623.20 (M ⁺ + 1).
2		¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (t, 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ESIMS <i>m/z</i> 569.10 (M ⁺ + 1).

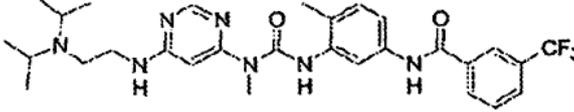
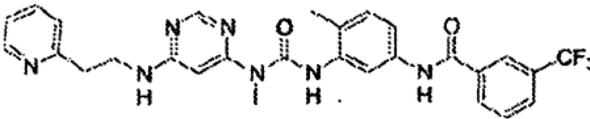
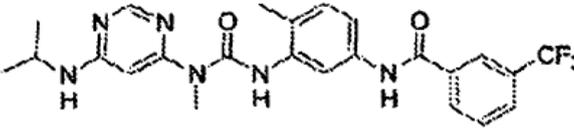
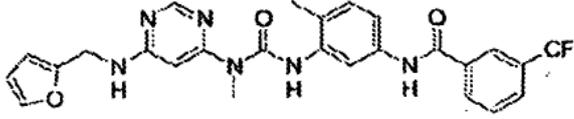
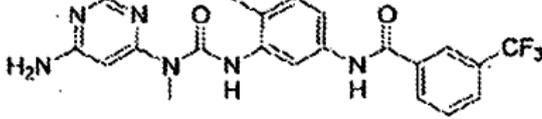
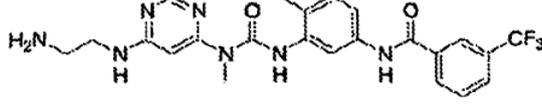
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos
3		¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ12.85 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.28 (8.1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.80 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H); ESIMS <i>m/z</i> 549.20 (M ⁺ + 1).
4		¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ12.83 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.20 (3H); ESIMS <i>m/z</i> 565.20 (M ⁺ + 1).

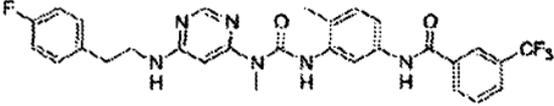
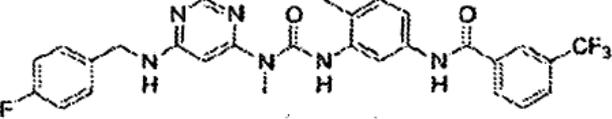
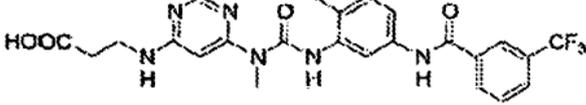
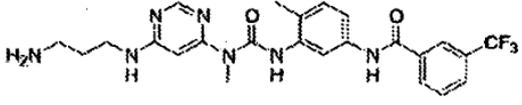
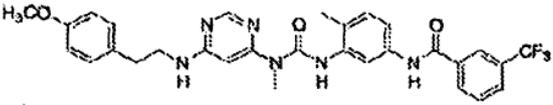
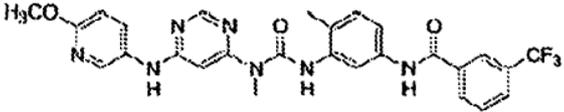
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos
5		¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ12.86 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (br, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 (4, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.31 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.25 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.93 (dt, <i>J</i> = 7.6, 14.1 Hz, 2H), 1.73 (m, 2H); ESIMS <i>m/z</i> 570.20 (<i>M</i> ⁺ +1).
6		ESIMS <i>m/z</i> 559.10 (<i>M</i> ⁺ +1).
7		ESIMS <i>m/z</i> 549.20 (<i>M</i> ⁺ +1).
8		ESIMS <i>m/z</i> 572.30 (<i>M</i> ⁺ +1).
9		ESIMS <i>m/z</i> 513.20 (<i>M</i> ⁺ +1).

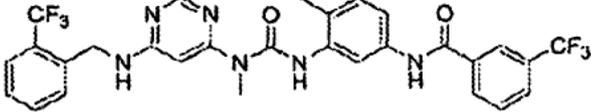
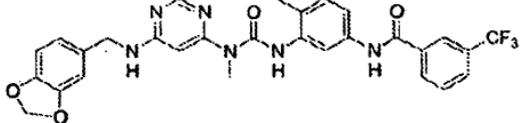
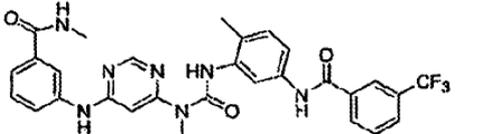
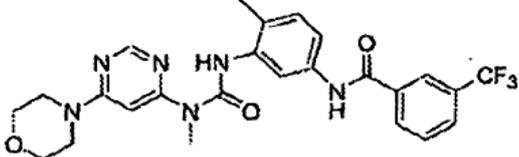
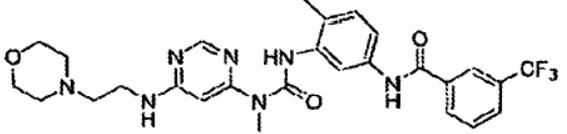
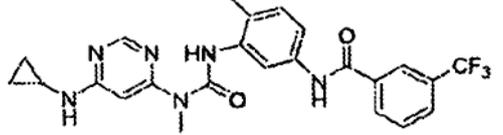
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos
10		ESIMS m/z 572.30 ($M^+ + 1$).
11		ESIMS m/z 487.20 ($M^+ + 1$).
12		ESIMS m/z 487.20 ($M^+ + 1$).
13		ESIMS m/z 525.20 ($M^+ + 1$).
14		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31-8.25 (m, 2H), 7.98 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 6.0$, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 2H);
15		ESIMS m/z 445.10 ($M^+ + 1$).

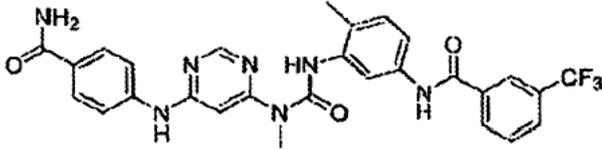
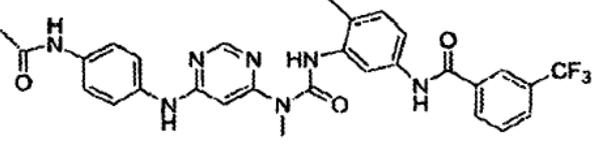
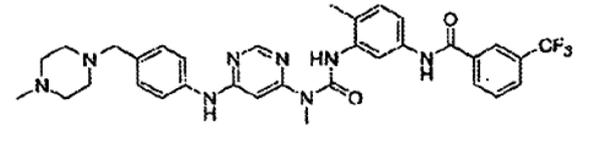
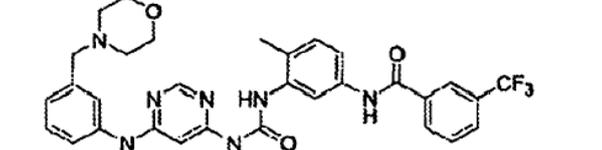
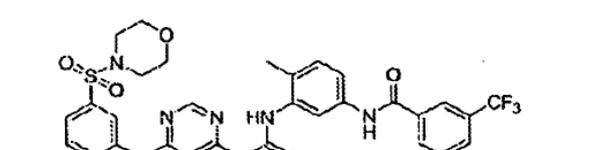
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos
16		ESIMS m/z 567.10 ($M^+ + 1$).
17		ESIMS m/z 553.10 ($M^+ + 1$).
18		ESIMS m/z 517.10 ($M^+ + 1$)
19		ESIMS m/z 502.20 ($M^+ + 1$)
20		ESIMS m/z 579.20 ($M^+ + 1$).
21		ESIMS m/z 552.10 ($M^+ + 1$)

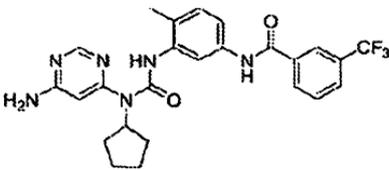
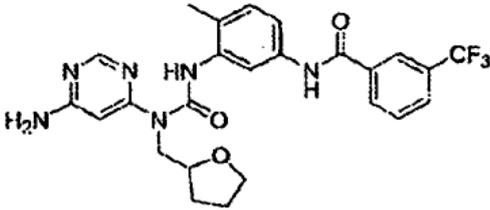
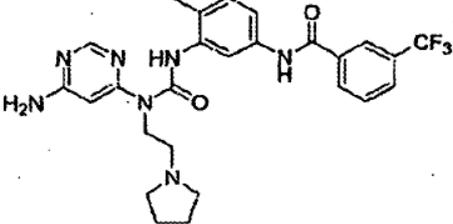
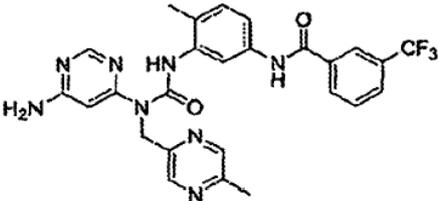
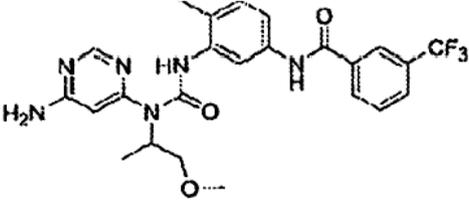
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos
22		ESIMS m/z 803.10 ($M^+ + 1$).
23		ESIMS m/z 579.15 ($M^+ + 1$)
24		ESIMS m/z 578.30 ($M^+ + 1$)
25		ESIMS m/z 515.20 ($M^+ + 1$)
26		ESIMS m/z 558.30 ($M^+ + 1$).
27		ESIMS m/z 485.20 ($M^+ + 1$).

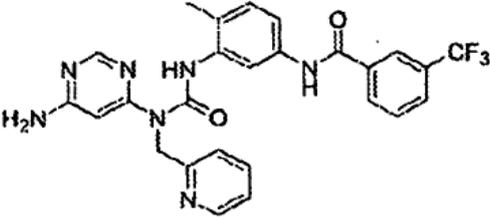
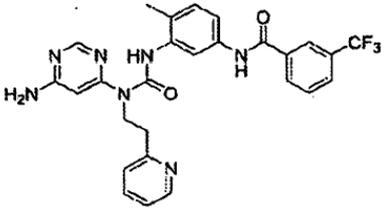
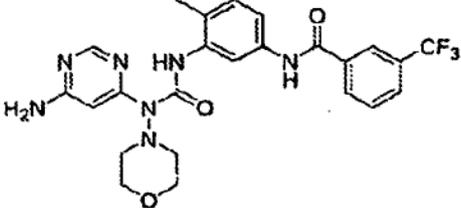
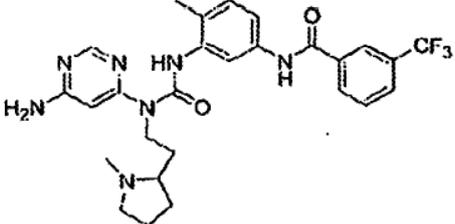
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos
28		ESIMS m/z 564.20 ($M^+ + 1$).
29		ESIMS m/z 578.20 ($M^+ + 1$).
30		ESIMS m/z 633.30 ($M^+ + 1$).
31		ESIMS m/z 620.30 ($M^+ + 1$).
32		ESIMS m/z 670.30 ($M^+ + 1$).

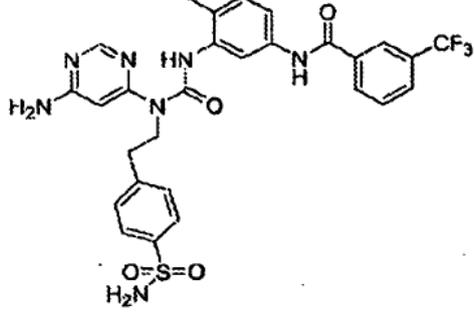
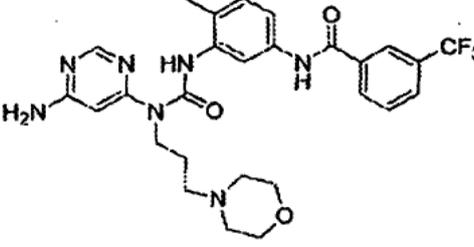
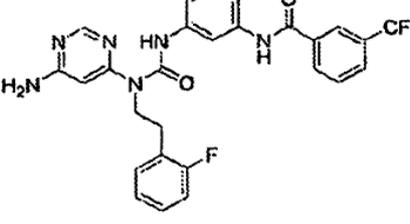
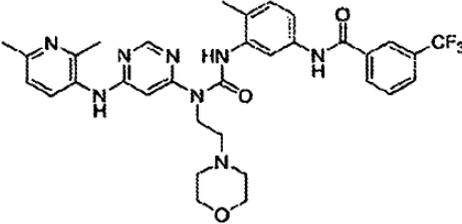
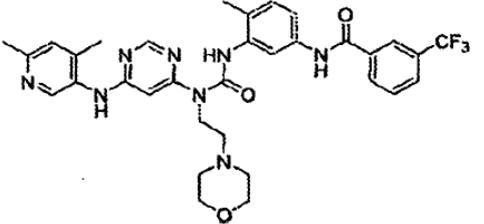
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos
33		ESIMS m/z 499.2 ($M^+ + 1$).
34		ESIMS m/z 515.2 ($M^+ + 1$).
35		ESIMS m/z 528.3 ($M^+ + 1$).
36		ESIMS m/z 537.2 ($M^+ + 1$).
37		ESIMS m/z 503.2 ($M^+ + 1$).

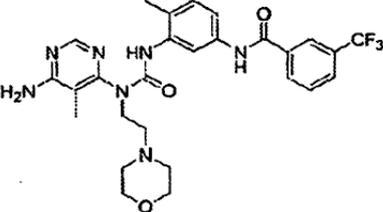
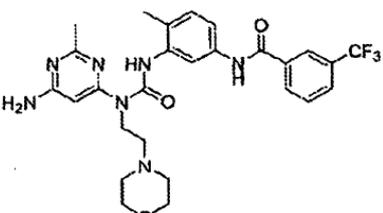
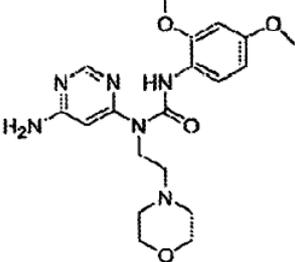
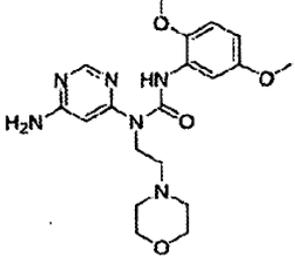
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos
38		ESIMS m/z 522.2 ($M^+ + 1$).
39		ESIMS m/z 536.2 ($M^+ + 1$).
40		ESIMS m/z 516.2 ($M^+ + 1$).
41		ESIMS m/z 542.30 ($M^+ + 1$).

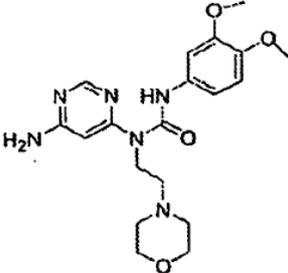
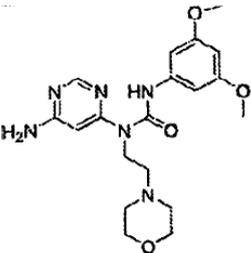
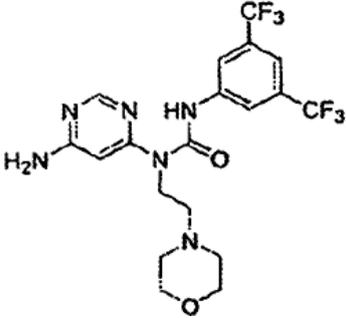
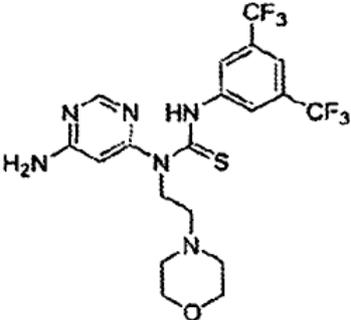
(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos
42		ESIMS m/z 614.30 ($M^+ + 1$).
43		ESIMS m/z 558.30 ($M^+ + 1$).
44		ESIMS m/z 553.30 ($M^+ + 1$).
45		ESIMS m/z 649.30 ($M^+ + 1$).
46		ESIMS m/z 649.30 ($M^+ + 1$).

(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos
47		ESIMS m/z 558.30 ($M^+ + 1$).
48		ESIMS m/z 558.30 ($M^+ + 1$).
49		ESIMS m/z 403.30 ($M^+ + 1$).
50		ESIMS m/z 403.30 ($M^+ + 1$).

(continuación)

Compuesto número	Estructura	Datos físicos
51		ESIMS m/z 403.30 ($M^+ + 1$).
52		ESIMS m/z 403.30 ($M^+ + 1$).
53		ESIMS m/z 495.3 ($M^+ + 1$).
54		ESIMS m/z 479.30 ($M^+ + 1$).

1. Ensayos

Los compuestos de los Ejemplos 208 a 216 se prueban para medir su capacidad de inhibir selectivamente la proliferación celular de células 32D que expresan BCR-ABL (32D-p210) en comparación con células 32D originales. Los compuestos que inhiben selectivamente la proliferación de estas células transformadas BCR-ABL se prueban en cuanto a la actividad antiproliferativa sobre células Ba/F3 que expresan las formas silvestres o mutantes de Bcr-abl. Además, los compuestos se prueban para medir su capacidad para inhibir las quinasas FGFR35 (en un ensayo enzimático y celular), FLT3, PDGFR β , trkB, c-SRC, BMX, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK2 α y SAPK2 β .

10 Inhibición de la proliferación dependiente de Bcr-Abl celular (método de alto rendimiento)

La línea celular murina usada es la línea celular progenitora hemopoyética 32D transformada con BCR-ABL ADNc (32Dp210). Estas células se mantienen en RPMI/suero de ternera fetal al 10% (RPMI/FCS) suplementado con 50 μ g/ml de penicilina, 50 μ g/ml de estreptomina y L-glutamina 200 mM. Las células 32D no transformadas se mantienen de la misma forma con la adición de 15% de medio WEHI acondicionado como fuente de IL-3. 50 μ l de una suspensión de células 32D o 32D-p210 se siembran en microplacas Greiner de 384 pozos (negra) a una densidad de 5000 células por pozo. Se agregan 50 μ l de compuesto de prueba (1 mM en soluciones madre en DMSO) a cada pozo (se incluye ST1571 como control positivo). Las células se incuban durante 72 horas a 37°C, CO₂ al 5%, 10 μ l de una solución de Alamar Blue al 60% (diagnóstica de Tek) que se agrega a cada pozo y las células se incuban durante 24 horas adicionales. La intensidad de la fluorescencia (excitación a 530 nm, emisión a 580 nm) se cuantifica utilizando el sistema Acquest™ (Molecular Devices).

La inhibición de la proliferación dependiente de Bcr-Abl celular.

Células 32D-p210 se siembran en placas de TC de 96 pozos a una densidad de 15.000 células por pozo. Se agregan 50 μ l de diluciones seriadas dos veces del compuesto de prueba (C_{max} es 40 μ M) a cada pozo (se incluye STI-571 como control positivo). Después de incubar las células durante 48 horas a 37°C, CO₂ al 5%, se agregan 15 μ l de MTT (Promega) a cada pozo y las células se incuban durante 5 horas adicionales. La densidad óptica a 570 nm se cuantifica espectrofotométricamente y los valores de IC₃₀, la concentración del compuesto requerida para 50% de inhibición se determina a partir de una curva de respuesta a dosis.

Efecto sobre la distribución del ciclo celular

Se siembran células 32D y 32D-p210 en placas TC de 6 pozos a 2.5x10⁶ células por pozo en 5 ml de medio y se agrega compuesto de prueba a 1 o 10 μ M (se incluye STI-571 como control). Las células se incuban entonces de 24 a 48 horas a 37°C, CO₂ al 5%. Se lavan 2 ml de suspensión celular con PBS, se fijan en EtOH a 70% durante 1 hora y se tratan con PBS/EDTA/ARNasa durante 30 minutos. Se agrega yoduro de propidio (Cf= 10 μ g/ml) y se cuantifica la intensidad de la fluorescencia mediante citometría de flujo en el sistema FACScalibur™ (BD Biosciences). Los compuestos de prueba de la presente invención demostraron un efecto apoptótico sobre las células 32D-p210, pero no inducen apoptosis en las células originarias 32D.

Efecto sobre la autofosforilación por Bcr-Abl celular

La autofosforilación de BCR-Ab1 es cuantificada con ELISA de captura utilizando un anticuerpo de captura específico c-abl y un anticuerpo antifosfotirosina. Se siembran en placa células 32D-p210 en placas de 96 pozos TC a 2x10⁵ células por pozo en 50 μ l de medio. Se agregan 50 μ l de dos diluciones seriadas dos veces de compuestos de prueba (C_{max} es 10 μ M) a cada pozo (se incluye STI-571 como control positivo). Las células se incuban durante 90 minutos a 37°C, CO₂ al 5%. Las células se tratan entonces durante 1 hora sobre hielo con 150 μ l de regulador de lisis (50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl, 5 mM EDTA, 1 mM EGTA y 1% NP-40) que contienen proteasa e inhibidores de fosfatasa. Se agregan 50 μ l de lisado celular a las optiplacas de 96 pozos recubiertas previamente con el anticuerpo específico anti-Abl y se bloquea. Las placas se incuban durante 4 horas a 4°C. Después de lavar con TBS-Tween 20 como regulador, se agregan 50 μ l de anticuerpo antifosfotirosina conjugado con fosfatasa alcalina y la placa se incuba adicionalmente durante la noche a 4°C. Después de lavar con regulador TBS-Tween 20, se agregan 90 μ l de un sustrato luminiscente y la luminiscencia se cuantifica utilizando el sistema Acquest™ (Molecular Devices). Los compuestos de prueba de la invención que inhiben la proliferación de las células que expresan BCR-ABL, inhiben la autofosforilación celular por Bcr-Abl en una forma que depende de la dosis.

50 Efecto sobre la proliferación de células expresadas

Los compuestos de la invención se prueban en cuanto a su efecto antiproliferación sobre células que expresan en Ba/F3 bien sea de tipo silvestre o formas mutantes de BCR-ABL (G250E, E255V, T315I, F317L, M351T) que

confiere resistencia o sensibilidad disminuida a ST1571. Los efectos antiproliferativos de estos compuestos sobre las células que expresan el BCR-ABI mutante y sobre las células no transformadas se comprobó a 10, 3.3, 1.1 y 0.37 μM como se describe anteriormente (en medios que carecían de IL3). Los valores IC_{30} de los compuestos que carecían de toxicidad en las células no transformadas se determinaron a partir de las curvas de respuesta a dosis obtenidas como se describió más arriba.

FGFR35 (prueba enzimática)

La prueba de actividad de quinasa con FGFR35 purificado (Upstate) se lleva a cabo en un volumen final de 10 μl que contiene 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de enzima en regulador de quinasa (30 mM Tris-HCl pH7.5, 15 mM MgCl_2 , 4.5 mM MnCl_2 , 15 mM Na_3VO_4 y 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ BSA), y sustratos (5 mg/mL biotin-poly-EY(Glu, Tyr) (CIS-US, Inc.) y 3 μM ATP). Se hacen dos soluciones: la primera solución de 5 μl contiene la enzima FGFR35 en regulador de quinasa se dispensó primero en una ProxiPlate 384® (Perkin-Elmer), de formato 384 seguida por la adición de 50 nL de los compuestos disueltos en DMSO, luego 5 μl de la segunda solución contienen el sustrato (poli-EY) y ATP en regulador de quinasa que se agregó a cada pozo. Las reacciones se incuban a temperatura ambiente durante una hora, se detienen mediante la adición de 10 μl de mezcla de detección HTRF, que contiene Tris-HCl 30 mM pH 7.5, KF 0.5 M, ETDA 50 mM, BSA 0.2 mg/ml, estreptavidina-XL665 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (CIS-US, Inc.) y 150 ng/mL de anticuerpo antifosfotirosina conjugado con criptato (CIS USA, Inc.). Una hora después de incubación a temperatura ambiente para permitir la interacción estreptavidina-biotina, se leen las señales fluorescentes resueltas en el tiempo sobre un Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Se calculan los valores IC_{30} por análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto a 12 concentraciones (dilución 1:3 desde 50 μM hasta 0.28 nM). En esta prueba, los compuestos de la invención tienen un IC_{50} en el rango de 10 μM a 2 μM .

FGFR35 (Ensayo celular)

Los compuestos de la invención se prueban en cuanto a su capacidad para inhibir la proliferación de células Ba/F3 TEL-FGFR35 transformadas, la cual depende de la actividad de la quinasa celular FGFR35. Las Ba/F3-TEL-FGFR35 se cultivan hasta 800.000 células/ml en suspensión, con RPMI 1640 suplementado con 10% de suero bovino fetal como medio de cultivo. Las células se dispensan en placas de formato de 384 pozos a 5000 células/pozos en 50 μl de medio de cultivo. Los compuestos de la invención se disuelven y diluyen en dimetilsulfóxido (DMSO). Se hacen diluciones seriales 1:03 de doce puntos en DMSO para crear gradientes de concentración que varían típicamente desde 10 mM hasta 0.05 μM . Se agregan células con 50 nL de compuestos diluidos y se incuban durante 48 horas en un incubador de cultivo celular, AlamarBlue® (TREK Diagnostic Systems), el cual puede ser utilizado para monitorizar el ambiente reductor causado por las células proliferantes, y agregarse a las células a una concentración final de 10%. Después de cuatro horas adicionales de incubación en un incubador de cultivo celular a 37°C, se cuantifican las señales de fluorescencia del AlamarBlue® reducido (excitación a 530 nm, emisión a 580 nm) sobre un Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Los valores de IC_{50} se calculan por análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto a 12 concentraciones.

Prueba de enlazamiento de Upstate KinaseProfileTA^M con filtro radio-enzimático

Los compuestos de la invención se establecen en cuanto a su capacidad para inhibir miembros individuales de un grupo de quinasas (una lista de quinasas parcial, no limitante que incluye; Abl, H3CR-Abl, BMX, FGFR35, Lck, JNK1, JNK2, CSK, RAF, MKK6 y P38). Los compuestos se prueban en duplicados a una concentración final de 10 μM siguiendo este protocolo genérico. Nótese que la composición del regulador de quinasa y los sustratos varía para las diferentes quinasas incluidas en el panel "Upstate Kinase-ProfileTA^M". Los compuestos se prueban en duplicados a una concentración final de 10 μM siguiendo este protocolo genérico. Se mezclan regulador de quinasa (2.5 μl , 10x que contiene MnCl_3 cuando se requiere), quinasa activa (0.001-0.01 unidades, 2.5 μl) péptido específico o poli (Glu4-Tyr) (5-500 μM o 01 mg/ml) en regulador de quinasa y regulador de quinasa (50 μM , 5 μl) en un eppendorf sobre hielo. Se agregan Mg/ATP mix (10 μL ; 67.5 (o 33.75) mM MgCl_2 , 450 (o 225) μM ATP y 1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$ [γ -³²P]-ATP (3000Ci/mmol) y la reacción se incuba a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción se siembra (20 μl) sobre un P81 de 2cm x 2cm (fosfocelulosa, para sustratos peptídicos cargados positivamente) o Whatman N° 1 (para sustrato peptídico poli (Glu4-Tyr)) Los cuadrados de prueba se lavan cuatro veces, durante 5 minutos cada uno, con ácido fosfórico al 0.75% y se lavan una vez con acetona durante 5 minutos. Los cuadrados de prueba se transfieren a un vial de centelleo, se agregan 5 ml de cóctel de centelleo y la incorporación de ³²P (cpm) al sustrato peptídico se cuantifica con un contador de centelleo Beckman. El porcentaje de inhibición se calcula para cada reacción.

El N-(3-{3-[6-(3-Acetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-metil-ureido}-4-metil-fenil) -3-trifluorometil-benzamida (Ejemplo 211) tiene un IC_{50} de <0.5 nM, 38 nM, 44 nM, 41 nM.

<0.5 nM y <0.5 nM para tipo silvestre, G250E, E255V, T3151, F317L y M351T Bcr-abl, respectivamente;

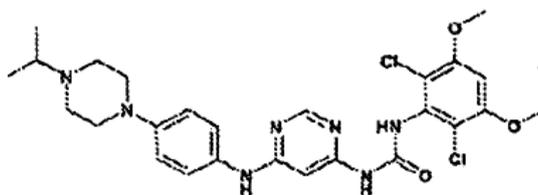
b). N-{3-[3-(6-Amino-pirimidin-4-il) -3-(2-morfolin-4-il-etil) -ureido]-4-metilfenil}-3-trifluorometil-benzamida (Ejemplo 214) tiene un IC50 de 65nM y 49nM para la enzima FGFR35 y las pruebas celulares, respectivamente, y 14.9nM y 0.4nM para tipo silvestre Bcr-abl y PDGFR β , respectivamente,

5 c). N-(3-[3-(6-Amino-pirimidin-4-il) -3-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il) -propil] -ureido]-4-metil-fenil) -3-trifluorometilbenzamida (Ejemplo 215) tiene un IC50 de 16nM y 15nM, para la enzima FGFR35 y pruebas celulares, respectivamente, y 10nM, y 2nM para tipo silvestre Bcr-ably PDGFR β , respectivamente;

10 d). N-(3-[3-(6-Amino-pirimidin-4-il) -3-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il) -propil] -ureido]-4-metil-fenil) -3-trifluorometilbenzamida (Ejemplo 215), a una concentración de 10 μ M. inhibe las siguientes quinasas con el porcentaje mostrado entre paréntesis (por ejemplo, 100% significa inhibición completa, 0% indica que no hay inhibición): Abl (99%) tipo silvestre, c-RAF (99%), CSK (97%), c-SRC (100%), FGFR35 (99%), JNK2 α 2 (93%), Ick (100%), MKK6 (88%), pa70S6K (81%),ROS(95%), SAPK2 α (99%), SAPK2 β (99%), Tie2 (100%) y TrkB (99%).

Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritas aquí son para propósitos ilustrativos únicamente y que diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos se sugerirán a personas experimentadas en la técnica y estarán incluidos dentro del espíritu y propósito de esta solicitud.

15 **Ejemplo 217:** 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-[6-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea



20 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 160 pero usando N-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il) -fenil] - pirimidina-4,6-diamina (385 mg, 1.23 mmol, 1 eq.), y agitando la mezcla de reacción durante 0.5h a 70°C. El compuesto del título: ESI-MS: 560.0 / 562.0 [MH]⁺; t_R= 3.17 min (pureza: 98%, gradiente J); TLC: TA = 0.31 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 95:5).

A. N-[4-(4-Isopropil-piperazin-1-il) -fenil-pirimidina-4,6-diamina

25 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144A pero usando 4-(4-isopropilpiperazin-1-il) -fenilamina (400 mg, 1.83 mmol, 1 eq.), 6-cloro-pirimidin-4-il) -amina (1.3 eq.), y agitando la mezcla de reacción a 150°C durante 18h. La purificación del producto crudo por trituración en dietil éter produce el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESIMS: 313.2 [MH]⁺; t_R= 1.00 min (gradiente J).

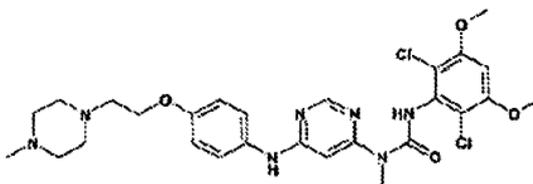
B. 4-(4-Isopropilpiperazin-1-il) -anilina

30 Una suspensión de 1-isopropil-4-(4-nitro-fenil) -piperazina (5.18 g, 20.80 mmol) y Paladio (5%) sobre carbono (0.5 g) en MeOH (100 mL) se agita durante 2.7 h a TA, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un paño de celite y se concentra para producir el compuesto del título en forma de un sólido violeta: ESI-MS: 220.1 [MH]⁺; t_R= 0.95 min (gradiente J).

C. 1-Isopropil-4-(4-nitro-fenil) -piperazina

35 Una mezcla de 1-bromo-4-nitrobenceno (6 g, 29.7 mmol) y 1-etilpiperazina (7.6 ml, 59.4 mmol, 2 eq.) se calienta a 80°C durante 15h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se somete a concentración. La purificación del residuo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH, 95:5) produce 5.18 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo: ESI-MS: 250.1 [MH]⁺; t_R = 2.57 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: TA = 0.16 (DCM/MeOH, 95:5).

Ejemplo 218: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-1-(6-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il) -etoxi]-fenilamino}-pirimidin-4-il) -urea

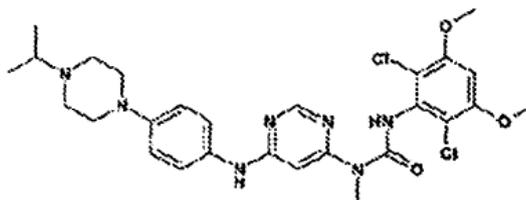


- 5 El compuesto del título se prepara como en el Ejemplo 144, pero utilizando N-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il) -etoxi]-fenil}-pirimidina-4,6-diamina (227 mg, 1.23 mmol, 1 eq.), y agitando la mezcla de reacción durante 18 horas a 70°C. La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1% NH₃^{aq}, 95:5) produce el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 589.9 /591.9 [MH]⁺; t_R = 3.11 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.12 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq} 95:5).

A. N-Metil-N'-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il) -etoxi]-fenil}-pirimidina-4,6-diamina

- 10 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 180A pero usando 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il) -etoxi]-fenilamina (500 mg, 2.13 mmol, 1 eq.), (6-cloro-pirimidin-4-il) -etil-amina y agitando la mezcla de reacción a 150°C durante 20h. La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1) seguida por trituración en dietil éter produce 250 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 343.2 [MH]⁺; t_R = 1.00 min (gradiente J); TLC: R_f = 0.23 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

- 15 **Ejemplo 219:** 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-{6-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-1-metil-urea

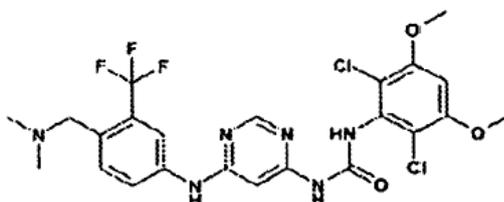


- 20 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero utilizando N-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il) -fenil] -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina (1.71 g, 5.25 mmol, 1 eq.) y llevando a cabo la mezcla de reacción durante 45 minutos a reflujo. La purificación del producto crudo por trituración en MeOH seguida por cromatografía de columna en sílica gel (DCM / MeOH + 1% NH₃^{aq} 97:3) produce el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 573.9/575.9 [MH]⁺; t_R = 3.65 min (pureza: 100%; gradiente J); TLC: TA = 0.10 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 97:3).

A. N-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il) -fenil] -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

- 25 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144A pero usando 4-(4-isopropilpiperazin-1-il) -anilina (Ejemplo 217B) (2,6 g, 11.9 mmol). La purificación del residuo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH, 93:7) produce 1.71 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 327.2 [MH]⁺; t_R = 1.30 min (gradiente J); TLC: TA = 0.26 (DCM/MeOH, 93:7).

- 30 **Ejemplo 220:** 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-[6-(4-dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea

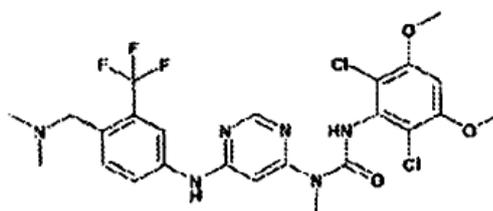


5 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144, pero utilizando N-(4-dimetilaminometil-3-trifluorometilfenil) -pirimidina-4,6-diamina (250 mg, 0.80 mmol, 1 eq.), 2 equivalentes de isocianato, y llevando la mezcla de reacción durante 30 minutos a reflujo. La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 95:5) produce el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 558.9 / 560.9 [MH]⁺; t_R = 3.69 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.21 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 95:5).

A. N-(4-Dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenil) -pirimidina-4,6-diamina

10 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144A pero usando 4-dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenilamina (300 mg, 1.46 mmol) y 6-cloro-pirimidin-4-il) -amina (1.3 eq.). La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH, 93:7) produce el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 312.1 [MH]⁺; TLC: TA = 0.16 (DCM/MeOH, 93:7).

Ejemplo 221: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-[6-(4-dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea

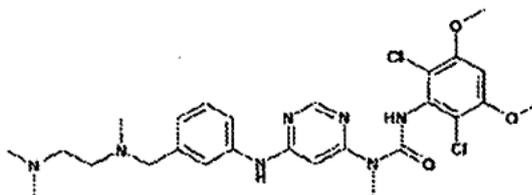


15 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero usando N-(4-dimetilaminometil-3-trifluorometilfenil-N'-metil-pirimidina-4,6-diamina (200 mg, 0.62 mmol, 1 eq.), y sometiendo la mezcla de reacción a reflujo durante 1h. La purificación del producto crudo por trituración en MeOH seguida por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 95:5) produce el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 572.8 / 574.8 [MH]⁺; t_R = 4.14 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: TA = 0.24 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 95:5).

A. N-(4-Dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenil) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

20 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144A pero usando 4-dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenilamina (300 mg, 1.46 mmol) y 1.3 eq. de 6-cloro-pirimidin-4-il) -metil-amina. La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH, 93:7) produce el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 326.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.27 (DCM/MeOH, 93:7).

25 **Ejemplo 222:** 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-[6-(3-((2-dimetilamino-etil) -metil-amino)-metil)-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea



30 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero usando N-(3-((2-dimetilamino-etil) -metil-amino)-metil)-fenil) -pirimidina-4,6-diamina (250 mg, 0.80 mmol, 1 eq.), 1.5 eq. de isocianato, y llevando al mezcla de reacción a reflujo durante 6 horas. La purificación del producto crudo por MPLC (por sílica gel) (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 95:5) seguida por trituración en dietil éter produce el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 561.9 / 563.9 [MH]⁺; t_R = 3.24 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: TA = 0.10 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

A. N-(3-((2-Dimetilamino-etil) -metil-amino)-metil)-fenil) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

35 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144A pero usando N-(3-amino-bencil) -N,N',N'-trimetiletano-1,2-diamina (500 mg, 2.41 mmol), 1.1 eq. de 6-cloro-pirimidin-4-il) -metil-amina, y agitando la mezcla

de reacción durante 17.5h. La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 95:

5) produce el compuesto del título en forma de un sólido beige: ESI-MS: 315.2 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.05 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

5 B. N-(3-Amino-bencil) -N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina

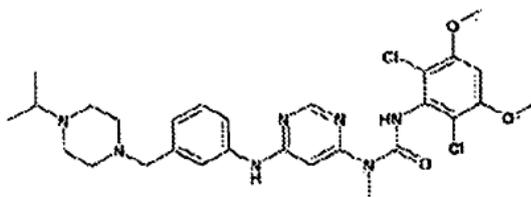
Una suspensión de N,N',N'-trimetil-N'-(3-nitro-bencil) -etano-1,2-diamina (4.5 g. 18.96 mmol) y Níquel Raney (1.2 g) en MeOH (100 mL) se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un paño de celite y se concentra para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo; ESI-MS: 208.2.

10 C. N,N',N'-Trimetil-N'-(3-nitro-bencil) -etano-1,2-diamina

Una mezcla de cloruro de 3-nitrobenilo (4.5 g, 26.23 mmol), N,N,N-trimetilendiamina (4.1 ml, 31.47 mmol, 1.2 eq.), carbonato de potasio (7.3 g, 52.46, 2 eq.), y acetona (90 ml) se agita durante 19 horas a 80°C. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se filtra y concentra. La purificación de producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1) produce el compuesto del título en forma de un aceite marrón: ESI-MS: 238.1 [MH]⁺; t_R = 1.10 min (gradiente J); TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

15

Ejemplo 223: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-{6-[3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-1-metil-urea



20 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero usando M-[3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil) -fenil] -N'-metil-pirimidina-4,8-diamina (250 mg, 0,73 mmol, 1 eq.), La purificación del producto crudo por MPLC (sílica gel) (DCM/MeOH + 1 % NH₃ eq. 95:5) seguida por trituración en dietil éter produce el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESIMS: 587.9/589.9 [MH]⁺; t_R = 3.35 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: TA = 0.17 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

A. N-[3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil) -fenil] -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

25 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 143A pero usando 3-(4-isopropil-piperzin-1-ilmetil) -fenilamina (500 mg, 2,14 mmol, 1 eq.) y agitando la mezcla de reacción durante 17.5h a 150°C. La purificación del producto crudo por MPLC (sílica gel) (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 95:5) produce el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro: TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

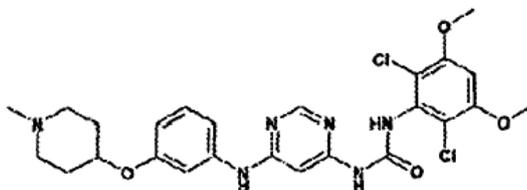
B. 3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamina

30 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149B: ESI-MS: 234.1 [MH]⁺; t_R = 0.95 min (gradiente J).

C. 1-Isopropil-4-(3-nitro-bencil) -piperazina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 222C: ESI-MS: 264.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.35 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{aq}, 9:1).

Ejemplo 224: 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 160 pero usando N-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil] - pirimidina-4,6-diamina (205 mg, 0.69 mmol, 1 eq.). La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 95:5) seguida por trituración en MeOH produce el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS: 546.9 / 548.9 [MM]⁺; t_R= 3.14 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.13 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 95:5).

A. N-[3-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-fenil] - pirimidina-4,6-diamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 160A pero usando 3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina (500 mg, 2.43 mmol, 1 eq.) y agitando la mezcla de reacción durante 20h a 100°C. La trituración del producto crudo en EE produce el compuesto del título en forma de un sólido rojo: ESI-MS: 300.2 [MH]⁺; t_R= 0.85 min (gradiente J).

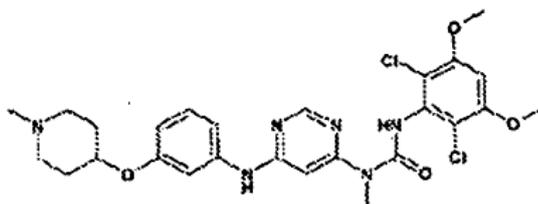
B. 3-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 217B: ESI-MS: 207,1 [MH]⁺.

C. 1-Metil-4-(3-nitro-fenoxi)-piperidina

Una mezcla de 4-fluoro-nitrobenzoceno (10 g, 71.0 mmol), 4-hidroxi-1-metil-piperidina (16.6 ml, 141.8 mmol, 2 eq.), bromuro de tetrabutilamonio (4.6 g, 14.2 mmol, 0.2 eq.), tolueno (50 ml) y una solución acuosa al 25% de hidróxido de potasio (50 ml) se agitan durante 15 horas a 60°C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte sobre hielo/agua. La suspensión resultante se filtra y el filtrado se extrae con EE. La fase orgánica se lava con HCl 0.5 N, salmuera, luego se seca (sulfato de sodio), se filtra y concentra para producir 6 g del compuesto del título. La capa acuosa se neutraliza mediante la adición de bicarbonato de sodio y se extrae con EE. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca (sulfato de sodio), se filtra, y se concentra para producir 10 g adicionales del compuesto del título: ESI-MS: 237.0 [MH]⁺; t_R= 2.61 min (pureza: 90%, gradiente J)

Ejemplo 225: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-(6-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il) -urea

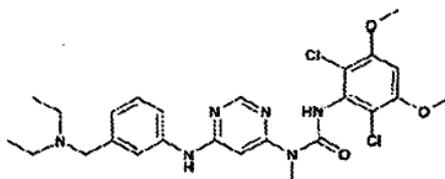


El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero usando N-metil-N'-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil] - pirimidina-4,6-diamina (130 mg, 0.41 mmol, 1 eq.). La purificación del producto crudo por cromatografía de columna en sílica gel (DCM/MeOH + 1 % NH₃ eq, 95:5) seguida por trituración en MeOH produce el compuesto del título en forma de un sólido blanco: ESI-MS; 561.0 / 563.0 [MH]⁺; t_R = 3.66 min (pureza: 97%, gradiente J).

A. N-Metil-N'-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil] - pirimidina-4,6-diamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 160A pero usando 3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina (Ejemplo 224B). El compuesto del título en forma de un sólido rojo: ESI-MS: 314.2 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.16 (DCM/MeOH + 1 % NH₃ eq, 9:1).

Ejemplo 226: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-[6-(3-dietilaminometil-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea



5 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero usando N-(3-dietilaminometil-fenil) -N'-metilpirimidina-4,6-diamina (128 mg, 0.45 mmol, 1 eq.). El compuesto del título: ESI-MS: 533.0 / 535.0 [MH]⁺; t_R= 3.94 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.37 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 92:8).

A. N-(3-Dietilaminometil-fenil) -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144A pero usando 3-dietilaminometil-fenilamina. El compuesto del título: ESI-MS: 286.1 [MH]⁺; TLC: TA = 0.05 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 9:1).

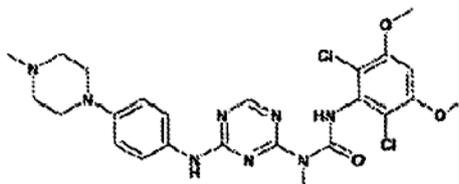
B. 3-Dietilaminometil-fenilamina

10 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149B pero usando dietil-(3-nitrobencil) -amina. El compuesto del título contiene 30% de 3-metil-anilina y se usa como material impuro crudo.

C. Dietil-(3-nitrobencil) -amina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149C pero usando dietilamina. El compuesto del título: t_R= 1.83 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.38 (DCM/MeOH, 9:1).

15 **Ejemplo 227:** 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-1-[4-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]-[1,3,5] triazin-2-il]-urea



20 A una solución de 2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-anilina (124 mg, 0.56 mmol; Preparación 2) en 2 ml de dioxano bajo una atmósfera de nitrógeno, se agrega fosgeno (0.52 ml 20% en tolueno, 0.98 mmol). La mezcla se agita durante 70 minutos a 100°C, se enfría a temperatura ambiente y se concentra in vacuo, produciendo 2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilisocianato.

25 El sólido resultante se añade porción a porción a una solución en ebullición de N-metil-N'-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -[1,3,5] triazina-2,4-diamina (141 mg, 0.47 mmol) en 8 ml de tolueno durante 20 minutos. Después de 3 horas, se agregan otros 2 equivalentes de 2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilisocianato y se continúa la agitación para un total de 5 horas. Luego la mezcla de reacción se diluye con DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se separa y se extrae dos veces con DCM. Las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. La cromatografía de columna (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃^{eq} 97:3:0.2) da el compuesto del título: ESI-MS: 547 / 549 [MH]⁺; t_R= 3.5 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.40 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 95:5).

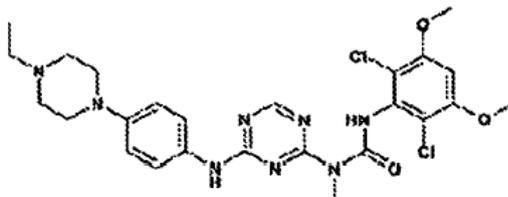
30 A. N-Metil-N'-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -[1,3,5]triazina-2,4-diamina

35 A una solución de (4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il) -metil-amina (290 mg, 2.00 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il) -anilina (570 mg, 3.0 mmol) en EtOH (20 ml) y N-etil-diisopropil amina (530 ml, 3.1 mmol) se calienta a 80°C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se disuelve en EE y agua. La fase acuosa separada se extrae dos veces con EE, la capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra. La cromatografía de columna (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃^{eq} 95:5:0.2) da el compuesto del título: TLC: TA= 0,07 (DCM / MeOH NH₃^{eq} + 1% 95:5.).

B. (4-Cloro-[1,3,5]triazin-2-il) -metil-amina

5 A una solución enfriada con hielo de 2,4-diclor-[1,3,5]triazina (2,25 g, 15 mmol; WO 2004 /072063, Expl. 9) en 20 ml de THF, se agrega MeNH₂ (15 ml de solución 2M en THF). Después de 1 hora la mezcla se diluye con 15 ml de agua y se concentra parcialmente in vacuo. El compuesto del título precipitado puede filtrarse, lavarse con hielo-agua y secarse: ESI-MS: [143 MH].

Ejemplo 228: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-1-{4-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenilamino]-[1,3,5] triazin-2-il}-urea



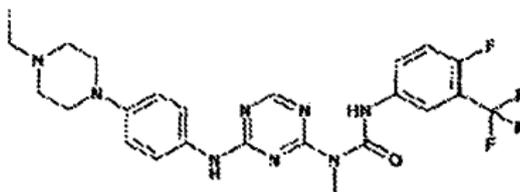
10 A una solución de 2,5-dicloro-3,5-dimetoxi-anilín (133 mg, 0,60 mmol, Preparación 2) en 2 ml de dioxano bajo una atmósfera de nitrógeno, se agrega fosgeno (0.54 ml de 20% en tolueno, 1.0 mmol). La mezcla se agita durante 60 minutos a 100°C, se enfría a temperatura ambiente y se concentra in vacuo, produciendo 2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilisocianato.

15 El sólido resultante se añade porción por porción a una solución en ebullición de N-metil-N'-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenil] -[1,3,5] triazina-2,4-diamina (156 mg, 0,50 mmol) en 7 ml de tolueno durante 15 minutos. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se diluye con DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se separa y se extrae dos veces con DCM. Las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. La cromatografía de columna (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0.2) da el compuesto del título: ESI-MS: 561 / 563 [MH]⁺, t_R = 3.6 min (gradiente J); TLC: R_f = 0,4 (DCM / MeOH + 1% de NH₃^{aq}, 95:5).

A. N-Metil-N'-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenil] -[1,3,5]triazina-2,4-diamina

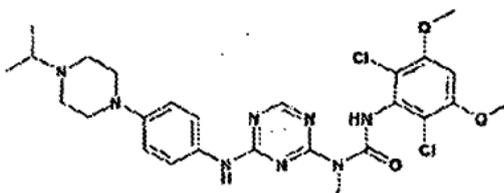
20 Una mezcla de (4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il) -metil-amina (290 mg, 2.00 mmol), NaI (28 mg) y 4-(4-etilpiperazin-1-il) -anilina (410 mg, 2.0 mmol) en EtOH (20 ml) y N-etil-diisopropil amina (350 mg, 2.0 mmol) se calienta a 80°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se concentra parcialmente in vacuo y se diluye con hexano a 0°C. El precipitado se filtra, se lava con Et₂O y se redisuelve en EE y agua. La fase acuosa separada se extrae dos veces con EE, la capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra, produciendo el compuesto del título: ESI-MS: 314 [MH]⁺; TLC: R_f = 0,10 (DCM/MeOH 9:1).

Ejemplo 229: 3-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil) -1-metil-1-{4-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenilamino]-[1,3,5]triazin-2-il}-urea



30 A una solución de N-metil-N'-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenil] -[1,3,5]triazina-2,4-diamina (24 mg, 0.077 mmol) en 1.5 ml de THF y 2.5 ml de tolueno, se agrega 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilisocianato (25 mg, 0.17 mmol) y la mezcla se agita durante 5 horas a 100°C. La manipulación análoga a lo descrito en el Ejemplo 171 da el compuesto del título: ESI-MS: 519 [MH]⁺; t_R = 4.3 min (pureza: 100%, gradiente J); TLC: R_f = 0.43 (DCM/MeOH 9:1).

Ejemplo 230: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-1-{4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il) -fenilamino]-[1,3,5]triazin-2-il}-urea

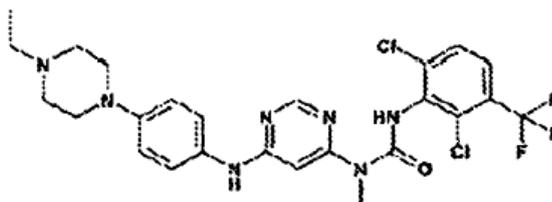


5 Según se describe en el Ejemplo 230, 2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-anilina (133 mg, 0.60 mmol; Preparación 2) y N-metil-N'-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il) -fenil] -[1,3,5]triazina-2,4-diamina (163 mg, 0.50 mmol) se convierten en el compuesto del título: ESI-MS, 575 / 577 [MH]⁺; t_R= 3.7 min (gradiente J); TLC: R_f = 0.32 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 95:5).

A. N-Metil-N'-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il) -fenil] -[1,3,5]triazina-2,4-diamina

10 Una mezcla de (4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il) -metil-amina (290 mg, 2.00 mmol), NaI (28 mg) y 4-(4-propilpiperazin-1-il)anilina (500 mg, 2.0 mmol) en EtOH (20 ml) y N-etil-diisopropil amina (350 ml, 2.0 mmol) se calienta a 80°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La manipulación como se describe en el Ejemplo 228A da el compuesto del título: ESI-MS: 328 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.14 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 231: 3-(2,6-Dicloro-3-trifluorometil-fenil) -1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-1-metil-urea



15 A una solución de 2,6-dicloro-3-trifluorometil-anilina (138 mg, 0.60 mmol) en 2 ml de dioxano bajo una atmósfera de nitrógeno, se agrega fosgeno (0.54 ml 20 % en tolueno, 1.0 mmol). La mezcla se agita durante 2 horas a 100°C, se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra in vacuo produciendo 2,6-dicloro-3-trifluorometil-fenilsocianato.

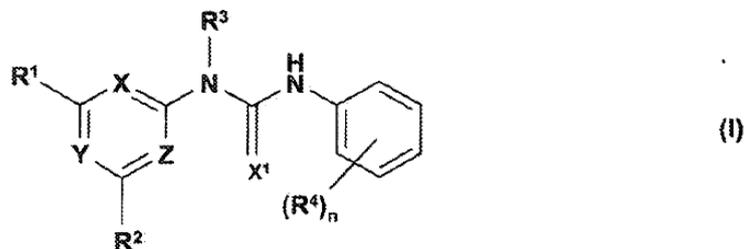
20 Este aceite se redisuelve en 2 ml de tolueno y se añade porción a porción a una solución en ebullición de N-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenil] -N'-metil-pirimidina-4,6-diamina (156 mg, 0,50 mmol; Ejemplos 145A) en 6 ml de tolueno durante 10 minutos. Después de 1.5 horas, se agregan otros 2 equivalentes de 2,6-dicloro-3-trifluorometil-fenilsocianato y la agitación continúa hasta un total de 2 horas. Luego la mezcla de reacción se diluye con DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se separa y extrae dos veces con DCM. Las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. La cromatografía de columna (SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH/NH₃^{eq} 95:5:0.5) da el compuesto del título: ESI-MS; 568/570 [MH]⁺; t_R= 4.1 min (gradiente J); TLC: R_f = 0.3 (DCM/MeOH + 1 % NH₃^{eq}, 95:5).

A. 2,6-Dicloro-3-trifluorometil-anilina

30 La hidrogenación de 2,4-dicloro-3-nitro-benzotrifluoruro (5.0 g, 19.2 mmol; ABCR, Karlsruhe/Alemania) en 100 ml de MeOH en presencia de 1 g de níquel Raney, filtración y concentración de filtrado da el compuesto del título: TLC: R_f= 0.67 (EE).

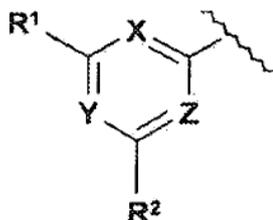
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):

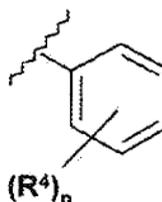


donde

5 los siguientes fragmentos denominados en lo sucesivo aquí como “anillo de la izquierda” y “anillo de la derecha”, respectivamente:

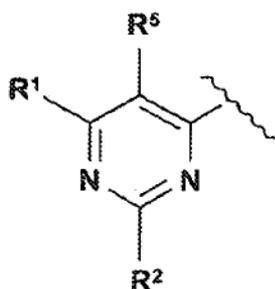


El anillo de mano izquierda



el anillo de mano derecha

donde X es C-R⁵, e Y y Z son ambos N, por lo cual el anillo de la izquierda tiene la estructura del Fragmento (A):



Fragmento (A)

10

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

X¹ es oxígeno.

15

donde R¹ es de la fórmula R²-NR^a- donde R^a es hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo o hidrocarbilo, donde hidrocarbilo tiene de 1 a 15 átomos de carbono, es interrumpido opcionalmente por un enlace -O- o -NH- y es no sustituido o es sustituido por hidroxilo, halo, amino o mono- o di-(C₁-C₄)alquilamino, alcanoilo que tiene 4 átomos en cadena, trifluorometilo, ciano, azo o nitro;

y R² se selecciona de

(i) alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono,

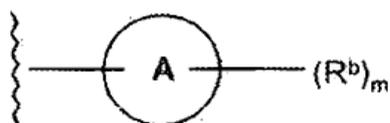
20

(ii) alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono sustituido por uno o más halógenos y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo inferior, aciloxi inferior, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro,

grupos hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo y ciano que están a su vez sustituidos opcionalmente en al menos un heteroátomo por uno o, cuando sea posible, más grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono,

(iii) un grupo de la fórmula

5 donde:



el anillo A representa un anillo carbocíclico o heterocíclico de 6 miembros;

m es 0, 1 o 2;

10 el o cada R^b se selecciona independientemente de -L²-NR^cR^d; -L²-RING donde RING es un anillo mono o bicíclico sustituido como se define más abajo; halógeno; hidroxilo; hidroxilo protegido; amino; amidino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; acilo que tiene 4 átomos en cadena; aciloxi que tiene 4 átomos en cadena; carboxi; sulfo; sulfamoilo; carbamoilo; ciano; azo; o nitro; y alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más halógenos y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo que tiene 4 átomos en cadena, aciloxi que tiene 4 átomos en cadena,

15 carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro; todos los cuales grupos hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo y ciano están a su vez opcionalmente sustituidos sobre al menos un heteroátomo por uno o, cuando sea posible, más grupos C₁-C₇ alifáticos,

20 donde L² es un enlace directo; un enlace seleccionado de -O-; -S-; -C(O)-; -OC(O)-; -NR^aC(O)-; -C(O)-NR^a-; -OC(O)-NR^a-; ciclopropilo y -NR^a-; o es un grupo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono opcionalmente interrumpido y/o terminado en un extremo sencillo o en ambos extremos por un dicho enlace;

25 y donde R^c y R^d son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, y alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, por un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo que tiene 4 átomos en cadena, aciloxi que tiene 4 átomos en cadena, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro, grupos hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo y ciano que están a su vez opcionalmente sustituidos sobre al menos un heteroátomo por uno o más grupos alifáticos C₁-C₇,

30 o R^c y R^d junto con su nitrógeno adjunto forman un anillo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente como se describe más adelante,

35 estando sustituidos dichos anillos opcionalmente sustituidos independientemente uno de otro por 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de halógeno; hidroxilo; hidroxilo protegido; amino; amidino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; acilo que tiene 4 átomos en cadena; aciloxi que tiene 4 átomos en cadena; carboxi; sulfo; sulfamoilo; carbamoilo; ciano; azo; nitro; C₁-C₇ alifático opcionalmente sustituido por uno o más halógenos y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo que tiene 4 átomos en cadena, aciloxi que tiene 4 átomos en cadena, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro; estando a su vez todos los anteriores grupos hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoilo y carbamoilo a su vez opcionalmente sustituidos sobre al menos un heteroátomo por uno o, cuando sea posible, más grupos C₁-C₇ alifáticos;

45 R² es H, halo, alquilo, alquilo interrumpido por un enlace -O- o -NH- y/o enlazado al anillo de la izquierda por un dicho enlace, trifluorometilo, hidroxilo, amino, mono- o dialquilamino; cualquier unidad estructural alquilo (interrumpida o no) que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono;

R³ es H, un alquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada o un alquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada sustituido por un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros;

R⁴ se selecciona de hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi, alquilo, trifluorometilo y halo, donde alquilo y la parte alquilo del alcoxi es una cadena recta o ramificada y tiene 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono;

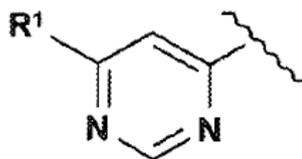
5 R⁵ es H, halo, alquilo, alquilo interrumpido por un enlace -O- o -NH- y/o enlazado al anillo de la izquierda por un dicho enlace, trifluorometilo, hidroxilo, amino, mono- o dialquilamino; cualquier unidad estructural alquilo (interrumpida o no) que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, o sales, hidratos, solvatos, ésteres, N-óxidos, derivados protegidos, estereoisómeros individuales y mezclas de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 donde R⁵ es H o halo.

10 3. El compuesto de la reivindicación 2 donde R⁵ es H.

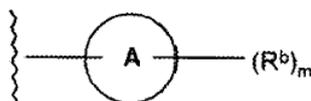
4. El compuesto de una reivindicación previa donde, independientemente de la identidad de R⁵, R² es una unidad estructural citada en relación con R⁵ en cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3.

5. El compuesto de la reivindicación 1 donde el anillo de la izquierda tiene la estructura del Fragmento (B):



15 Fragmento (B)

6. El compuesto de cualquier reivindicación precedente donde R² es de la fórmula



20 7. El compuesto de la reivindicación 6 que comprende al menos un R^b que es -L²-NR^cR^d o -L²-RING, donde L² es un enlace directo, lineal alquilo, anillo A adyacente terminado en alquilo lineal por un dicho enlace de la reivindicación 1, o es un dicho enlace.

8. El compuesto de la reivindicación 7 donde dicho enlace es -O-.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 donde ring A es fenilo, ciclohexenilo o ciclohexilo.

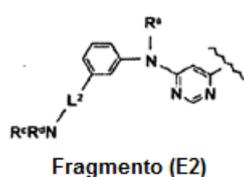
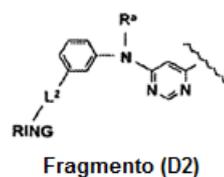
25 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 donde hay a un grupo R^b sencillo el cual se selecciona de -L²-NR^cR^d y -L²-RING y hay 0, 1 o 2 sustituyentes adicionales que se seleccionan de halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino y trifluorometilo, donde alquilo y la parte alquilo de alcoxi, tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde m es 1.

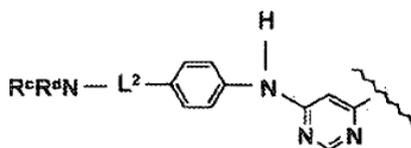
12. El compuesto de la reivindicación 11 donde el anillo A es fenilo o ciclohexilo y R^b se selecciona de -L²-NR^cR y -L²-RING.

13. El compuesto de la reivindicación 12 donde el sustituyente está en la posición 3 o en la posición 4 del anillo A.

30 14. El compuesto de la reivindicación 1 teniendo aquí el anillo de la izquierda una estructura correspondiente a los Fragmentos (D1), (D2), (E1) o (E2):



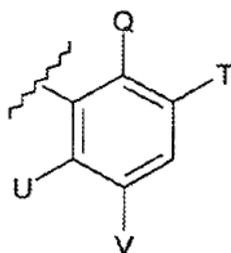
15. El compuesto de la reivindicación 14 donde R^a es H.
16. El compuesto de la reivindicación 14 o reivindicación 15 donde el anillo fenilo de dichos Fragmentos tiene 1, 2, 3 o 4 sustituyentes adicionales, seleccionados de halógeno, metilo, metoxi y trifluorometilo.
- 5 17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 donde RING es un heterociclo saturado que contiene un nitrógeno en el anillo.
18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 el cual contiene una unidad estructural NR^cR^d y donde R^c y R^d son iguales o diferentes y se seleccionan de alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.
- 10 19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 el cual contiene una unidad estructural NR^cR^d y donde R^c y R^d junto con el átomo adyacente forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido por 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de C_1 , C_2 , C_3 o C_4 alquilo de cadena recta o ramificada, halógeno y C_1 , C_2 , C_3 o C_4 alcoxi, donde alquilo y la parte alquilo de alcoxi son no sustituidos o sustituidos por halógeno.
- 15 20. El compuesto de la reivindicación 19 donde el heterociclo es saturado.
21. El compuesto de la reivindicación 20 donde $L^2NR^cR^d$ se selecciona de -Pip, -Morf, $-OCH_2Pip$, $-OCH_2Morf$, $-OCH_2CH_2Pip$, $-OCH_2CH_2Morf$, $-OCH_2CH_2CH_2Pip$, $-OCH_2CH_2CH_2Morf$, $-CH_2Pip$, $-CH_2Morf$, $-CH_2CH_2Pip$, $-CH_2CH_2Morf$, $-CH_2CH_2CH_2Pip$, $-CH_2CH_2CH_2Morf$, $-C(O)Pip$ y $-C(O)Morf$, donde "Pip" significa piperazina y "Morf" significa morfolina, piperazina que está opcionalmente sustituida en N por alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 de cadena recta o ramificada.
- 20 22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21 donde el anillo de la izquierda tiene la estructura del siguiente Fragmento (F):



Fragmento (F)

- 25 23. El compuesto de cualquier reivindicación precedente donde n es 1, 2, 3 o 4.
24. El compuesto de cualquier reivindicación precedente donde R^4 se selecciona de hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi, alquilo, trifluorometilo y halo, donde alquilo y la parte alquilo del alcoxi es una cadena recta o ramificada y tiene 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono.
25. El compuesto de la reivindicación 24 donde R^4 se selecciona de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo.

26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 donde el anillo de la derecha corresponde al Fragmento (G):



Fragmento (G)

5

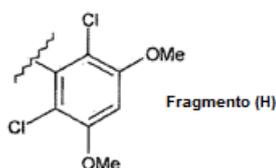
donde:

Q se selecciona de F y Cl;

U se selecciona de H, F, Cl, metilo, trifluorometilo y metoxi;

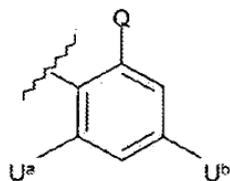
T y V son iguales o diferentes y se seleccionan de H, metilo, trifluorometilo y metoxi.

10 27. El compuesto de la reivindicación 26 donde el anillo de la derecha es el Fragmento (H):



Fragmento (H)

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 donde el anillo de la derecha corresponde al Fragmento (I):



Fragmento (I)

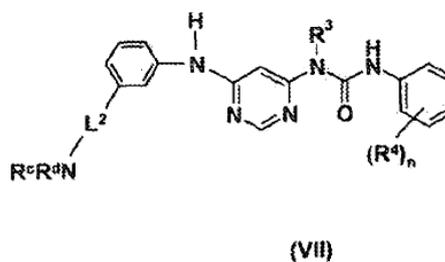
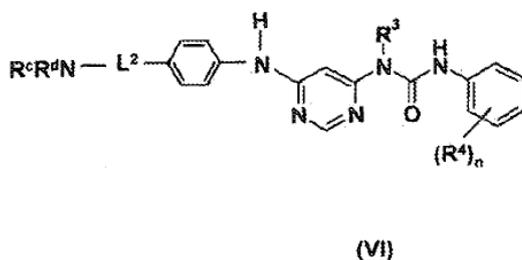
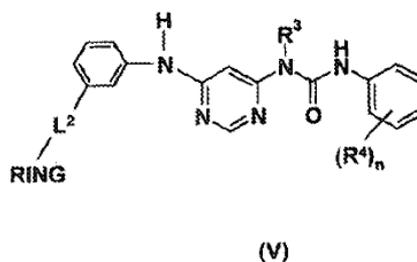
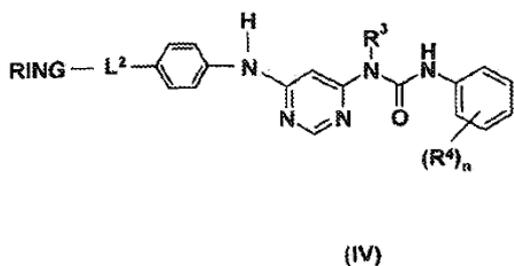
15

donde:

Q se selecciona de F y Cl;

U^a y U^b son seleccionados cada uno independientemente de H, F, Cl, metilo, trifluorometilo y metoxi.

29. El compuesto de la reivindicación 1 el cual se selecciona de las siguientes fórmulas (IV), (V), (VI) y (VII):



donde

$L^2NR^cR^d$ es -Pip, -Morf, -OCH₂Pip, -OCH₂Morf, -OCH₂CH₂Pip, -OCH₂CH₂Morf, -OCH₂CH₂CH₂Pip, -OCH₂CH₂CH₂Morf, -CH₂Pip, -CH₂Morf, -CH₂CH₂Pip, -CH₂CH₂Morf, -CH₂CH₂CH₂Pip, y -CH₂CH₂CH₂Morf, o es -C(O)Pip o -C(O)Morf, donde "Morf" significa morfina opcionalmente sustituida por C₁-C₄ alquilo y "Pip" significa piperazina opcionalmente sustituida por C₁-C₄ alquilo; L₂RING es -RING, -OCH₂RING, -OCH₂CH₂RING, -OCH₂CH₂CH₂RING, -CH₂RING, -CH₂CH₂RING, -CH₂CH₂CH₂RING, y, o es -C(O)RING, donde RING es un heterociclo opcionalmente sustituido por C₁-C₄ alquilo o C₁-C₄ haloalquilo y seleccionado de pirrolidina, piperidina, piperazina o morfina;

10 R³ es H;

R⁴ se selecciona de Cl, F, hidroxi, metilo, metoxi y trifluorometil;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

30. Un compuesto seleccionado de:

- 3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea;
- 15 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea;
- 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(2-Cloro-6-metil-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-urea;
- 20 1-(2-Cloro-6-metil-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(3-Metoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-py-rimidin-4-il}-urea;
- 1-(3-Metoxi-fenil)-3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-py-rimidin-4-il}-urea;

- 1-(3,5-Dicloro-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(3,5-Dicloro-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(2,5-Dimetoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(2,5-Dimetoxi-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 5 1-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -urea;
- 1-{6-[3-(4-Metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -urea;
- 1-(2,4-Dimetoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(2,4-Dimetoxi-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(3,5-Dimetoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 10 1-(3,5-Dimetoxi-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil) - 3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(3,5-Dimetil-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(3,5-Dimetil-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- piritnidin-4-il}-urea,
- 15 1-(3-Cloro-4-metoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(3-Cloro-4-metoxi-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(5-Metoxi-2-metil-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(5-Metoxi-2-metil-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(2-Cloro-5-metoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 20 1-(2-Cloro-5-metoxi-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(3,4-Dimetoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(3,4-Dimetoxi-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 25 1-(4,5-Dimetoxi-2-metil-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(4,5-Dimetoxi-2-metil-fenil) -3-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil) -3-{6-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-(6-metilamino-pirimidin-4-il) -urea;
- 30 1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-(6-fenilamino-pirimidin-4-il) -urea;
- 1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) - 3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil-amino]- pirimidin-4-il}-urea;

ES 2 371 921 T3

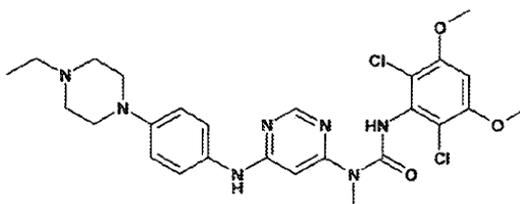
- 1-(2- Cloro- 3,5- dimetoxi- 2- metil- fenil) - 3- {6-[3-(4- metil- piperazin- 1- il) -fenil- amino]- pirimidin- 4-il}-urea;
- 1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-{6-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-{6-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-{6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 5 1-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-{6-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 3-(2,3-Dimetoxi-fenil) -1-etil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 3-(3,5-Dimetoxi-fenil) -1-metil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 3-(3,5-Dimetoxi-fenil) -1-metil-1-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-1-(6-fenilamino-pirimidin-4-il) -urea;
- 10 3-(2- Cloro- 3,5- dimetoxi- fenil) - 1- metil- 1- {6-[4-(4- metil- piperazin- 1- il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 3-(2- Cloro- 3,5- dimetoxi- fenil) - 1- metil- 1- {6- {3-(4- metil- piperazin- 1- il) -fenilamino}-pirimidin- 4-il}-urea;
- 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-1-{6-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 3-(2- Cloro- 3,5-dimetoxi-fenil) - 1- {6-[4-(2- dietilamino- etoxi)-fenilamino]- pirimidin- 4- il}- 1- metilurea;
- 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-{6-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-1-metilurea;
- 15 3-(2- Cloro- 3,5- dimetoxi- fenil) - 1- etil- 1- {6-[4-(4- metil- piperazin- 1- il) -fenilamino]- pirimidin- 4-il}-urea;
- 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-1-tiofen-2-ilmetil-urea;
- 3-(2- Cloro- 3,5- dimetoxi- fenil) - 1-[2-(4- metil- piperazin- 1- il) -etil] - 1-(6- fenilamino- pirimidin-4-il) -urea;
- 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-(6-fenilamino-pirimidin-4-il) -1-(2-piridin-2-il-etil) -urea;
- 3-(2,6- Dicloro- 3- metoxi- fenil) - 1- etil- 1- {6-[4-(4- metil- piperazin- 1- il) -fenilamino]- pirimidin- 4-il}-urea;
- 20 3-(2,6- Dicloro- 3- metoxi- fenil) - 1- metil- 1- {6-[3-(4- metil- piperazin- 1- il) -fenilamino]- pirimidin- 4-il}-urea;
- 3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil) -1-metil-1-{6-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil) -1-metil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 3-(2,6-Dicloro-3-metoxi-fenil) -1-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil) -1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 25 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-etil-1-{6-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(2-Cloro-6-metil-fenil) -3-(6-isopropilamino-pirimidin-4-il) -urea;
- (2,6-dicloro-fenil) -carbámico ácido 4-{6-[3-(2,6-dicloro-fenil) -ureido]- pirimidin-4-ilamino}-ciclohexiléster;
- 1-(6-isoprooilamino-pirimidin-4-il) -3-(2,4,6-tricloro-fenil) -urea;
- 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-(6-isopropilamino-pirimidin-4-il) -urea;
- 30 1-{6-[4-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-triclorofenil) -urea;
- 1-(2-Cloro-6-metil-fenil) -3-{6-[4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;

- 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-{6-[4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(2,5-Dicloro-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-tricloro-fenil) -urea;
- 1-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-3-(2,4,5-tricloro-fenil) -urea;
- 5 1-(3,4-Dicloro-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(2,3-Dicloro-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(5-Cloro-2-metoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(2-Cloro-6-metil-fenil) -3-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-{6-[3-(metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 10 1-{6-[3-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-triclorofenil) -urea;
- 1-(2-Cloro-6-metil-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-triclorofenil) -urea;
- 1-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-carbonil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-triclorofenil) -urea;
- 15 1-{6-[3-(4-Metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-tricloro-fenil) -urea;
- 1- {6-[(trans)- 4-(tert- Butil- dimetil- silaniloxi)-ciclohexilamino]- pirimidin- 4- il}- 3-(2,4,6- tricloro- fenil) -urea;
- 1-[6-((trans)-4-Hidroxi-ciclohexilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2,4,6-tricloro-fenil) -urea;
- 1- {6-[(trans)- 4-(tert- Butil- dimetil- silaniloxi)-ciclohexilamino]- pirimidin- 4- il}- 3-(2- cloro- 6- metil- fenil) -urea;
- 1-(2-Cloro-6-metil-fenil) -3-[6-((trans)-4-hidroxi-ciclohexilamino)-pirimidin-4-il] -urea;
- 20 1-{6-[(trans)-4-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexilamino]- pirimidin-4-il}-3-(2,6-dicloro-fenil) -urea;
- 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-[6-((trans)-4-hidroxi-ciclohexilamino)-pirimidin-4-il] -urea;
- 1-(2-Cloro-fenil) -3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(2-Bromo-fenil) -3-[6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea;
- 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-{6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 25 1-(2-Bromo-fenil) -3-[6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea;
- 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-{6-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 1-(2-Bromo-fenil) -3-[6-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea;
- 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-[6-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea;
- 1-(2-Bromo-fenil) -3-[6-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea;
- 30 1-(2-Cloro-fenil) -3-[6-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea;
- 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-[6-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea;

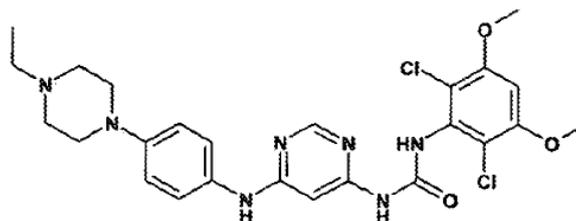
- 1-(2-Bromo-fenil) -3-[6-[4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea;
- 1-[6-(4-Dietilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2,6-difluoro-fenil) -urea;
- 1-(2,6-Difluoro-fenil) -3-[6-(3-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea;
- 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-[6-(4-dietilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea;
- 5 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-[6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea;
- 1-(2,6-Difluoro-fenil) -3-[6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea;
- 3-(2,6-Dicloro-fenil) -1-[6-(4-dietilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea;
- 3-(2,6-Dicloro-fenil) -1-[6-[4-(1-idroxi-1-metil-etil) -fenilamino]- pirimidin-4-il]-1-metil-urea;
- 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-[6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il] -urea;
- 10 3-(2,6-Dicloro-fenil) -1-metil-1-[6-(3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea;
- 1-[6-(3-Ciano-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2,6-dicloro-fenil) -1-metil-urea;
- 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-[6-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea;
- 1-[6-(4-Fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(4-metoxi-fenil) -1-metil-urea;
- 3-(2,6-Dicloro-fenil) -1-metil-1-[6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea;
- 15 3-(2,6-Dicloro-fenil) -1-[6-(2,4-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea;
- 1-(2,6-Dicloro-fenil) -3-[6-(3-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea;
- 3-(2,6-Dicloro-fenil) -1-[6-(3-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea;
- 1-[6-(4-Fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-3-(3-trifluoro-metil-fenil) -urea;
- 3-(3-Cloro-fenil) -1-[6-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea;
- 20 3-(2,6-Dicloro-fenil) -1-[6-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea;
- 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2,6-dicloro-fenil) -1-metil-urea;
- Sal de 1-(2-Cloro-fenil) -3-[6-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea bis-clorhidrato;
- 1-(2-Cloro-fenil) -3-[6-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea;
- 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2,6-dimetil-fenil) -1-metil-urea;
- 25 3-(2-Cloro-fenil) -1-[6-(3-cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea;
- 1-(2-Bromo-fenil) -3-[6-(3-cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea;
- 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2-fluoro-fenil) -urea;
- 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(3-metoxi-fenil) -urea;
- 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2,5-dimetoxi-fenil) -urea;
- 30 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2-trifluorometil-fenil) -urea;
- 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(5-metoxi-2-metil-fenil) -urea;

- 1-(3-Cloro-fenil) -3-[6-(3-cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea;
- 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -urea;
- 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2,6-dicloro-fenil) -urea;
- 1-(4-Cloro-fenil) -3-[6-(3-cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea;
- 5 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(3,5-dimetoxi-fenil) -urea;
- 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-(2,6-dimetil-fenil) -urea;
- 1-[6-(3-Cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il] -3-fenil-urea;
- 1-(2-Cloro-fenil) -3-[6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea;
- 3-(2,6- Dicloro- 3,5- dimetoxi- fenil) - 1- etil- 1- {6-[4-(4- metil- piperazin- 1- il) -fenilamino]- pirimidin- 4-il}-urea;
- 10 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-[6-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metilurea;
- 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-[6-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il]-metilurea;
- 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-1-(6-[4-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -propoxi]-fenilamino]-pirimidin-4-il) -urea;
- 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-[6-[4-(3-dimetilamino-propil) -fenilamino]- pirimidin-4-il]-1-metil-urea;
- 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-1-[6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea;
- 15 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-[6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamino]- pirimidin-4-il]-1-metil-urea;
- 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-[6-[3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamino]- pirimidin-4-il]-1-metil-urea;
- 3-(2,6- Dicloro- 3,5- dimetoxi- fenil) - 1-[6-(3- dimetilaminometil- fenilamino)-pirimidin- 4- il] - 1- etilurea;
- 3-(2,6- Dicloro- 3,5-dimetoxi-fenil) - 1- {6-[4-(2- dietilamino- etoxi)-fenilamino]- pirimidin- 4- il]- 1-metil-urea;
- 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-[6-(2,6-dimetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea;
- 20 3-(2,6- Dicloro- 3,5- dimetoxi- fenil) - 1- metil- 1-[6-(6- trifluorometil- piridin- 3- ilamino)-pirimidin- 4-il] -urea;
- 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-[6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea;
- 3-(2,6- Dicloro- 3,5- dimetoxi- fenil) - 1- etil- 1- {6-[4-(2- pirrolidin- 1- il- etoxi)-fenilamino]- pirimidin- 4-il}-urea;
- 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-[6-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea;
- 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-(6-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il) -etoxi]-fenilamino]-pirimidin-4-il) -urea;
- 25 1-(2,6- Dicloro- 3,5- dimetoxi- fenil) - 3-[6-(4- dimetilaminometil- 3- trifluorometil- fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea;
- 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-[6-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea;
- 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-[6-[3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamino]- pirimidin-4-il]-1-metil-urea;
- 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-[6-(3- { [(2-dimetilamino-etil) -metil-amino]-metil}-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea;
- 30 3-(2,6- Dicloro- 3,5- dimetoxi- fenil) - 1- {6-[4-(4- isopropil- piperazin- 1- il) -fenilamino]- pirimidin-4-il]-1-metil-urea;
- 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-[6-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il]-urea;

- 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-{6-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-etil- {6-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 3-(2,6- Dicloro- 3,5- dimetoxi- fenil) - 1-[6-(4- dimetilaminometil- 3- trifluorometil- fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea;
- 5 1-(2,6- Dicloro- 3,5- dimetoxi- fenil) - 3- {6-[4-(4- etil- piperazin- 1- ilmetil) - 3- trifluorometil- fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 3-(2,6- Dicloro- 3,5- dimetoxi- fenil) - 1- {6-[4-(4- etil- piperazin- 1- ilmetil) - 3- trifluorometil- fenilamino]- pirimidin-4-il}-1-metil-urea;
- 3-(5-Amino-2-metoxi-fenil) -1-metil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 10 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-1-(6-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il) -etoxi]-fenilamino]-pirimidin-4-il) -urea;
- 3-(2,6- Dicloro- 3,5- dimetoxi- fenil) - 1- {6-[4-(4- isopropil- piperazin- 1- il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-1-metil-urea;
- 1-(2,6- Dicloro- 3,5- dimetoxi- fenil) - 3-[6-(4- dimetilaminometil- 3- trifluorometil- fenilamino)-pirimidin-4-il] -urea;
- 3-(2,6- Dicloro- 3,5- dimetoxi- fenil) - 1-[6-(4- dimetilaminometil- 3- trifluorometil- fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea;
- 15 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-[6-(3- { [(2-dimetilamino-etil) -metil-amino]-metil}-fenilamino)-pirimidin-4-il] -1-metil-urea;
- 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-{6-[3-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-1-metil-urea;
- 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 20 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-metil-{6-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea;
- 3-(2,6- Dicloro- 3,5- dimetoxi- fenil) - 1-[6-(3- dietilaminometil- fenilamino)-pirimidin- 4- il] - 1- metilurea; and
- 3-(2,6-Dicloro-3-trifluorometil-fenil) -1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-1-metil-urea.
31. El compuesto 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-1-metil-urea, que tiene la siguiente estructura:



- 25 32. El compuesto 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil) -3-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -fenilamino]- pirimidin-4-il}-urea, que tiene la siguiente estructura:



33. Una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 31 o reivindicación 32.
34. Un compuesto o sal o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo de cualquier reivindicación precedente, para uso como agente farmacéutico.
- 5 35. El uso de un compuesto o una sal o un N-óxido farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad dependiente de la proteína quinasa.
36. El uso de acuerdo con la reivindicación 35, donde la enfermedad dependiente de la proteína quinasa es una enfermedad dependiente de la tirosina quinasa.
- 10 37. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 donde la enfermedad dependiente de tirosina quinasa es una enfermedad proliferativa que depende de una cualquiera o más de las siguientes tirosina proteína quinasas: FGFR1, FGFR2, FRF3 y/o FGFR4.
38. El uso de acuerdo con la reivindicación 36 donde la enfermedad dependiente de tirosina quinasa es una enfermedad proliferativa que depende de una cualquiera o más de las siguientes tirosina proteína quinasas: KDR, HER1, HER2, Bcr-Abl, Tie2 y/o Ret.
- 15 39. El uso de acuerdo con la reivindicación 35 donde la enfermedad dependiente de proteína quinasa se selecciona de cáncer de vejiga, cáncer de seno y mieloma múltiple.
40. Una combinación del compuesto o sal o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 con uno o más otros agentes terapéuticos.
- 20 41. Una combinación del compuesto o sal o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 con uno o más compuestos citostáticos o citotóxicos.
42. La combinación de la reivindicación 41, donde la combinación comprende (N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil) - benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil) -2-pirimidina-amina.
- 25 43. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal o N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32 en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.