

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 151**

51 Int. Cl.:
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06774386 .4**
96 Fecha de presentación: **30.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1899329**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.03.2008**

54 Título: **DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL SUSTITUIDOS CON PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA CINASA.**

30 Prioridad:
01.07.2005 US 696174 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.02.2012

73 Titular/es:
IRM LLC
131 Front Street P.O. Box HM 2899
Hamilton HM LX, BM

72 Inventor/es:
ZHANG, Guobao;
REN, Pingda;
WANG, Xia;
GRAY, Nathanael S. y
SIM, Taebo

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

ES 2 375 151 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 bencimidazol sustituidos con pirimidina como inhibidores de proteína cinasa

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

5 La invención proporciona una clase novedosa de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos. Tales compuestos son adecuados para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con una actividad cinasa anómala o desregulada, particularmente enfermedades o trastornos que suponen una activación anómala de las cinasas Alk, Abl, BRK, Blk, BMX, CSK, c-Src, c-Raf, EGFR, Fes, FGFR3, Fms, Fyn, IGF-IR, IR, IKK α , IKK β , JAK2, JAK3, KDR, Lck, Met, p70S6k, Ros, Rsk1, SAPK2 α , SAPK2 β , SAPK3, SIK, Tie2, TrkB y/o WNK3.

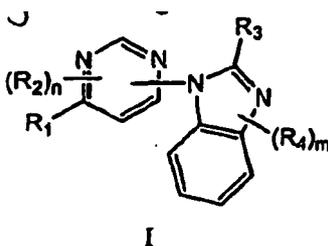
10 Antecedentes

Las proteínas cinasas representan una gran familia de proteínas, que desempeña un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celular y mantienen control sobre la función celular. Una lista parcial, no limitativa, de estas cinasas incluye: tirosina cinasas receptoras tales como cinasa receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), el receptor del factor de crecimiento nervioso, trkB, Met, y el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, FGFR3; tirosina cinasas no receptoras tales como Abl y la cinasa de fusión BCR-Abl, Lck, Csk, Fes, Bmx y c-src; y serina/treonina cinasas tales como cinasas b-RAF, c-RAF, sgk, MAP (por ejemplo, MKK4, MKK6, etc.) y SAPK2 α , SAPK2 β y SAPK3. Se ha observado actividad cinasa aberrante en muchos estados patológicos incluyendo trastornos proliferativos benignos y malignos así como enfermedades resultantes de una activación inapropiada de los sistemas inmunitario y nervioso.

20 Los compuestos novedosos de esta invención inhiben la actividad de una o más proteínas cinasas y, por tanto, se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con cinasa. El documento EP 1 132 387 describe derivados de pirimidinilbencimidazol o triazinilbencimidazol que son útiles como bactericidas agrícolas u hortícolas que pueden, en algunas situaciones, estar sustituidos en la posición 2 con diversos grupos sustituyentes monovalentes. El grupo pirimidinilo o triazinilo también puede estar sustituido en algunas realizaciones. El documento WO 01/60816 describe diversos inhibidores de cinasa que incluyen algunos que tienen un grupo bencimidazol conectado a un anillo de pirimidina.

Sumario de la invención

La presente solicitud se refiere de manera general a compuestos del tipo mostrado en la fórmula I:



30 en la que:

m y n se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

R₁ se selecciona de hidrógeno, halo-XNR₅R₆, -XNR₅XNR₅R₆, -XOR₅, XOXR₅R₅, -XNR₅XOR₅, XC(O)R₅, XR₅ y -XS(O)₀₋₂R₅; en el que X es un enlace o alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 2 radicales alquilo C₁₋₆; cada R₅ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; y R₆ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R₅ y R₆ junto con el nitrógeno al que R₅ y R₆ están ambos unidos forman heteroarilo o heterocicloalquilo;

en el que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de R₅ o la combinación de R₅ y R₆ puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo sustituido con halo, alcoxilo sustituido con halo, -XNR₇R₈, -XOR₇, -XNR₇S(O)₂R₈, -XNR₇S(O)R₈, -XNR₇SR₈, -XC(O)NR₇R₈, -XC(O)NR₇XNR₇R₈, -XNR₇C(O)NR₇R₈, -XNR₇XNR₇R₈, -XNR₇XOR₇, -XNR₇C(=NR₇)NR₇R₈, -XS(O)₂R₉, -XNR₇C(O)R₈, -XNR₇C(O)R₉, -XR₉, -XC(O)OR₈, -XS(O)₂NR₇R₈, -XS(O)NR₇R₈ y -XSNR₇R₈; en el que X es un enlace o alquileo C₁₋₄; R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de hidrógeno y

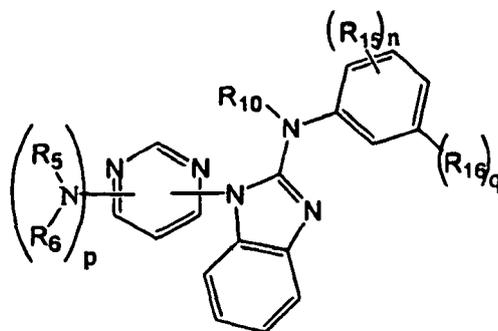
alquilo C₁₋₄; y R₉ se selecciona de heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₁₀; en el que dicho heterocicloalquilo o heteroarilo de R₉ está opcionalmente sustituido con un radical seleccionado de alquilo C₁₋₄, -XNR₇XNR₇R₇, XNR₇XOR₇ y -XOR₇;

5 R₂ y R₄ se seleccionan independientemente de halo, hidroxilo, alquilo C₁₄, alcoxilo C₁₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo y alcoxilo C₁₋₄ sustituido con halo;

R₃ se selecciona de halo, -NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀S(O)₀₋₂R₁₁, y NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁; en el que R₁₀ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; R₁₁ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₁₋₁₀ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀; en el que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₁ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo sustituido con halo, alcoxilo sustituido con halo, -NR₁₂R₁₂, -NR₁₂C(O)R₁₃, -OR₁₃, -NR₁₂C(O)NR₁₂R₁₃, -C(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R₁₂, -C(O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₂S(O)₀₋₂R₁₃ y -S(O)₀₋₂NR₁₂R₁₃; en el que cada R₁₂ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; R₁ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀; en el que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₃ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con halo, alcoxilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ sustituido con halo, -XNR₇R₈, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heterocicloalquil C₃₋₁₀-alcoxilo C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; en el que X, R₇ y R₈ son tal como se describió anteriormente; en el que cualquier alqueno de un sustituyente R₁₃ puede tener un metileno sustituido por O o NR₇; y en el que cualquier sustituyente arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₃ está además opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆, -NR₇R₈, alquilo C₁₋₆ sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y alcoxilo C₁₋₆ sustituido con halo; y los derivados de N-óxido, derivados de profármaco, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos; y las sales y solvatos (por ejemplo hidratos) farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

25 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención, mezclado con uno o más excipientes adecuados.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula Ia:



Ia

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

p se selecciona de 0 y 1;

30 R₅ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -XNR₇R₈, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

R₆ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R₅ y R₆ junto con el nitrógeno al que R₅ y R₆ están ambos unidos forman heteroarilo C₁₋₁₀ o heterocicloalquilo C₃₋₈;

35 en el que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de R₅ o la combinación de R₅ y R₆ puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo sustituido con halo, alcoxilo sustituido con halo, -XNR₇R₈, -XOR₇, -XNR₇S(O)₂R₈, -XNR₇S(O)R₈, -XNR₇SR₈, -XC(O)NR₇R₈, -XC(O)NR₇XNR₇R₈, -XNR₇C(O)NR₇R₈, -XNR₇XNR₇R₈, -XNR₇XOR₇, -XNR₇C(=NR₇)NR₇R₈, -XS(O)₂R₉, -XNR₇C(O)R₈, -XNR₇C(O)R₉, -XR₉, -XC(O)OR₈, -XS(O)₂NR₇R₈, -XS(O)NR₇R₈ y

5 -XSNR₇R₈; en el que X es un enlace o alquileo C₁₋₄; R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y R₉ se selecciona de heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₁₀; en el que dicho heterocicloalquilo o heteroarilo de R₉ está opcionalmente sustituido con un radical seleccionado de alquilo C₁₋₄, -XNR₇XNR₇R₇, XNR₇XOR₇ y -XOR₇; en el que X es un enlace o alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 2 radicales alquilo C₁₋₆ y R₇ se selecciona de hidrógeno, y alquilo C₁₋₄;

R₁₀ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R₁₅ se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo sustituido con halo y alcoxilo sustituido con halo; y

10 R₁₆ se selecciona de halo, metoxilo, nitro, -NR₁₂C(O)R₁₃, -OR₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₂, -NR₁₂R₁₂, -NR₁₂C(O)NR₁₂R₁₃, -C(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₂S(O)₀₋₂R₁₃ y -S(O)₀₋₂NR₁₂R₁₃; en el que cada R₁₂ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; R₁₃ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀; en el que cualquier alquileo de un sustituyente R₁₃ puede tener un metileno sustituido por O o NR₇; en el que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₃ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con halo, alcoxilo C₁₋₆,
15 alcoxilo C₁₋₆ sustituido con halo, -XNR₇R₈, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heterocicloalquil C₃₋₁₀-alcoxilo C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; en el que X, R₇ y R₈ son tal como se describió anteriormente y en el que cualquier sustituyente arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₃ está además opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆,
20 alquilo C₁₋₆ sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, -NR₇R₈, alcoxilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y alcoxilo C₁₋₆ sustituido con halo; y

o bien

n es 1-3; y

q es 1;

o bien

25 n es 2-3; y

q es 0-1.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad en un animal en el que la inhibición de la actividad cinasa, particularmente actividad cinasa Alk, Abl, BRK, Blk, BMX, CSK, c-Src, c-Raf, EGFR, Fes, FGFR3, Fms, Fyn, IGF-IR, IR, IKK α , IKK β , JAK2, JAK3, KDR, Lck, Met, p70S6k, Ros, Rsk1, SAPK2 α , SAPK2 β , SAPK3, SIK, Tie2, TrkB y/o WNK3, puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de las enfermedades.

35 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un animal en el que la actividad cinasa, particularmente la actividad cinasa Alk, Abl, BRK, Blk, BMX, CSK, c-Src, c-Raf, EGFR, Fes, FGFR3, Fms, Fyn, IGF-IR, IR, IKK α , IKK β , JAK2, JAK3, KDR, Lck, Met, p70S6k, Ros, Rsk1, SAPK2 α , SAPK2 β , SAPK3, SIK, Tie2, TrkB y/o WNK3, contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

40 "Alquilo" como grupo y como elemento estructural de otros grupos, por ejemplo alcoxilo y alquilo sustituido con halo, puede ser o bien de cadena lineal o bien ramificado. Alcoxilo C₁₋₄ incluye metoxilo, etoxilo, y similares. Alquilo sustituido con halo incluye trifluorometilo, pentafluoroetilo, y similares.

"Arilo" significa un conjunto de anillos aromáticos monocíclico o bicíclico condensado que contiene de seis a diez átomos de carbono de anillo. Por ejemplo, arilo puede ser fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo. "Arieno" significa un radical divalente derivado de un grupo arilo.

45 "Heteroarilo" es tal como se definió para arilo anteriormente en el que uno o más de los elementos de anillo es un heteroátomo. Por ejemplo heteroarilo incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalino, quinolinilo, benzofuranilo, benzopirano, benzotipirano, benzo[1,3]dioxol, imidazolilo, benzoimidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo,

isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etc.

Tal como se usa en las reivindicaciones, "cicloalquilo" significa un conjunto de anillos saturado o insaturado, monocíclico, bicíclico condensado o policíclico en puente que contiene el número de átomos de anillo indicado. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₁₀ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

5 Tal como se usa en las reivindicaciones, "heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, tal como se definió anteriormente siempre que uno o más de los carbonos de anillo indicados esté sustituido por un resto seleccionado de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-, en el que R es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, heterocicloalquilo C₃₋₈ tal como se usa en las reivindicaciones para describir compuestos de la invención incluye morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-
10 espiro[4.5]dec-8-ilo, etc.

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

"Panel de cinasas" es una lista de cinasas que comprende Abl(humana), Abl(T315I), JAK2, JAK3, ALK, JNK1 α 1, ALK4, KDR, Aurora-A, Lck, Btk, MAPK1, Bmx, MAPKAP-K2, BRK, MBK1, CaMKII(rata), Met, CDK1/ciclina B, p70S6K, CHK2, PAK2, CK1, PDGFR α , CK2, PDK1, c-kit, Pim-2, c-RAF, PKA(h), CSK, PKB α , cSrc, PKC α , DYRK2, Ptk3, EGFR, ROCK-I, Fes, Ron, FGFR3, Ros, Flt3, SAPK2 α , Fms, SGK, Fyn, SIK, GSK3 β , Syk, IGF-1R, Tie-2, IKK β , TrkB, IR, WNK3, IRAK4, ZAP-70, ITK, AMPK(rata), LIMK1, Rsk2, Axl, LKB1, SAPK2 β , BrSK2, Lyn (h), SAPK3, BTK, MAPKAP-K3, SAPK4, CaMKIV, MARK1, Snk, CDK2/ciclina A, MINK, SRPK1, CDK3/ciclina E, MKK4(m), TAK1, CDK5/p25, MKK6(h), TBK1, CDK6/ciclina D3, MLCK, TrkA, CDK7/ciclina H/MAT1, MUCK β , TSSK1, CHK1, MSK1, Yes, CK1d, MST2, ZIPK, c-Kit (D816V), MuSK, DAPK2, NEK2, DDR2, NEK6, DMPK, PAK4, DRAK1, PAR-1B α , EphA1, PDGFR β , EphA2, Pim-1, EphA5, PKB β , EphB2, PKC β I, EphB4, PKC δ , FGFR1, PKC η , FGFR2, PKC θ , FGFR4, PKD2, Fgr, PKG1 β , Flt1, PRK2, Hck, PYK2, HIPK2, Ret, IKK α , RIPS2, IRR, ROCK-H(humana), JNK2 α 2, Rse, INK3, Rsk1(h), PI3 K γ , PI3 K δ y PI3-K β . Se examinan compuestos de la invención frente al panel de cinasas (tipo natural y/o mutación del mismo) e inhiben la actividad de al menos uno de dichos elementos de panel.

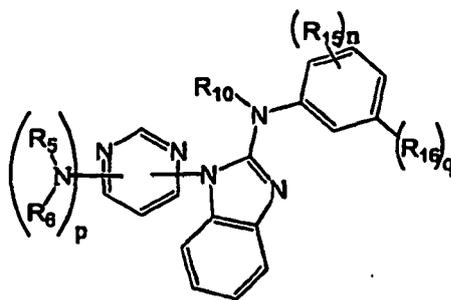
"Formas mutantes de BCR-Abl" significa cambios de un único aminoácido o de múltiples aminoácidos con respecto a la secuencia de tipo natural. Las mutaciones en BCR-ABL actúan alterando puntos de contacto críticos entre proteína e inhibidor (por ejemplo, Gleevec, y similares), con mayor frecuencia, induciendo una transición desde el estado inactivo hacia el activo, es decir hacia una conformación a la que pueden unirse BCR-ABL y Gleevec. A partir de análisis de muestras clínicas, el repertorio de mutaciones encontrado en asociación con el fenotipo resistente ha ido creciendo lenta pero inexorablemente a lo largo del tiempo. Las mutaciones parecen agruparse en cuatro regiones principales. Un grupo de mutaciones (G250E, Q252R, Y253F/H, E255K/V) incluye aminoácidos que forman el bucle de unión a fosfato para ATP (también conocido como el bucle P). Un segundo grupo (V289A, F311L, T315I, F317L) puede encontrarse en el sitio de unión a Gleevec e interacciona directamente con el inhibidor mediante puentes de hidrógeno o interacciones de Van der Waals. El tercer grupo de mutaciones (M351T, E355G) se agrupa en estrecha proximidad al dominio catalítico. El cuarto grupo de mutaciones (H396R/P) está situado en el bucle de activación, cuya conformación es el interruptor molecular que controla la activación/inactivación de cinasa. Mutaciones puntuales de BCR-ABL asociadas con la resistencia a Gleevec detectadas en pacientes con LMC y LLA incluyen: M224V, L248V, G250E, G250R, Q252R, Q252H, Y253H, Y253F, E255K, E255V, D276G, T277A, V289A, F311L, T315I, T315N, F317L, M343T, M315T, E355G, F359V, F359A, V379I, F382L, L387M, L387F, H396P, H396R, A397P, S417Y, E459K, y F486S (las posiciones de aminoácidos, indicadas mediante el código de una sola letra, son las de la secuencia de GenBank, número de registro AAB60394, y corresponde a ABL tipo 1a; Martinelli *et al.*, Haematologica/The Hematology Journal, 2005, abril; 90-4). A menos que se mencione lo contrario para esta invención, Bcr-Abl se refiere a formas de tipo natural y mutante de la enzima.

"Tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o calmar una enfermedad y/o sus síntomas asociados.

45 Descripción de las realizaciones preferidas

La presente invención proporciona compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de enfermedad relacionada con cinasa, particularmente enfermedades relacionadas con cinasa Alk, Abl, BRK, Btk, BMX, CSK, c-Src, c-Raf, EGFR, Fes, FGFR3, Fms, Fyn, IGF-IR, IR, IKK α , IKK β , JAK2, JAK3, KDR, Lck, Met, p70S6K, Ros, Rsk1, SAPK2 α , SAPK2 β , SAPK3, SIK, Tie2, TrkB y/o WNK3. Por ejemplo, pueden tratarse leucemia y otros trastornos de proliferación relacionados con BCR-Abl mediante la inhibición de formas de tipo natural y mutante de Bcr-Abl.

En una realización la invención se refiere a compuestos de fórmula la:



Ia

en la que:

p se selecciona de 0 y 1;

n se selecciona de 1, 2 y 3;

5 q es 1;

R₅ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -XNR₇R₈, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

10 R₆ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R₅ y R₆ junto con el nitrógeno al que R₅ y R₆ están ambos unidos forman heteroarilo C₁₋₁₀ o heterocicloalquilo C₃₋₈;

15 en el que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de R₅ o la combinación de R₅ y R₆ puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo sustituido con halo, alcoxilo sustituido con halo, -XNR₇R₈, -XOR₇, -XNR₇S(O)₂R₈, -XNR₇S(O)R₈, -XNR₇SR₈, -XC(O)NR₇R₈, -XC(O)NR₇XNR₇R₈, -XNR₇C(O)NR₇R₈, -XNR₇XNR₇R₈, -XNR₇XOR₇, -XNR₇C(=NR₇)NR₇R₈, -XS(O)₂R₉, -XNR₇C(O)R₈, -XNR₇C(O)R₉, -XR₉, XC(O)OR₈, -XS(O)₂NR₇R₈, -XS(O)NR₇R₈ y XSNR₇R₈; en el que X es un enlace o alquileno C₁₋₄; R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y R₉ se selecciona de heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₁₀; en el que dicho heterocicloalquilo o heteroarilo de R₉ está opcionalmente sustituido con un radical seleccionado de alquilo C₁₋₄, -XNR₇XNR₇R₇, XNR₇XOR₇ y -XOR₇; en el que X y R₇ son tal como se describió anteriormente;

20 R₁₀ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R₁₅ se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo sustituido con halo y alcoxilo sustituido con halo; y

25 R₁₆ se selecciona de halo, metoxilo, nitro, -NR₁₂C(O)R₁₃, -(O)NR₁₂,R₁₂, -NR₁₂R₁₂, -NR₁₂C(O)NR₁₂R₁₃, -C(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R₁₁, -NR₁₂S(O)₀₋₂R₁₃ y -S(O)₀₋₂NR₁₂R₁₃; en el que cada R₁₂ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; R₁₃ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀; en el que cualquier alquileno de un sustituyente R₁₃ puede tener un metileno sustituido por O o NR₇; en el que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₃ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con halo, alcoxilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ sustituido con halo, -XNR₇R₈, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heterocicloalquil C₃₋₁₀-alcoxilo C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; en el que X, R₇ y R₈ son tal como se describió anteriormente y en el que cualquier sustituyente arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₃ está además opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, -NR₇R₈, alcoxilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y alcoxilo C₁₋₆ sustituido con halo.

35 En otra realización, R₅ se selecciona de hidrógeno, dietil-amino-etilo, morfolino-fenilo, morfolino-etilo, morfolino-propilo, 2-hidroxi-1-isopropil-etilo, 2,3-dihidroxi-propilo, metoximetilo, ciclopropilo, metilo, 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilo, dietil-amino-butilo; benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, hidroximetil-fenilo, (1-hidroxietil)-fenilo, morfolino, piridinilo, hidroxietilo, metil-carbonilo, metil-sulfonilo, metil-piridinilo, amino-ciclohexilo, piperidinilo, metil-piperidinilo, metil-piperazinilo, metil-piperazinil-etilo, metil-piperazinil-propilo, etil-pirrolidinil-metilo, dimetil-

pirazolilo, metil-pirazolilo, dimetil-piridinilo, metil-piridinilo, etil-piperazinil-piridinilo, amino-carbonil-piridinilo, ciano-piridinilo, dimetil-amino-etilo, metoxi-etilo, metil-pirrolidinil-etilo, pirrolidinil-etilo, etil-pirazolilo, dimetil-amino-propilo, isopropilo, furanil-metilo, morfolino-propilo, morfolino-piperidinilo, morfolino-pirimidinilo, morfolino-metil-piridinilo, metil-piperazinil-propilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, 2-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilo, metil-pirimidinilo, metoxi-piridinilo, fluoro-fenilo, dimetil-aminoetil-aminocarbonilo, piridinil-metilo, piridinil-etilo, amino-ciclohexilo, dimetilamino-butilo, tiazolil-metilo, hidroxietil-piperazinilo, metil-pirazinil-metilo, imidazolil-propilo y amino-carbonil-fenilo; o R₅ y R₆ junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos forman un grupo seleccionado de morfolino, piperidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de etilo, piridinilo y morfolino.

En otra realización, R₁₆ se selecciona de hidrógeno, halo, metoxilo, nitro, -NH₂, -COOH, -NHC(O)R₁₃, -NHC(O)NHR₁₃, -C(O)NHR₁₃, -OR₁₃, -C(O)NHCH₃, -NHS(O)₂R₁₃ y -S(O)₂NHR₁₃; en el que R₁₃ se selecciona de fenilo, piridazinilo, piridinilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, quinoxalinilo, tienilo y tiazolilo; en el que R₁₃ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de metilo, metoxilo, t-butilo, ciclopropilo, halo, trifluorometilo, dietil-amino, dimetil-amino, bencilo, piperidinil-amino, pirrolidinil-metoxilo, etil-piperazinil-metilo, morfolino, metil-piperazinilo, metil-piperazinil-metilo, etil-piperazinilo, metil-imidazolilo, morfolino-metilo, pirrolidinil-piperidinilo, piperazinil-metilo, hidroxil-piperidinilo, piperazinilo, etil-piperazinilo, 1-metil-piperidin-4-il-oxilo, piperidinil-oxilo, piperidinil-amino, dimetilamino-pirrolidinilo, pirrolidinil-oxilo, metil-pirazinilo, pirazinilo y hidroxietil-piperazinilo.

En otra realización se seleccionan los compuestos de 3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(4-dietilamino-butilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(4-dietilamino-butilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(4-dietilamino-butilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(4-dietilaminobutilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-benzamida, 3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-5-metoxi-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida, 3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-N-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-4-metil-benzamida, (3,5-dimetoxi-fenil)-{1-[6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina, 3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida, ácido 3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metilbenzoico, 3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-5-trifluorometil-benzamida, N3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-4-metil-benceno-1,3-diamina, [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-o-tolil-amina, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-etilpiperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-benzamida, 3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-benzamida y 2,5-dimetoxi-N-metil-3-[1-[6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-benzamida, (1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-o-tolil-amina, N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida, 4-metil-N3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-benceno-1,3-diamina, (4-terc-butil-fenil)-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-amina, (2-cloro-6-metil-fenil)-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-amina, (1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-trifluorometoxi-fenil)-amina, (3,5-diclorofenil)-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-amina, (4-fenoxi-fenil)-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-amina, [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-4-terc-butil-fenil)-amina, [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-cloro-6-metil-fenil)-amina, [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometoxi-fenil)-amina, [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-3,5-dicloro-fenil)-amina, [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-4-fenoxi-fenil)-amina, N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-3-piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzamida, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-5-trifluorometil-benzamida, 3-(4-etil-piperazin-1-il)-N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-5-trifluorometil-benzamida, 3-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il]-N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-5-trifluorometil-benzamida, 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-5-trifluorometil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-3-(piperidin-4-iloxi)-5-trifluorometil-benzamida, 3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-5-trifluorometil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-3-(piperidin-4-ilamino)-5-trifluorometil-benzamida, 3-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-5-trifluorometil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-3-(pirrolidin-2-iloxi)-5-trifluorometil-benzamida, [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-3-bromo-2-metil-fenil)-amina, [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-5-bromo-2-metil-fenil)-amina, [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2,5-dimetil-fenil)-amina, 3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-2,5-dimetoxi-N-

metil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-cloro-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-cloro-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-etil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida, N-{3-[1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida, N-{4-metil-3-[1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida, {3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-amida del ácido 5-terc-butyl-tiofeno-2-carboxílico, {3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido 5-terc-butyl-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, {3-[1-(G-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido 5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carboxílico, {3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido 1-terc-butyl-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico, N-{3-[1-(6-metoxi-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, (2-cloro-6-metil-fenil)-[1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-amina, 2-[4-(6-{6-[2-(2-cloro-6-metil-fenilamino)-benzoimidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-2-metil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etanol, (2-cloro-6-metil-fenil)-[1-(G-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-amina, (2-cloro-6-metil-fenil)-[1-(6-(morfolin-4-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-amina, (2-cloro-6-metil-fenil)-[1-(6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-amina, (2-cloro-6-metil-fenil)-[1-(6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-amina, (2-cloro-6-metil-fenil)-[1-(6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-amina, (2-cloro-5-metoxi-fenil)-[1-(6-(4-N,N-dietilaminobutilamino)-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-amina, (2-cloro-6-metil-fenil)-[1-(G-(4-N,N-dietilaminobutilamino)-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-amina, (2-cloro-6-metil-fenil)-[1-(G-(4-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-amina, (2-cloro-6-metil-fenil)-[1-(6-(4-morfolin-4-il-etil)-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-amina, (2-cloro-6-metil-fenil)-[1-(6-[5-(2-morfolin-4-il-etil)-piridin-2-ilamino]-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-amina, (2-cloro-6-metil-fenil)-[1-(6-[5-(2-morfolin-4-il-etil)-piridin-2-ilamino]-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-amina, N-{4-metil-3-[1-(6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-[1-(6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(2-hidroxi-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(2-hidroxi-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-[1-(6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-[1-(6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-[1-(6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-[1-(6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-[1-(6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-[1-(6-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-[1-(6-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-[1-(6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(2-dietilamino-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(2-dietilamino-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-(6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-(6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-[3-(1-(6-[1-(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-[3-(1-(6-[1-(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-[1-(6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilamino]-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-[1-(6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(6-[2-(2-cloro-6-metilfenilamino)-benzoimidazol-1-il]-pirimidin-4-il)-5-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-pirimidina-4,6-diamina, N-(6-[2-(2-cloro-6-metilfenilamino)-benzoimidazol-1-il]-pirimidin-4-il)-5-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-pirimidina-4,6-diamina, [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-(4-bromo-2-metil-fenil)-amina, [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-amina, [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amina, [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)-amina, [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-(4-bromo-2-cloro-6-metil-fenil)-amina, [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-(3-bromo-2,4,6-trimetil-fenil)-amina, 2-[4-(6-[6-(2-cloro-benzoimidazol-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etanol, 2-[4-(6-[6-[2-(5-metoxi-2-metil-fenilamino)-benzoimidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etanol, 2-[4-(6-[6-[2-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-benzoimidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etanol, 2-[4-(2-metil-6-[6-[2-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-benzoimidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etanol, 2-[4-(6-[6-[2-(3-cloro-2,6-dimetil-fenilamino)-benzoimidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etanol, N-(3-{3-[6-(4-dietilamino-butilamino)-pirimidin-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(1-hidroxi-metil-2-metil-propilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(2,3-dihidroxi-propilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-[1-(6-(2-piridin-2-il-etilamino)-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-

(4-amino-ciclohexilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, 3-{3-[6-(4-dietilamino-butilamino)-pirimidin-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamino}-4-metil-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida, [4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico, [4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-amida del ácido 5-terc-butil-tiofeno-2-carboxílico, 2-terc-butil-N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-isonicotinamida, [4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico, N-(3-{1-[6-(4-dimetilamino-butilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-{5-metil-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-{5-metil-6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida, y N-(3-{1-[6-(4-dietilamino-butilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida.

Se detallan compuestos adicionales de la invención en los ejemplos y en la tabla I a continuación.

15 Farmacología y utilidad

Los compuestos de la invención modulan la actividad de cinasa y, como tales, son útiles para tratar enfermedades o trastornos en los que las cinasas contribuyen a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Ejemplos de cinasas que se inhiben mediante los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento y contra las cuales son útiles los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, cinasas Abl, BRK, Blk, BMX, CSK, c-Src, c-Raf, EGFR, Fes, FGFR3, Fms, Fyn, IGF-IR, IR, IKK α , IKK β , JAK2, JAK3, KDR, Lck, Met, p70S6k, Ros, Rsk1, SAPK2 α , SAPK2 β , SAPK3, SIK, Tie2, TrkB y/o WNK3.

La tirosina cinasa Abelson (es decir, Abl, c-Abl) participa en la regulación del ciclo celular, en la respuesta celular al estrés genotóxico y en la transmisión de información acerca del entorno celular a través de la señalización por integrinas. En general, parece que la proteína Abl desempeña un papel complejo como modulador celular que integra señales de diversas fuentes extracelulares e intracelulares y que influye en las decisiones con respecto al ciclo celular y a la apoptosis. La tirosina cinasa Abelson incluye derivados de subtipos tales como la BCR-Abl de fusión quimérica (oncoproteína) con actividad tirosina cinasa desregulada o la v-Abl. La BCR-Abl es crítica en la patogénesis del 95% de la leucemia mielógena crónica (LMC) y del 10% de la leucemia linfocítica aguda. STI-571 (Gleevec) es un inhibidor de la tirosina cinasa BCR-Abl oncogénica y se usa para el tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC). Sin embargo, algunos pacientes en la fase de crisis hemoblástica de la LMC son resistentes a STI-571 debido a mutaciones en la BCR-Abl cinasa. Hasta la fecha se han notificado más de 22 mutaciones siendo las más comunes G250E, E255V, T315I, F317L y M351T.

Los compuestos de la presente invención inhiben la cinasa abl, especialmente la cinasa v-abl. Los compuestos de la presente invención también inhiben la cinasa BCR-Abl de tipo natural y mutaciones de cinasa BCR-Abl y por tanto son adecuados para el tratamientos de enfermedades tumorales y de cáncer positivas para Bcr-abl, tales como leucemias (especialmente leucemia mieloide crónica y leucemia linfoblástica aguda, en las que se encuentran mecanismos de acción especialmente apoptóticos), y también muestran efectos sobre el subgrupo de células madre leucémicas así como posibilidad para la purificación de esas células *in vitro* tras la extracción de dichas células (por ejemplo, extracción de médula ósea) y reimplantación de las células una vez que se han aclarado de células cancerosas (por ejemplo, reimplantación de células de médula ósea purificadas).

La ruta de señalización Ras-Raf-MEK-ERK media la respuesta celular a señales de crecimiento. Ras está mutada a una forma oncogénica en ~15% de los cánceres humanos. La familia Raf pertenece a la serina/treonina proteína cinasa e incluye tres miembros, A-Raf, B-Raf y c-Raf (o Raf-1). La atención sobre Raf como diana farmacológica se ha centrado en la relación de Raf como un efector posterior de Ras. Sin embargo, datos recientes sugieren que B-Raf puede tener un papel principal en la formación de determinados tumores que no requieren un alelo de Ras activado (Nature 417, 949 - 954 (01 de julio de 2002)). En particular, se han detectado mutaciones de B-Raf en un gran porcentaje de melanomas malignos.

Los tratamientos médicos existentes para el melanoma están limitados en cuanto a su eficacia, especialmente para melanomas en fase tardía. Los compuestos de la presente invención también inhiben procesos celulares que suponen b-Raf cinasa, proporcionando una nueva oportunidad terapéutica para el tratamiento de cánceres humanos, especialmente para melanoma.

Los compuestos de la presente invención también inhiben procesos celulares que suponen c-Raf cinasa. La c-Raf se activa mediante el oncogén de ras, que está mutado en un gran número de cánceres humanos. Por tanto la inhibición de la actividad cinasa de c-Raf puede proporcionar una manera de prevenir crecimiento tumoral mediado por ras [Campbell, S. L., Oncogene, 17, 1395 (1998)].

5 El PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) es un factor de crecimiento que se produce muy comúnmente, que desempeña un importante papel tanto en el crecimiento normal como también en la proliferación celular patológica, tal como se observa en la carcinogénesis y en enfermedades de las células del músculo liso de los vasos sanguíneos, por ejemplo en la aterosclerosis y en la trombosis. Los compuestos de la invención pueden inhibir la actividad del receptor de PDGF (PDGFR) y, por tanto, son adecuados para el tratamiento de enfermedades tumorales, tales como gliomas, sarcomas, tumores de próstata y tumores del colon, mama y ovario.

10 Los compuestos de la presente invención, pueden usarse no sólo como una sustancia inhibidora de tumores, por ejemplo en el cáncer de pulmón de células pequeñas, sino también como agente para tratar trastornos proliferativos no malignos, tales como aterosclerosis, trombosis, psoriasis, esclerodermia y fibrosis, así como para la protección de células madre, por ejemplo para combatir el efecto hemotóxico de agentes quimioterápicos, tales como 5-fluorouracilo y en el asma. Los compuestos de la invención pueden usarse especialmente para el tratamiento de enfermedades, que responden a una inhibición de cinasa receptora de PDGF.

15 Los compuestos de la presente invención muestran efectos útiles en el tratamiento de trastornos que surgen como resultado de trasplante, por ejemplo, del trasplante alogénico, especialmente rechazo tisular, tal como especialmente bronquiolitis obliterante (BO), es decir, un rechazo crónico de trasplantes de pulmón alogénicos. A diferencia de los pacientes sin BO, los que tienen BO a menudo muestran una concentración elevada de PDGF en los líquidos de lavado broncoalveolar.

20 Los compuestos de la presente invención también son eficaces en enfermedades asociadas con migración y proliferación de células del músculo liso vascular (en las que PDGF y PDGF-R a menudo también desempeñan un papel), tales como reestenosis y aterosclerosis. Estos efectos y las consecuencias de los mismos para la proliferación o migración de células del músculo liso vascular *in vitro* e *in vivo* pueden demostrarse mediante la administración de compuestos de la presente invención, y también investigando su efecto sobre el engrosamiento de la íntima vascular tras una lesión mecánica *in vivo*.

25 La familia trk de receptores de neurofina (trkA, trkB, trkC) promueve la supervivencia, el crecimiento y la diferenciación de los tejidos neuronales y no neuronales. La proteína TrkB se expresa en células de tipo neuroendocrino en el intestino delgado y en el colon, en las células alfa del páncreas, en los monocitos y macrófagos de los ganglios linfáticos y del bazo, y en las capas granulares de la epidermis (Shibayama y Koizumi, 1996). La expresión de la proteína TrkB se ha asociado con una evolución desfavorable de tumores de Wilms y de neuroblastomas. Además, TrkB se expresa en células cancerosas de próstata pero no en células normales. La ruta de señalización posterior a los receptores de trk supone la cascada de activación de MAPK mediante los genes de Shc, Ras activada, ERK-1 and ERK-2, y la ruta de transducción de PLC-gammal (Sugimoto *et al.*, 2001).

30 La cinasa c-Src transmite señales oncogénicas de muchos receptores. Por ejemplo, la sobreexpresión de EGFR o HER2/neu en tumores conduce a la activación constitutiva de c-src, que es característica de la célula maligna pero que está ausente de la célula normal. Por otra parte, los ratones deficientes en la expresión de c-src muestran un fenotipo osteopetrótico, lo que indica una participación clave de c-src en la función de los osteoclastos y una posible implicación en trastornos relacionados.

La cinasa de la familia Tec, Bmx, una proteína tirosina cinasa no receptora, controla la proliferación de células de cáncer epitelial de mama.

40 Se demostró que el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos ejerce un efecto regulador negativo sobre el crecimiento óseo y una inhibición de la proliferación de condrocitos. La displasia tanatofórica está producida por diferentes mutaciones en el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos, y una mutación, TDII FGFR3, tiene una actividad tirosina cinasa constitutiva que activa el factor de transcripción Stat1, lo que conduce a la expresión de un inhibidor del ciclo celular, a la detención del crecimiento y al desarrollo óseo anómalo (Su *et al.*, Nature, 1997, 386, 288-292). FGFR3 también se expresa a menudo en múltiples cánceres de tipo mieloma. Los inhibidores de la actividad FGFR3 son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias mediadas por células T incluyendo, pero sin limitarse a, artritis reumatoide (AR), artritis con colágeno tipo II, esclerosis múltiple (EM), lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, diabetes de aparición juvenil, enfermedad de Sjogren, enfermedad tiroidea, sarcoidosis, uveitis autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), enfermedad celíaca y miastenia grave.

50 La actividad de la cinasa regulada por suero y glucocorticoides (SGK) está correlacionada con actividades alteradas de canales iónicos, en particular, con las de los canales de sodio y/o potasio y los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar la hipertensión.

55 Lin *et al* (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078 y P. Lin (1998) PNAS 95, 8829-8834, han demostrado una inhibición del crecimiento y la vascularización tumorales y también una disminución en las metástasis pulmonares durante infecciones adenovirales o durante inyecciones del dominio extracelular de Tie-2 (Tek) en modelos de

xenoinjerto de melanoma y de tumor de mama. Pueden usarse inhibidores de Tie2 en situaciones en las que la neovascularización tiene lugar de manera inapropiada (es decir, en retinopatía diabética, inflamación crónica, psoriasis, sarcoma de Kaposi, neovascularización crónica debida a degeneración macular, artritis reumatoide, hemangioma infantil y cánceres).

5 Lck desempeña un papel en la señalización de las células T. Los ratones que carecen del gen de Lck tienen poca capacidad de desarrollar timocitos. La función de Lck como activador positivo de la señalización de las células T sugiere que los inhibidores de Lck pueden ser útiles para tratar una enfermedad autoinmunitaria tal como la artritis reumatoide.

10 Las JNK, junto con otras MAPK, se han implicado en tener un papel en la mediación de la respuesta celular al cáncer, la agregación plaquetaria inducida por trombina, los trastornos de inmunodeficiencia, las enfermedades autoinmunitarias, la muerte celular, las alergias, la osteoporosis y la cardiopatía. Las dianas terapéuticas relacionadas con la activación de la ruta de JNK incluyen leucemia mielógena crónica (LMC), artritis reumatoide, asma, osteoartritis, isquemia, cáncer y enfermedades neurodegenerativas. Como resultado de la importancia de la activación de JNK asociada con la enfermedad hepática o episodios de isquemia hepática, los compuestos de la invención también pueden ser útiles para tratar diversos trastornos hepáticos. También se ha notificado un papel para la JNK en la enfermedad cardiovascular tal como el infarto de miocardio o la insuficiencia cardiaca congestiva, ya que se ha demostrado que JNK media respuestas hipertróficas a diversas formas de estrés cardiaco. Se ha demostrado que la cascada de JNK también desempeña un papel en la activación de las células T, incluyendo la activación del promotor de la IL-2. Por tanto, los inhibidores de JNK pueden tener un valor terapéutico en la alteración de respuestas inmunitarias patológicas. También se ha establecido un papel para la activación de JNK en diversos cánceres, lo que sugiere el posible uso de inhibidores de JNK en el cáncer. Por ejemplo, la JNK activada constitutivamente está asociada con la tumorigénesis mediada por VLTH-1 [Oncogene 13:135-42 (1996)]. JNK puede desempeñar un papel en el sarcoma de Kaposi (SK). Otros efectos proliferativos de otras citocinas que participan en la proliferación de SK, tales como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), IL-6 y TNF α , también pueden mediarse por JNK. Además, la regulación del gen c-jun en células transformadas con p210 BCR-ABL corresponde con la actividad de JNK, lo que sugiere un papel para los inhibidores de JNK en el tratamiento de leucemia mielógena crónica (LMC) [Blood 92:2450-60 (1998)].

30 Se cree que ciertos estados proliferativos anómalos están asociados con la expresión de raf y, por tanto, se cree que pueden responder a la inhibición de la expresión de raf. Los niveles anómalamente altos de expresión de la proteína raf también están implicados en la transformación y en la proliferación celular anómala. También se cree que estos estados proliferativos anómalos responden a la inhibición de la expresión de raf. Por ejemplo, se cree que la expresión de la proteína c-raf desempeña un papel en la proliferación celular anómala, dado que se ha notificado que el 60% de todas las líneas celulares de carcinoma de pulmón expresan niveles inusualmente altos de proteína y ARNm de c-raf. Otros ejemplos de estados proliferativos anómalos son trastornos hiperproliferativos tales como cánceres, tumores, hiperplasia, fibrosis pulmonar, angiogénesis, psoriasis, aterosclerosis y proliferación de células del músculo liso en los vasos sanguíneos, tales como estenosis o reestenosis tras angioplastia. La ruta de señalización celular de la que raf forma parte también se ha implicado en trastornos inflamatorios caracterizados por la proliferación de las células T (activación y crecimiento de células T), tales como rechazo de injerto tisular, choque por endotoxinas y nefritis glomerular, por ejemplo.

40 Las proteínas cinasas activadas por estrés (SAPK) son una familia de proteínas cinasas que representan la penúltima etapa en las rutas de transducción de señales que dan como resultado la activación del factor de transcripción de c-jun y la expresión de genes regulados por c-jun. En particular, c-jun está implicado en la transcripción de genes que codifican para proteínas implicadas en la reparación de ADN que está dañado debido a ataques genotóxicos. Por tanto, los agentes que inhiben la actividad SAPK en una célula previenen la reparación del ADN y sensibilizan a la célula frente a agentes que inducen daño del ADN o inhiben la síntesis de ADN e inducen la apoptosis de una célula o que inhiben la proliferación celular.

50 Las proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK) son miembros de rutas de transducción de señales conservadas que activan factores de transcripción, factores de traducción y otras moléculas diana en respuesta a una variedad de señales extracelulares. Las MAPK se activan mediante la fosforilación de un motivo de fosforilación doble que tiene la secuencia Thr-X-Tyr mediante proteínas cinasas activadas por mitógeno (MKK). En los eucariotas superiores, el papel fisiológico de la señalización de MAPK se ha correlacionado con acontecimientos celulares tales como proliferación, oncogénesis, desarrollo y diferenciación. En consecuencia, la capacidad para regular la transducción de señales mediante estas rutas (particularmente mediante MKK4 y MKK6) puede conducir al desarrollo de tratamientos y terapias preventivas para enfermedades humanas asociadas con la señalización de MAPK, tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y cáncer.

55 La familia de las proteínas cinasas S6 ribosómicas humanas consiste en al menos 8 miembros (RSK1, RSK2, RSK3, RSK4, MSK1, MSK2, p70S6K y p70S6 Kb). Las proteínas cinasas S6 de proteína ribosómica desempeñan funciones pleiotrópicas importantes, entre ellas un papel clave en la regulación de la traducción de ARNm durante la biosíntesis de proteínas (Eur. J. Biochem noviembre de 2000; 267(21): 6321-30, Exp Cell Res. Nov. 25, 1999; 253

(1):100-9, Mol Cell Endocrinol. 25 de mayo de 1999; 151(1-2):65-77). La fosforilación de la proteína ribosómica S6 por p70S6 también se ha implicado en la regulación de la motilidad celular (Immunol. Cell Biol. agosto de 2000; 78(4):447-51) y el crecimiento celular (Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 2000; 65:101-27), y por tanto puede ser importante en la metástasis tumoral, la respuesta inmunitaria y la reparación tisular así como otros estados patológicos.

Las SAPK (también denominadas “quinasas N-terminales de jun” o “JNK”) son una familia de proteínas quinasas que representan la penúltima etapa en rutas de transducción de señales que dan como resultado la activación del factor de transcripción de c-jun y la expresión de genes regulados por c-jun. En particular, c-jun está implicado en la transcripción de genes que codifican para proteínas implicadas en la reparación de ADN que está dañado debido a ataques genotóxicos. Los agentes que inhiben la actividad SAPK en una célula previenen la reparación del ADN y sensibilizan a la célula frente a las modalidades terapéuticas contra el cáncer que actúan induciendo daño en el ADN.

La BTK desempeña un papel en la enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria tal como en el lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia grave y asma. Dado el papel de las BTK en la activación de las células B, los inhibidores de la BTK son útiles como inhibidores de la actividad patogénica mediada por células B, tal como la producción de autoanticuerpos, y son útiles para el tratamiento de la leucemia y el linfoma de células B.

La CHK2 es un miembro de la familia de quinasas de punto de control de las serina/treonina proteínas quinasas y está implicada en un mecanismo usado para la vigilancia del daño al ADN, tal como el daño producido por mutágenos medioambientales y especies reactivas de oxígeno endógenas. Como resultado, está implicada como supresor tumoral y diana para el tratamiento contra el cáncer.

La CSK influye sobre el potencial metastásico de las células de cáncer, particularmente del cáncer de colon.

La Fes es una proteína tirosina quinasa no receptora que se ha implicado en una variedad de rutas de transducción de señales de citocinas, así como en la diferenciación de células mieloides. La Fes también es un componente clave de la maquinaria de diferenciación de los granulocitos.

La actividad tirosina quinasa del receptor Flt3 está implicada en leucemias y en el síndrome mielodisplásico. En aproximadamente el 25% de las LMA, las células de leucemia expresan una forma constitutivamente activa de FLT3 tirosina quinasa autofosforilada (p) en la superficie celular. La actividad de p-FLT3 confiere una ventaja de crecimiento y supervivencia sobre las células leucémicas. Los pacientes con leucemia aguda, cuyas células de leucemia expresan actividad p-FLT3 quinasa, tienen un mal desenlace clínico global. La inhibición de la actividad p-FLT3 quinasa induce la apoptosis (muerte celular programada) de las células leucémicas.

Los inhibidores de IKK α e IKK β (1 y 2) son agentes terapéuticos para enfermedades que incluyen artritis reumatoide, rechazo de trasplantes, enfermedad inflamatoria del intestino, artrosis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aterosclerosis, psoriasis, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Alzheimer, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, hemorragia subaracnoidea, u otras enfermedades o trastornos asociados con la producción excesiva de mediadores inflamatorios en el cerebro y en el sistema nervioso central.

La Met está asociada con la mayoría de los tipos de cánceres humanos principales y su expresión está correlacionada a menudo con un mal pronóstico y con metástasis. Los inhibidores de Met son agentes terapéuticos para enfermedades que incluyen cánceres tales como cáncer de pulmón, CPCNP (cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza y el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de las glándulas tiroidea, paratiroidea o suprarrenal), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos en la infancia, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o el uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal), cáncer pediátrico, neoplasmas del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del SNC, tumores de la columna vertebral, glioma del tallo cerebral o adenomas hipofisarios), cánceres de la sangre tales como leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, etc., esófago de Barrett (síndrome premaligno), enfermedad cutánea neoplásica, psoriasis, micosis fungoide e hipertrofia prostática benigna, enfermedades relacionadas con la diabetes tales como retinopatía diabética, isquemia retiniana y neovascularización retiniana, cirrosis hepática, enfermedad cardiovascular tal como aterosclerosis, enfermedad inmunológica tal como enfermedad autoinmunitaria y enfermedad renal. Preferiblemente, la enfermedad es cáncer tal como leucemia mieloide aguda y cáncer colorrectal.

La cinasa 2 relacionada con Nima (Nek2) es una proteína cinasa regulada por el ciclo celular con actividad máxima al comienzo de la mitosis que se localiza en el centrosoma. Los estudios funcionales han implicado a Nek2 en la regulación de la separación del centrosoma y en la formación del huso acromático. La proteína Nek2 está elevada de 2 a 5 veces en líneas celulares derivadas de una variedad de tumores humanos, incluyendo los de cuello uterino, ovario, próstata y, particularmente, mama.

Las enfermedades o estados mediados por p70S6K incluyen, pero sin limitarse a, trastornos proliferativos, tales como cáncer y esclerosis tuberosa.

Según lo anterior, la presente invención proporciona además un método para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades o los trastornos descritos anteriormente en un sujeto con necesidad de tal tratamiento, método que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz (véase, "Administración y composiciones farmacéuticas", más adelante) de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los usos anterior, la dosificación requerida variará dependiendo del modo de administración, del estado particular que va a tratarse y del efecto deseado.

Administración y composiciones farmacéuticas

En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente eficaces mediante cualquiera de los modos habituales y aceptables conocidos en la técnica, o bien individualmente o bien en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, de la edad y de la salud relativa del sujeto, de la potencia del compuesto usado y de otros factores. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente a dosificaciones diarias desde aproximadamente 0,03 hasta 2,5 mg/kg de peso corporal. Una dosificación diaria indicada en los mamíferos superiores, por ejemplo en seres humanos, está en el intervalo desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 100 mg, administrada convenientemente, por ejemplo en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración oral comprenden desde aproximadamente 1 hasta 50 mg de principio activo.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como composiciones farmacéuticas mediante cualquier vía convencional, en particular, por vía enteral, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de suspensiones o disoluciones inyectables, por vía tópica, por ejemplo, en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable pueden fabricarse de una manera convencional mediante procedimientos de mezclado, granulación o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para los comprimidos también c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o e) agentes absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser suspensiones o disoluciones isotónicas acuosas, y los supositorios pueden prepararse a partir de suspensiones o emulsiones grasas. Las composiciones pueden estar esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, potenciadores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención con un vehículo. Un vehículo puede incluir disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de la tasa para administrar el compuesto a la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado y medios para sujetar el dispositivo a la piel. También pueden usarse formulaciones transdérmicas en matrices. Las formulaciones adecuadas para la aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, son preferiblemente disoluciones acuosas, pomadas, cremas o geles bien conocidos en la técnica. Éstos pueden contener agentes solubilizantes, estabilizantes, de mejora de la tonicidad, tampones y conservantes.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en cantidades terapéuticamente eficaces en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). Por ejemplo, pueden producirse efectos sinérgicos con otras sustancias inmunomoduladoras o antiinflamatorias, por ejemplo, cuando se usan en combinación con ciclosporina, rapamicina o ascomicina, o con análogos inmunosupresores de los mismos, por ejemplo ciclosporina A (CsA), ciclosporina G, FK-506, rapamicina o compuestos comparables, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico y micofenolato de mofetilo, 15-desoxiespergualina, anticuerpos inmunosupresores, especialmente anticuerpos monoclonales para receptores de

leucocitos, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45, CD58 o sus ligandos, u otros compuestos inmunomoduladores, tales como CTLA41g. Cuando los compuestos de la invención se administran conjuntamente con otros tratamientos, las dosificaciones de los compuestos co-administrados naturalmente variarán dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, del estado que está tratándose, etc.

La invención también proporciona combinaciones farmacéuticas, por ejemplo un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la invención tal como se da a conocer en el presente documento, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un co-agente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

Las expresiones “co-administración” o “administración combinada” o similares tal como se utilizan en el presente documento quieren englobar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

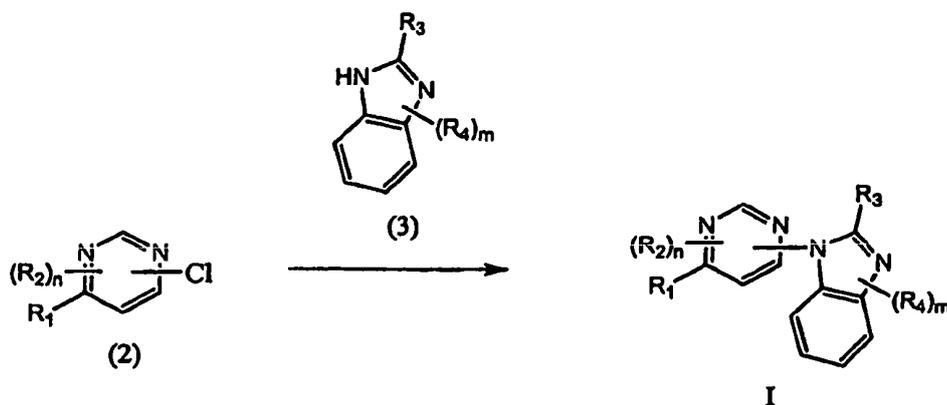
La expresión “combinación farmacéutica” tal como se usa en el presente documento significa un producto que resulta del mezclado o de la combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los principios activos. La expresión “combinación fija” significa que los principios activos, por ejemplo un compuesto de la presente invención y un co-agente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una única entidad o dosificación. La expresión “combinación no fija” significa que los principios activos, por ejemplo un compuesto de de la presente invención y un co-agente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas o bien simultánea, concurrente o bien secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en los que tal administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el organismo del paciente. Esto último también se aplica a una terapia mediante cóctel, por ejemplo, la administración de 3 o más principios activos.

Procedimientos para obtener los compuestos de la invención

La presente invención también incluye procedimientos para la preparación de los compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando éstos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Pueden usarse grupos protectores convencionales según la práctica habitual, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en “Protective Groups in Organic Chemistry”, John Wiley and Sons, 1991.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante procedimientos tales como en los siguientes esquemas de reacción I:

Esquema de Reacción I



en el que R₁, R₂, R₃, R₄, n y m son tal como se definieron en la fórmula I en el sumario de la invención. Un compuesto de fórmula I puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula 3 en presencia de una base adecuada (por ejemplo, DIPEA, o similares) y un disolvente adecuado (por ejemplo, butanol, THF, DMF, o similares). La reacción avanza en un intervalo de temperatura de aproximadamente 80 a aproximadamente 120°C y puede tardar hasta aproximadamente 20 horas en completarse.

Ejemplos detallados de la síntesis de un compuesto de la presente invención pueden encontrarse en los ejemplos, más adelante.

Otros procedimientos para obtener los compuestos de la invención

- 5 Un compuesto de la invención puede prepararse como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, puede prepararse una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable.
- Como alternativa, las formas de sal de los compuestos de la invención pueden prepararse usando sales de los materiales de partida o productos intermedios.
- 10 Las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de la forma de sal de adición de base o de la sal de adición de ácido correspondientes, respectivamente. Por ejemplo un compuesto de la invención en forma de sal de adición de ácido puede convertirse en la base libre correspondiente mediante tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, disolución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio y similares). Un compuesto de la invención en forma de sal de adición de base puede convertirse en el ácido libre correspondiente mediante tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).
- 15 Los compuestos de la invención en forma no oxidada pueden prepararse a partir de los N-óxidos de los compuestos de la invención mediante 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 disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similares) a de 0 a 80°C.
- 20 Los derivados de profármaco de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos habituales en la técnica (por ejemplo, para más detalles véase Saulnier *et al.*, (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, pág. 1985). Por ejemplo, pueden prepararse profármacos apropiados haciendo reaccionar un compuesto de la invención no derivatizado con un agente de carbamitación adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, carbonato de paranitrofenilo o similares).
- 25 Los derivados protegidos de los compuestos de la invención pueden obtenerse por medios conocidos por los expertos habituales en la técnica. Una descripción detallada de las técnicas aplicables para la creación de grupos protectores y para su eliminación puede encontrarse en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.
- 30 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse o formarse convenientemente durante el procedimiento de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente mediante recristalización en una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, usando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.
- 35 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 los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de los enantiómeros puede llevarse a cabo usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden separarse fácilmente aprovechándose de estas diferencias. Los diastereómeros pueden separarse mediante cromatografía o, preferiblemente, mediante técnicas de separación/resolución basadas en las diferencias en la solubilidad. Entonces se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no dé como resultado racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica puede encontrarse en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.
- 45 En resumen, los compuestos de la presente invención pueden obtenerse mediante un procedimiento, que implica:
- (a) los de los esquemas de reacción I, y
- (b) opcionalmente convertir un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (c) opcionalmente convertir una forma de sal de un compuesto de la invención en una forma distinta a una sal;
- 50 (d) opcionalmente convertir una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;

(e) opcionalmente convertir una forma de N-óxido de un compuesto de la invención en su forma no oxidada;

(f) opcionalmente resolver un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;

5 (g) opcionalmente convertir un compuesto de la invención no derivatizado en un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable; y

(h) opcionalmente convertir un derivado de profármaco de un compuesto de la invención en su forma no derivatizada.

10 En tanto que la producción de los materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos se conocen o pueden prepararse de manera análoga a los métodos conocidos en la técnica o tal como se da a conocer en los ejemplos más adelante en el presente documento.

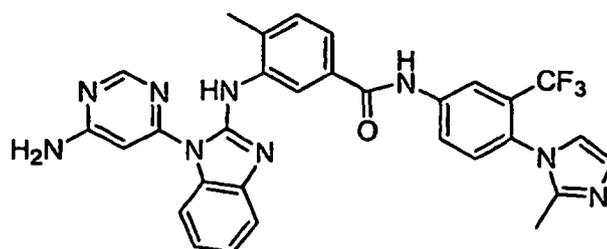
Un experto en la técnica apreciará que las transformaciones anteriores sólo son representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que pueden usarse de manera similar otros métodos bien conocidos.

Ejemplos

15 La presente invención se muestra adicionalmente a modo de ejemplo, pero no se limita, mediante los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de compuestos según la invención.

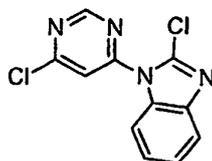
Ejemplo 1

3-[1-(6-Amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-benzamida



20

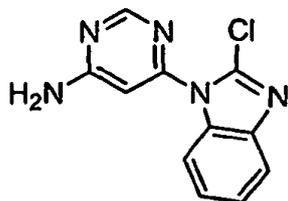
Síntesis de 2-cloro-1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol



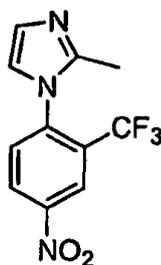
25

A la disolución de 2-cloro-1H-benzoimidazol (3,0 g, 19,67 mmol) en 10 ml de DMF a 0°C bajo atmósfera de argón se le añade hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,18 g, 29,5 mmol) en porciones. Tras 20 minutos, se añade 4,6-dicloro-pirimidina (3,3 g, 22,1 mmol). Se deja calentar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se trata la mezcla de reacción con 120 ml de agua y se extrae tres veces con 100 ml de diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera y se secan sobre MgSO₄. La filtración y concentración a presión reducida, seguido por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente del 0% de EtOAc / hexanos al 20% de EtOAc / hexanos), proporciona el compuesto del título como un polvo blanco: R_f = 0,35 (20% de EtOAc / hexanos); ¹H-RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H); EM m/z 265,1 (M + 1).

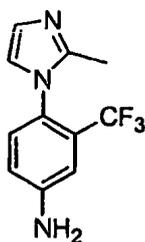
30

Síntesis de 6-(2-cloro-benzoimidazol-1-il)-pirimidin-4-ilamina

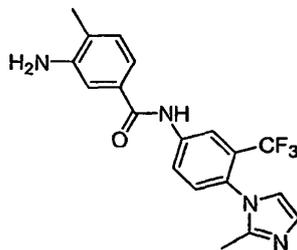
- 5 Se calienta una mezcla de 2-cloro-1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol (500 mg, 1,89 mmol) y 10 ml de amoníaco 2 M en 2-propanol a 50°C en un tubo sellado durante la noche. Entonces se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se concentra y se trata con 10 ml de H₂O. Se recoge el sólido mediante filtración y se lava con agua, se seca para proporcionar el compuesto del título como un sólido: ¹H-RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 8,50 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1 H), 7,44 (s, 2 H), 7,37-7,31 (m, 2 H), 6,71 (dd, J = 1,2 Hz, 1H); EM m/z 246,1 (M + 1).

Síntesis de 2-metil-1-(4-nitro-2-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol

- 10 A la disolución de imidazol (2,20 g, 26,8 mmol) en 20 ml de DMF a 0°C bajo atmósfera de argón se le añade hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,43 g, 35,7 mmol) en porciones. Tras 15 min., se añade 1-fluoro-4-nitro-2-trifluorometil-benceno (5,0 g, 23,9 mmol). Se deja calentar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se mantiene con agitación durante 2 h. Entonces se vierte la mezcla de reacción en 100 ml de disolución de NaHCO₃ saturada, se extrae tres veces con 150 ml de acetato de etilo. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, y se secan sobre MgSO₄. La filtración y concentración a presión reducida, proporcionó el compuesto del título como polvo blanco, que se usa directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15

Síntesis de 4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenilamina

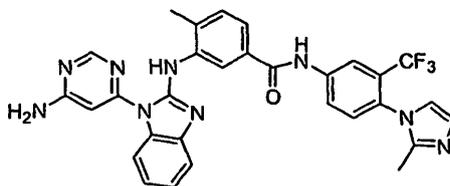
- 20 Se disuelve 2-metil-1-(4-nitro-2-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol (6,0 g, 22,1 mmol) en etanol (100 ml). Tras la hidrogenación catalizada mediante paladio (10% en peso sobre carbono activado, húmedo, tipo Degussa, 1 g) bajo 1 atm. de globo de H₂ durante la noche, se filtra la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lava con etanol. Se concentran el filtrado combinado y los lavados para proporcionar el compuesto del título, que se usa para la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

Síntesis de 3-amino-4-metil-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-benzamida

5 A una disolución de 4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenilamina (1,0 g, 4,15 mmol), trietilamina (1,74 ml, 12,5 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (60 ml) a 0°C se le añade cloruro de 4-metil-3-nitro-benzoílo gota a gota. Tras agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se vierte la mezcla de reacción en 100 ml de CH₂Cl₂ y 50 ml de disolución de NaHCO₃ saturada con agitación rápida. Tras 10 minutos, se reparte la mezcla en un embudo de decantación y se extrae tres veces con 100 ml de CH₂Cl₂. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, y se secan sobre MgSO₄. La filtración y concentración a presión reducida, proporcionó el compuesto deseado, que se usa en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

10 Se disuelve el compuesto anterior en etanol (100 ml). Tras la hidrogenación catalizada mediante paladio (10% en peso sobre carbono activado, húmedo, tipo Degussa, 400 mg) bajo 1 atm. de globo de H₂ durante la noche, se filtra la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lava con etanol. Se concentran el filtrado combinado y los lavados para proporcionar el compuesto del título, que se usa para la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

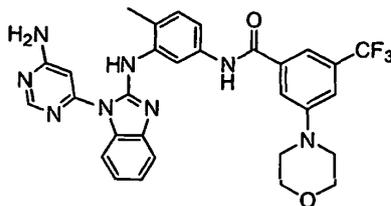
15 Síntesis de 3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-benzamida

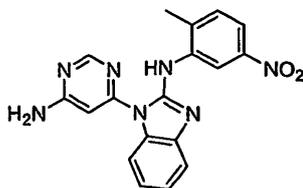


20 Se calienta una disolución de 6-(2-cloro-benzoimidazol-1-il)-pirimidin-4-ilamina (15 mg, 0,056 mmol), 3-amino-4-metil-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-benzamida (22 mg, 0,059 mmol), y MeSO₃H (11,0 μl, 0,17 mmol) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (0,2 ml) a 80°C. Tras agitar durante la noche, se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. La purificación mediante CL-EM de fase inversa proporcionó el compuesto del título: ¹H-RMN 600 MHz (DMSO-d₆) δ 11,50-11,00 (sa, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55-7,46 (m, 4H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); EM m/z 584,2 (M + 1).

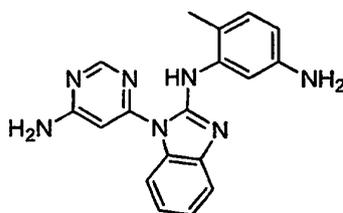
25 **Ejemplo 2**

N-[3-[1-(6-Amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil]-3-morfolin-4-il-5-trifluorometilbenzamida



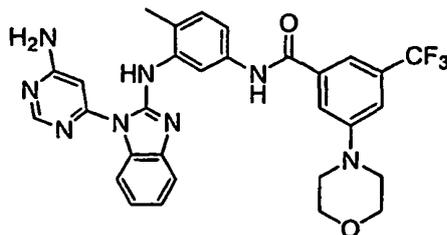
Síntesis de [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(2-metil-5-nitro-fenil)-amina

- 5 Se calienta una disolución de 6-(2-cloro-benzoimidazol-1-il)-pirimidin-4-ilamina (110 mg, 0,45 mmol), 2-metil-4-nitro-fenilamina (103 mg, 0,68 mmol), y MeSO₃H (58,0 μl, 0,9 mmol) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (0,2 ml) a 90°C. Tras agitar durante 2 horas, se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se trata con agua (5 ml). Se recoge el sólido mediante filtración y se purifica adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente del 0% de MeOH / diclorometano al 10% de MeOH / diclorometano). Se obtiene el compuesto del título como polvo blanco.

Síntesis de N3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-4-metil-benceno-1,3-diamina

- 10 Se disuelve [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(2-metil-5-nitrofenil)-amina (135 mg, 0,37 mmol) en etanol (30 ml). Tras la hidrogenación catalizada mediante paladio (10% en peso sobre carbono activado, húmedo, tipo Degussa, 22 mg) bajo 1 atm. de globo de H₂ durante la noche, se filtra la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lava con etanol. Se concentran el filtrado combinado y los lavados para proporcionar el compuesto del título, que se usa para la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

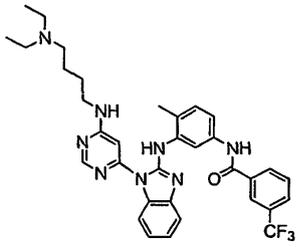
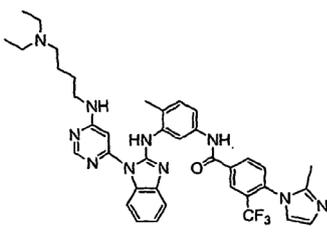
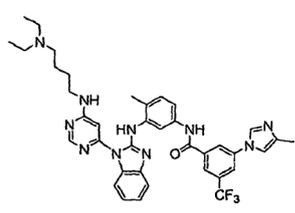
- 15 Síntesis de N-(3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil)-3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-benzamida



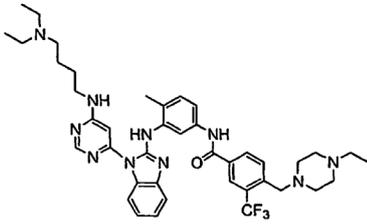
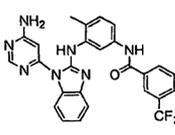
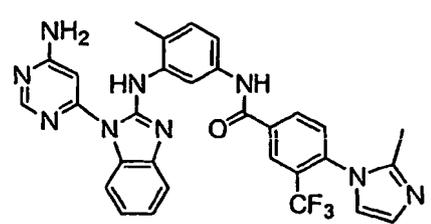
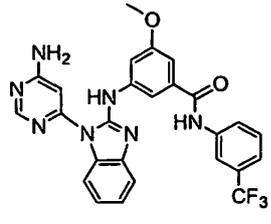
- 20 A una disolución de N3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-4-metil-benceno-1,3-diamina (10,0 mg, 0,030 mmol), ácido 3-morfolin-4-il-5-trifluorometilbenzoico (10 mg, 0,036 mmol), y DIEA (21 μl, 0,12 mmol) en DMF (2 ml) se le añade HATU (13 mg, 0,033 mmol). Tras agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se elimina el disolvente a vacío. Se disuelve el residuo en DMSO (1 ml). Se somete la disolución resultante a purificación mediante CL-EM de fase inversa para producir el compuesto del título.

Repitiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, usando materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula I, tal como se identifican en la tabla 1.

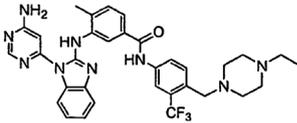
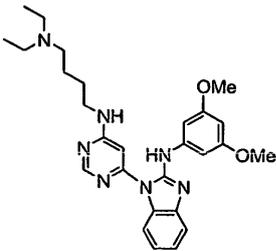
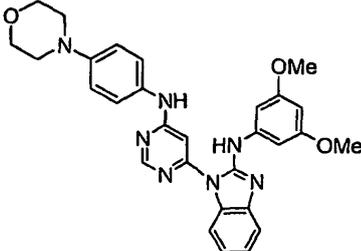
Tabla 1

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos ¹ H-RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) y/o EM (<i>m/z</i>)
3		¹ H-RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,62 (s, 1H), 9,25(s, 1H), 8,68-8,56(<i>m</i> , 2 H), 8,36-8,22 (<i>m</i> , 2H), 8,16-8,06 (<i>m</i> , 1H), 7,97 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,84-7,76 (<i>m</i> , 1H), 7,76-7,62 (<i>m</i> , 1H), 7,56-7,46 (<i>m</i> , 2H), 7,36-7,16 (<i>m</i> , 3H), 6,99 (s, 1H), 3,52-3,44 (<i>m</i> , 2H), 3,18-3,04 (<i>m</i> , 6H), 2,34(s, 3H), 1,76-1,56 (<i>m</i> , 4H), 1,19 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7,5 Hz, 6H); EM <i>m/z</i> 631,3 (M+1).
4		¹ H-RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 10,92(s, 1H), 9,29(s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,64(s, 1 H), 8,56(<i>dd</i> , <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,37(<i>dd</i> , <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,16-8,06 (<i>m</i> , 1H), 7,92 (<i>d</i> , <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,87 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (<i>d</i> , <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 7,53 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,56-3,44 (<i>m</i> , 2H), 3,18-3,04 (<i>m</i> , 6H), 2,47(s, 3H), 2,41(s, 3H), 1,78-1,60(<i>m</i> , 4H), 1,19 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7,5 Hz, 6H); EM <i>m/z</i> 711,3 (M+1).
5		¹ H-RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,87(s, 1H), 9,56(s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,10(s, 1 H), 8,63(<i>d</i> , <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 8,28(s, 1H), 8,12-8,02 (<i>m</i> , 2H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,56-7,46 (<i>m</i> , 2H), 7,32-7,18 (<i>m</i> , 2H), 7,00 (s, 1H), 3,52-3,44 (<i>m</i> ; 2H), 3,18-3,04 (<i>m</i> , 6H), 2,46(s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,76-1,58(<i>m</i> , 4H), 1,19 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7,5 Hz, 6H); EM <i>m/z</i> 711,3 (M + 1).

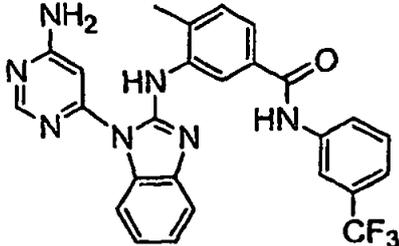
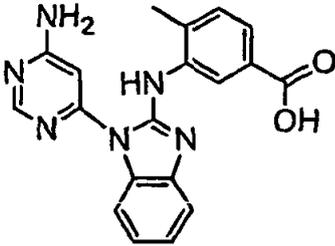
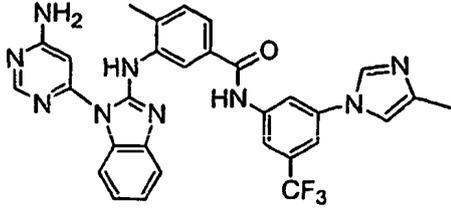
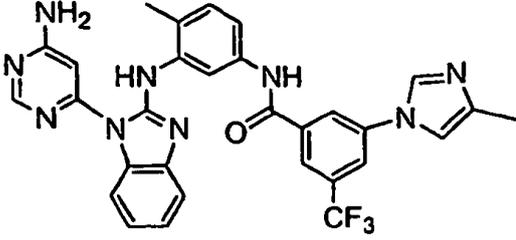
(continuación)

6		¹ H-RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,55(s, 1H), 9,19(s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,64(s, 1 H), 8,27(s, 1H), 8,14-8,02 (<i>m</i> , 2H), 7,76-7,60(<i>m</i> , 3H), 7,52 (<i>d</i> , <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 7,45(<i>d</i> , <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,30-7,18 (<i>m</i> , 2H), 7,00 (s, 1H), 3,72-3,68 (<i>m</i> , 2H), 3,52-3,44 (<i>m</i> , 4H), 3,20-3,06 (<i>m</i> , 10H), 3,04-2,90 (<i>m</i> , 4H), 2,45(s, 3H), 1,78-1,58(<i>m</i> , 4H), 1,24-1,15 (<i>m</i> , 9H); EM <i>m/z</i> 757,4 (M+1).
7		¹ H-RMN 600 MHz. (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,00(<i>sa</i> , 1H), 10,62(s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,45(s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,29(<i>d</i> , <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,98(<i>d</i> , <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,80(<i>t</i> , <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,66(<i>d</i> , <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,58(<i>d</i> , <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,46(<i>d</i> , <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,36-7,24 (<i>m</i> , 3H), 6,94 (s, 1H);, 2,33 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 504,2 (M+1).
8		¹ H-RMN 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,16 (<i>sa</i> , 1H), 10,90(s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,57(s, 1H), 8,55(<i>d</i> , <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H). 8,37(<i>dd</i> , <i>J</i> = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,92(s, 1H), 7,87(<i>d</i> , <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,82(<i>d</i> , <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53-7,46 (<i>m</i> , 4H), 7,27(<i>t</i> , <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,22(<i>t</i> , <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 584,2 (M + 1).
9		¹ H-RMN 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,78(<i>sa</i> , 1H), 10,57(s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,25(s, 1H), 8,07(<i>d</i> , <i>J</i> =8,2 Hz, 1 H), 7,84(s, 1H), 7,80(s, 1H), 7,64-7,60(<i>m</i> , 2H), 7,53(<i>d</i> , <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,48(s, 1H), 7,47(s, 1H), 7,30-7,20 (<i>m</i> , 2H), 6,87(s, 1H), 3,89 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 520,2 (M + 1).

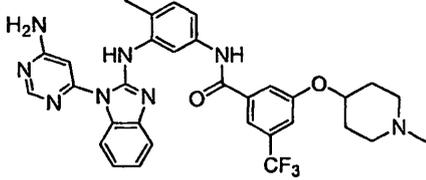
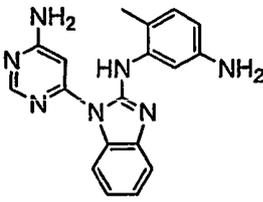
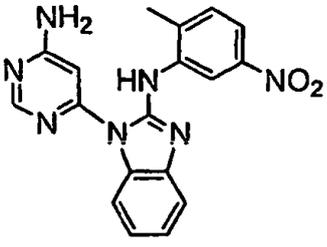
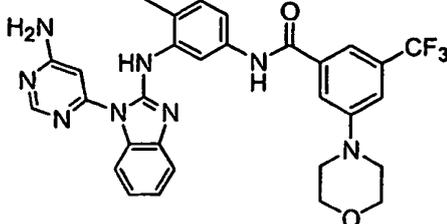
(continuación)

10		¹ H-RMN 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,12(<i>sa</i> , 1H), 10,57(<i>s</i> , 1H), 9,72(<i>sa</i> , 1H), 8,88(<i>sa</i> , 1H), 8,57(<i>s</i> , 1H), 8,27(<i>d</i> , <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,13(<i>d</i> , <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,74(<i>d</i> , <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,72-7,67(<i>m</i> , 2H), 7,53-7,45(<i>m</i> , 3H), 7,28(<i>t</i> , <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,24(<i>t</i> , <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,97(<i>s</i> , 1H), 3,76-3,70(<i>m</i> , 2H), 3,50-3,44(<i>m</i> , 2H), 3,14 (<i>q</i> , <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,05-2,91(<i>m</i> , 4H), 2,51-2,46(<i>m</i> , 2H), 2,45 (<i>s</i> , 3H), 1,22 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H); EM <i>m/z</i> 630,3 (M + 1).
11		¹ H-RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,42 (<i>s</i> , 1H), 8,85 (<i>s</i> , 1H), 8,24 (<i>s</i> , 1H), 7,81 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (<i>t</i> , <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,26 (<i>s</i> , 2H), 7,12 (<i>s</i> , 1H), 6,48 (<i>s</i> , 1H), 3,99 (<i>s</i> , 6H), 3,80-3,60 (<i>m</i> , 2H), 3,40-3,22 (<i>m</i> , 2H), 2,00-1,80 (<i>m</i> , 4H), 1,42 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7,5 Hz, 6H); EM <i>m/z</i> 490,3 (M + 1).
12		¹ H-RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,57-10,50 (<i>sa</i> , 1H), 9,95 (<i>s</i> , 1H), 8,73 (<i>s</i> , 1H), 7,63 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,60-7,50 (<i>sa</i> , 2H), 7,50 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,24 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (<i>s</i> , 1H), 7,01 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,96 (<i>s</i> , 2H), 6,34 (<i>s</i> , 1H), 3,82-3,72 (<i>m</i> , 10H), 3,16-3,06 (<i>m</i> , 4H); EM <i>m/z</i> 524,2 (M + 1).

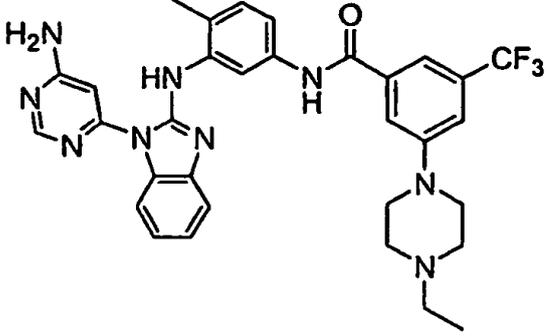
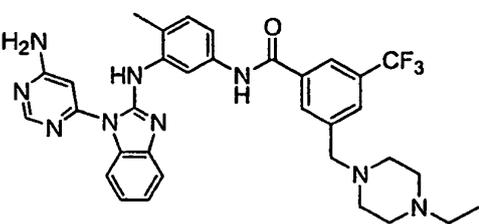
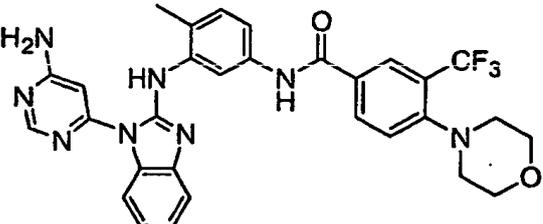
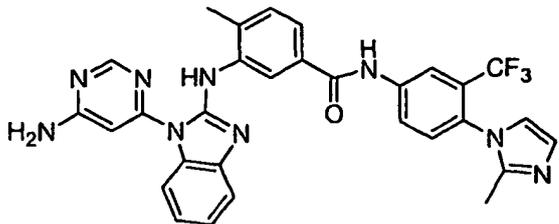
(continuación)

13		EM m/z 504,2 (M + 1).
14		EM m/z 361,1 (M + 1).
15		¹ H-RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,16 (sa, 1H), 10,84 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71-7,65(m, 2H), 7,53-7,42(m, 4H), 7,30-7,18(m, 2H), 6,96 (s, 1H), 2,46(s, 3H), 2,37 (s, 3H); EM m/z 584,2(M + 1).
16		¹ H-RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,70 (s, 1H), 9,63(s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,50-7,44(m, 3H), 7,36-7,18(m, 4H), 6,94 (s, 1H), 2,36(s, 6H); EM m/z 584,2(M + 1).

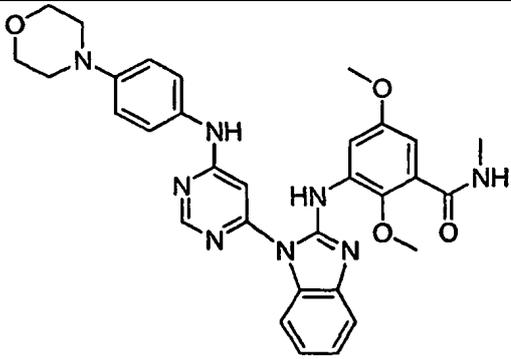
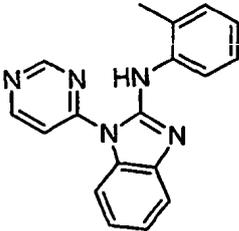
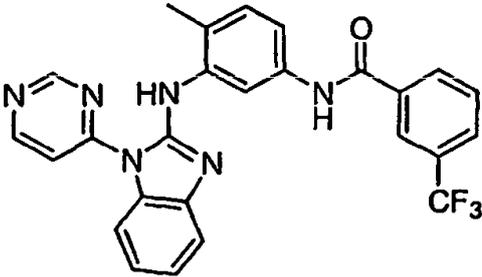
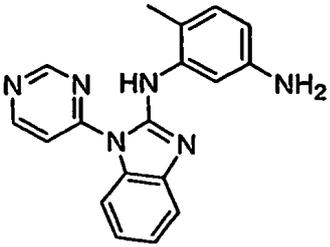
(continuación)

17		¹ H-RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,95 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,92-7,77 (m, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 4H), 7,24-7,10 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 3,54-3,00 (m, 5H), 2,81-2,74 (m, 3H), 2,32-2,22 (m, 4H), 2,12-1,92 (m, 2H), 1,80-1,64 (m, 1H); EM <i>m/z</i> 617,3 (M + 1).
18		EM <i>m/z</i> 332,2 (M + 1).
19		EM <i>m/z</i> 362,1 (M + 1).
20		EM <i>m/z</i> 589,2 (M + 1).

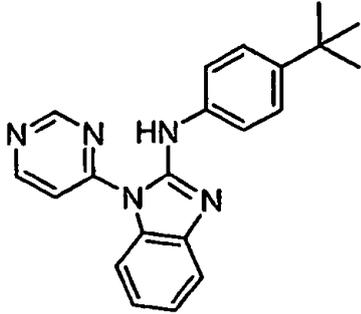
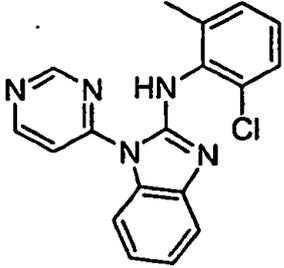
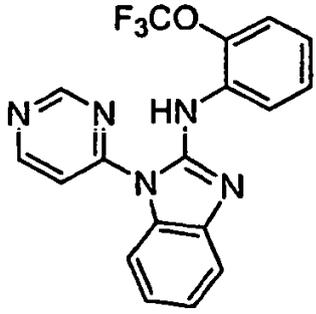
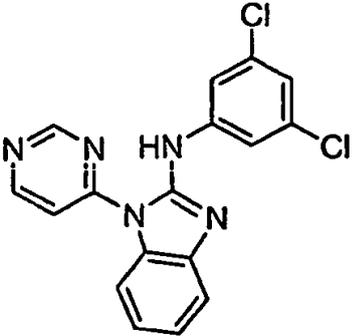
(continuación)

21		EM m/z 616,3 (M + 1).
22		EM m/z 630,3 (M + 1).
23		EM m/z 589,2 (M + 1).
24		$^1\text{H-RMN}$ 600 MHz (DMSO- d_6) δ 11,50-11,00 (sa, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,55 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 8,37 (dd, $J=8,2, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (d, $J=8,2\text{ Hz}$, 1H), 7,81 (d, $J=2,0\text{ Hz}$, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55-7,46. (m, 4H), 7,87 (d, $J=8,2\text{ Hz}$, 1H), 7,27 (t, $J=8,2\text{ Hz}$, 1H), 7,22 (t, $J=8,2\text{ Hz}$, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); EM m/z 584,2 (M + 1).

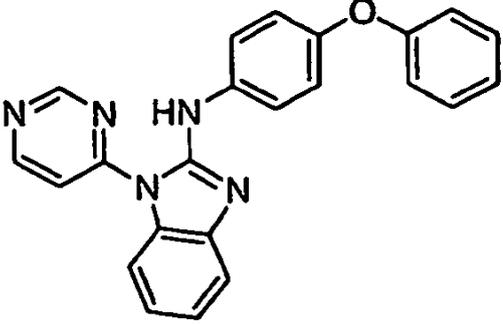
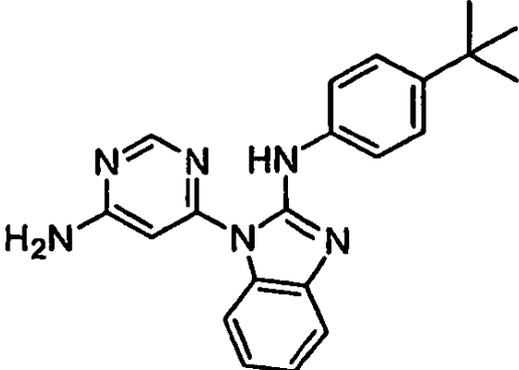
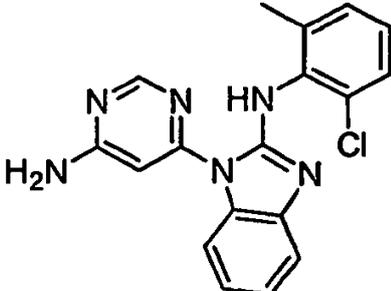
(continuación)

25		EM m/z 581,2 (M + 1).
26		EM m/z 302,2 (M + 1).
27		EM m/z 489,2 (M + 1).
28		EM m/z 317,2 (M + 1).

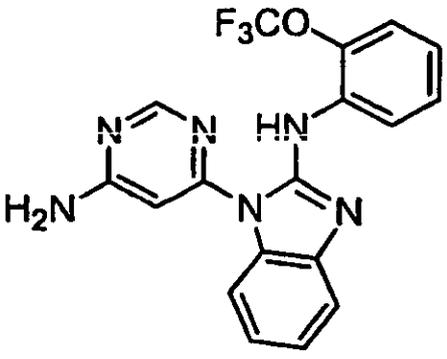
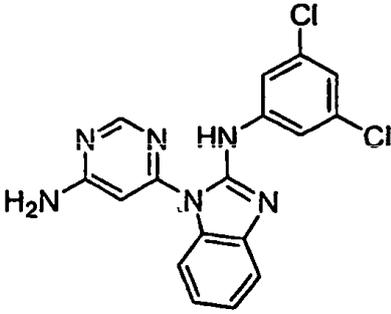
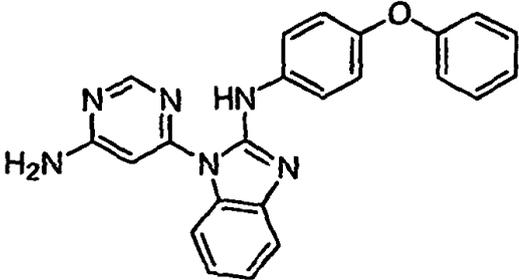
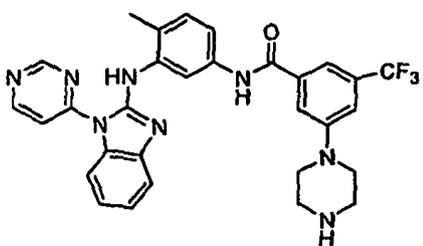
(continuación)

29		EM m/z 344,2 (M + 1).
30		EM m/z 336,1 (M + 1).
31		EM m/z 372,1 M + EM m/z 372,1 (M + 1).
32		EM m/z 356,1 (M + 1).

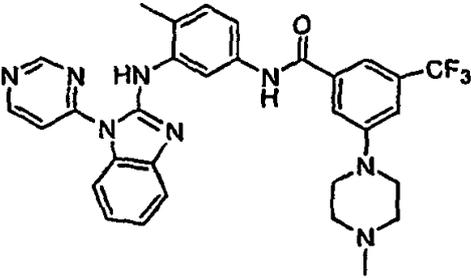
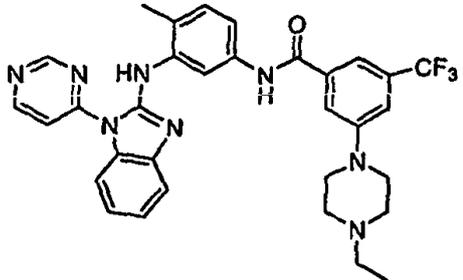
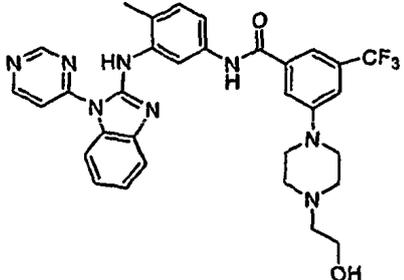
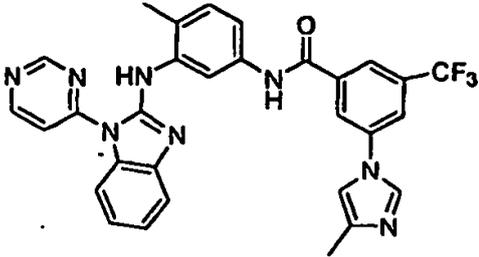
(continuación)

33	 <chem>Oc1ccc(Oc2ccccc2)cc1Nc3c4ccccc4n3c5ccncc5</chem>	EM m/z 380,2 (M + 1).
34	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Nc2c3ccccc3n2c4cc(N)nc4)cc1</chem>	EM m/z 359,2 (M+ 1).
35	 <chem>Cc1cc(Cl)ccc1Nc2c3ccccc3n2c4cc(N)nc4</chem>	EM m/z 351,1 (M + 1).

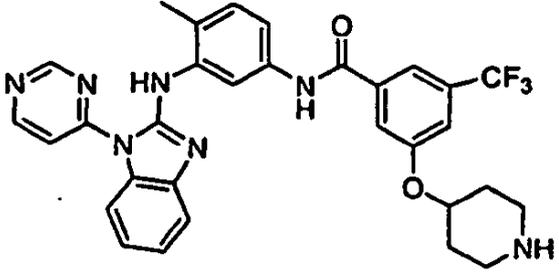
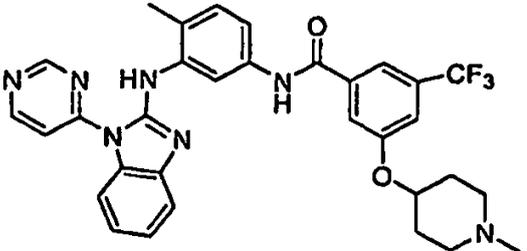
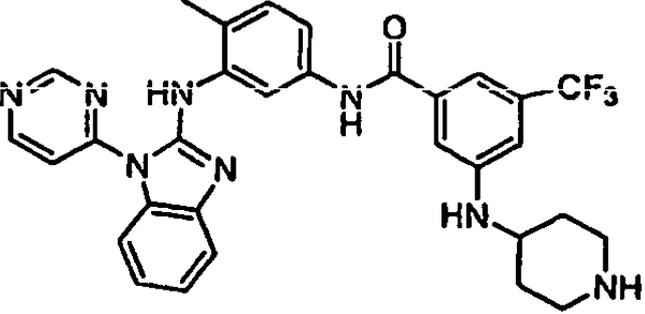
(continuación)

36		EM <i>m/z</i> 387,1 (M + 1).
37		EM <i>m/z</i> 371,1 (M + 1)
38		EM <i>m/z</i> 395,2 (M + 1).
39		EM <i>m/z</i> 5732. (M+ 1).

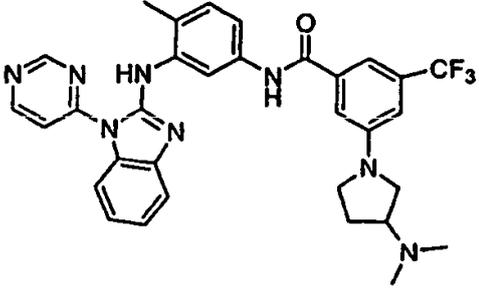
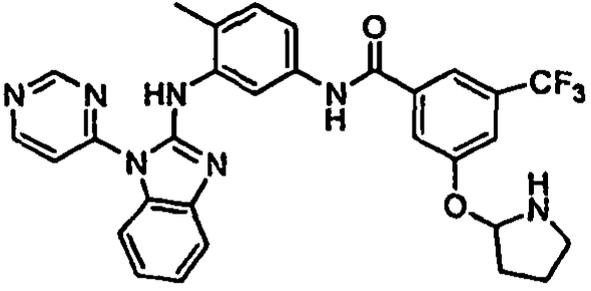
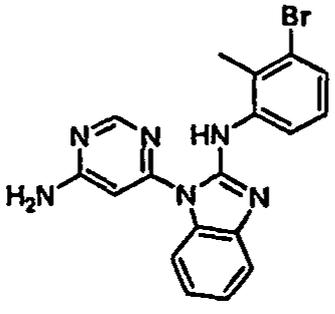
(continuación)

40		EM m/z 587,2 (M + 1).
41		EM m/z 601,1 (M + 1).
42		EM m/z 617,2 (M + 1).
43		EM m/z 569,2 (M + 1).

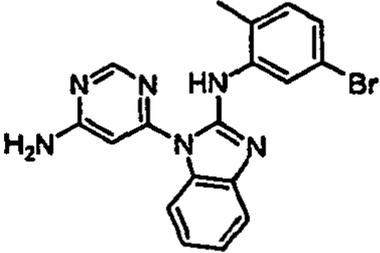
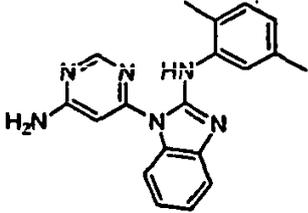
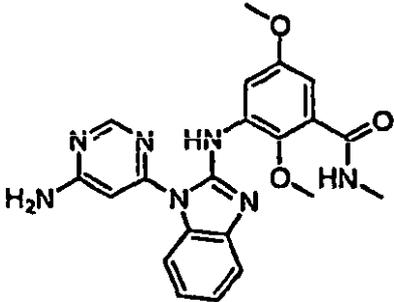
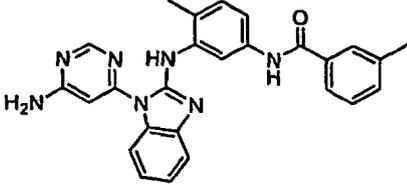
(continuación)

44		EM <i>m/z</i> 588,2 (M + 1).
45		EM <i>m/z</i> 602,2 (M + 1).
46		EM <i>m/z</i> 587,2 (M + 1).

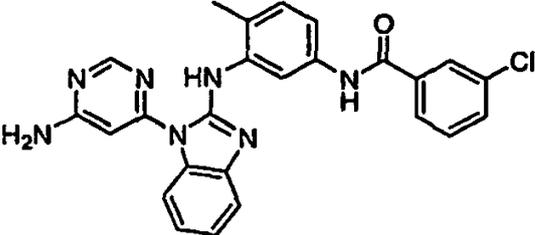
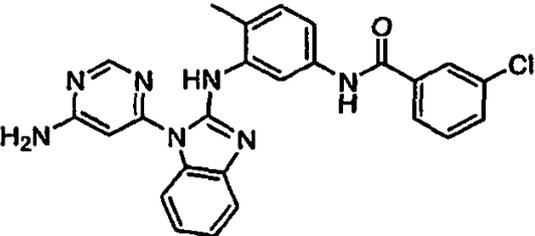
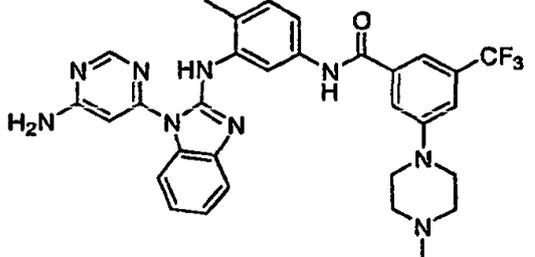
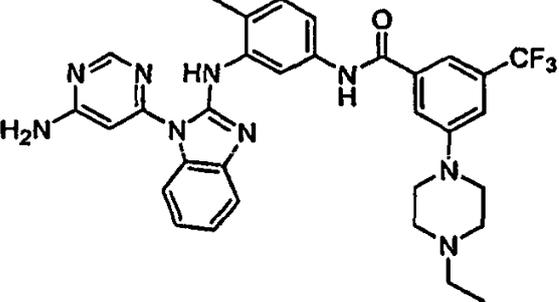
(continuación)

47		EM m/z 601,1 (M + 1).
48		EM m/z 574,2 (M + 1).
49		EM m/z 395,1 (M + 1).

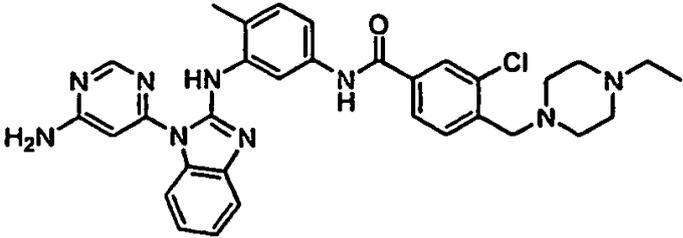
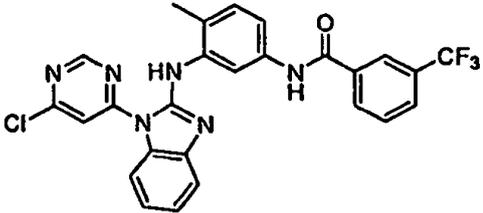
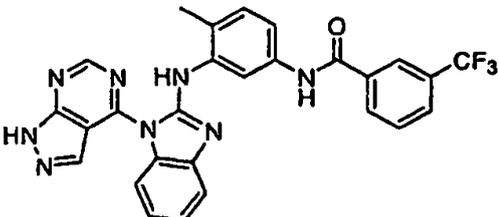
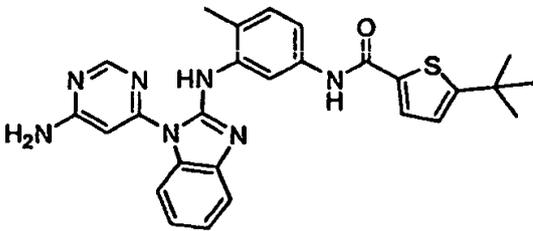
(continuación)

50		EM m/z 395,1 (M + 1).
51		EM m/z 331,2 (M + 1).
52		EM m/z 420,2 (M + 1).
53		EM m/z 450,2 (M + 1).

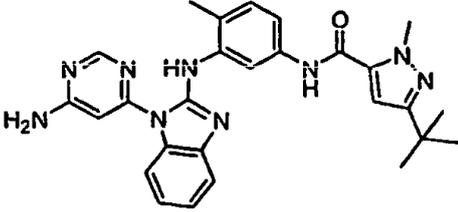
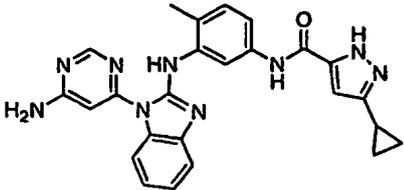
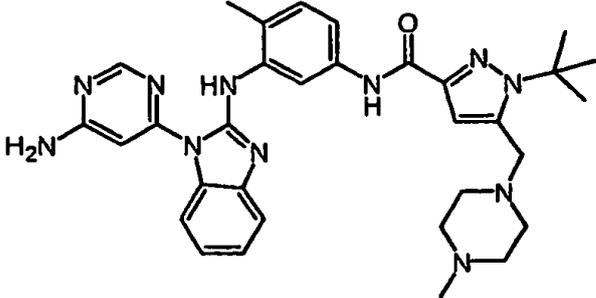
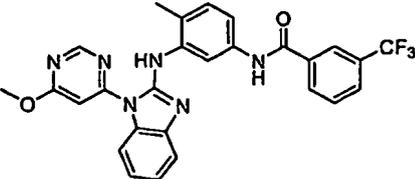
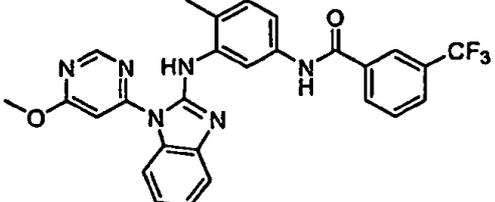
(continuación)

54		EM m/z 470,2 (M + 1).
55		EM m/z 504,1 (M + 1).
56		EM m/z 602,2 (M + 1).
57		EM m/z 616,2 (M + 1).

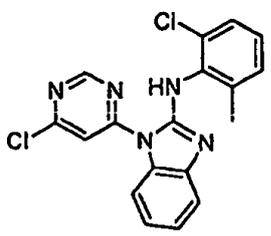
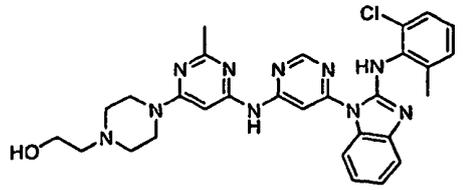
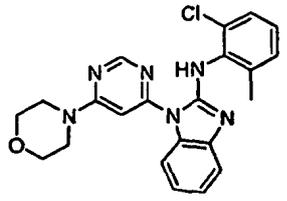
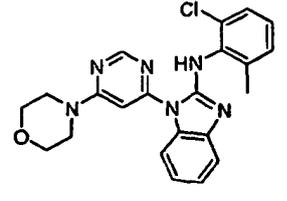
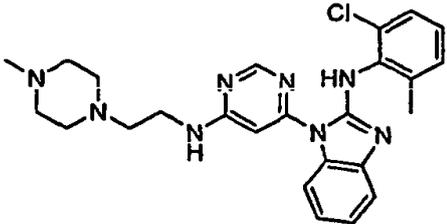
(continuación)

58		EM m/z 596,2 (M + 1).
59		EM m/z 523,2 (M + 1)
60		EM m/z 529,2 (M+ 1).
61		EM m/z 498,2 (M + 1).

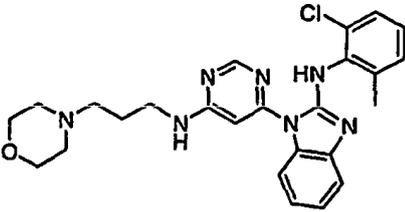
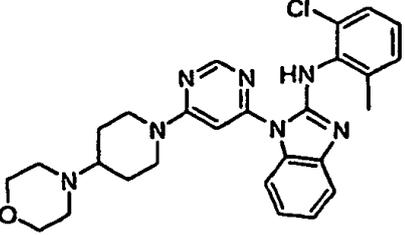
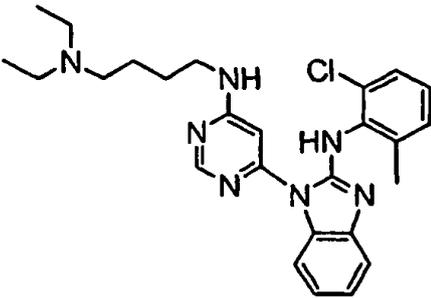
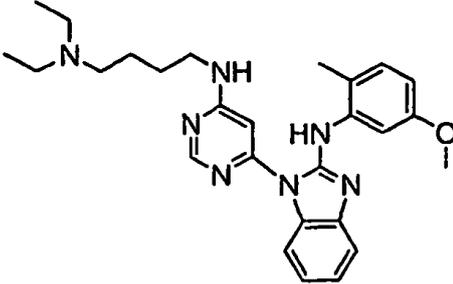
(continuación)

62		EM m/z 496,2 (M + 1).
63		EM m/z 466,2 (M+ 1).
64		EM m/z 594,2 (M + 1).
65		EM m/z 519,2 (M + 1).
66		EM m/z 576,2 (M + 1).

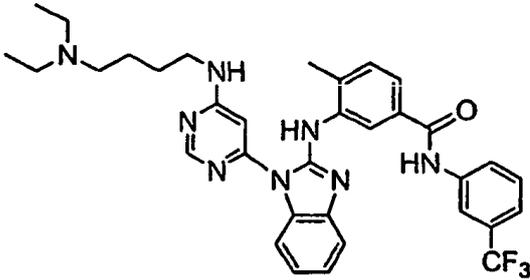
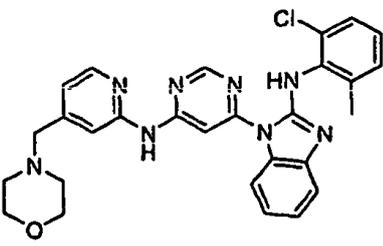
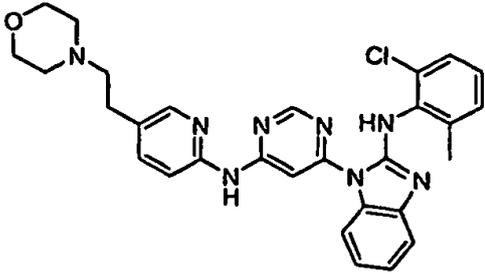
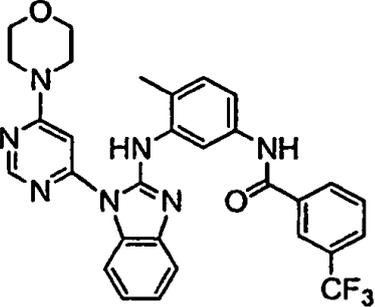
(continuación)

67		EM m/z 370,1 (M + 1).
68		EM m/z 571,1 (M + 1).
69		EM m/z 421,2 (M + 1).
70		EM m/z 436,2 (M + 1).
71		EM m/z 477,2 (M + 1).

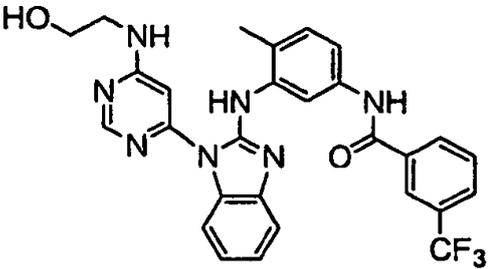
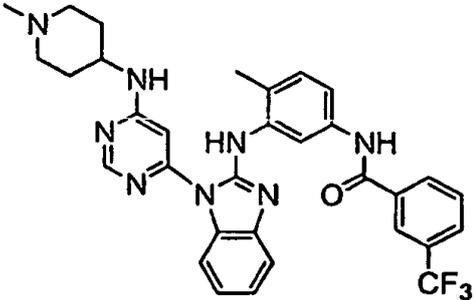
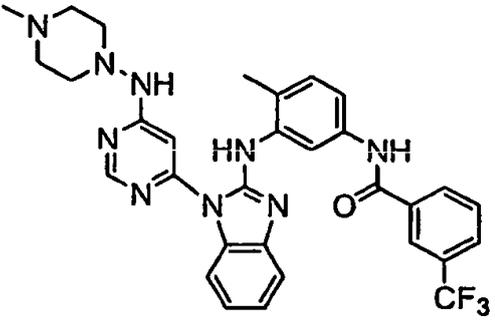
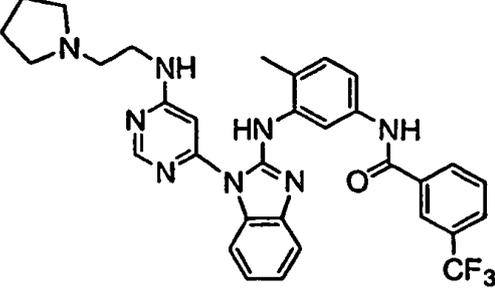
(continuación)

72		EM m/z 478,2 (M + 1).
73		EM m/z 504,1 (M + 1).
74		EM m/z 478,2 (M + 1).
75		EM m/z 474,3 (M + 1).

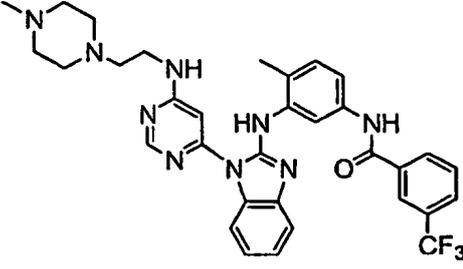
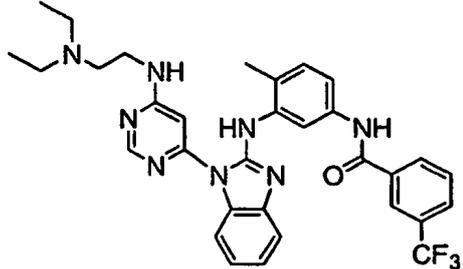
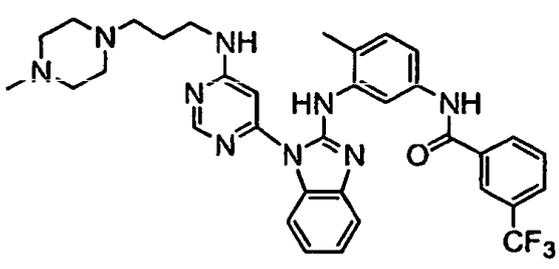
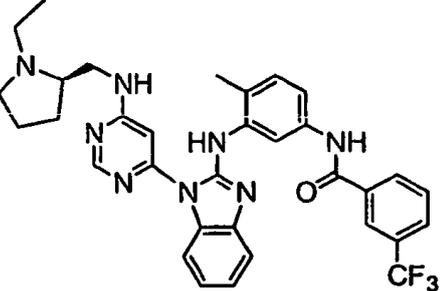
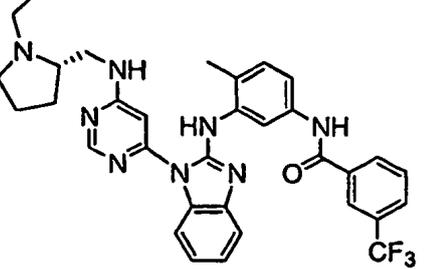
(continuación)

76		EM m/z 631,1 (M + 1).
77		EM m/z 527,2 (M + 1).
78		EM m/z 541,2 (M+ 1).
79		EM m/z 574,2 (M + 1).

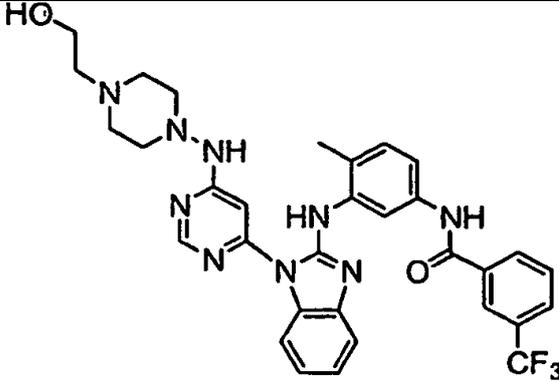
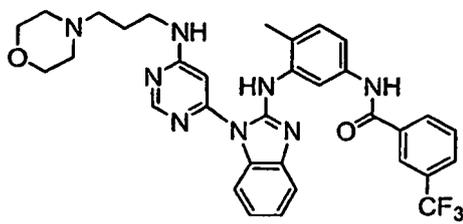
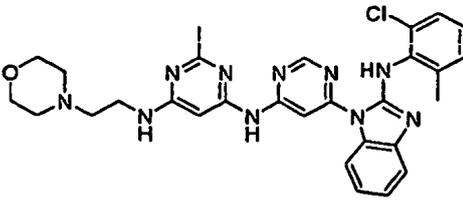
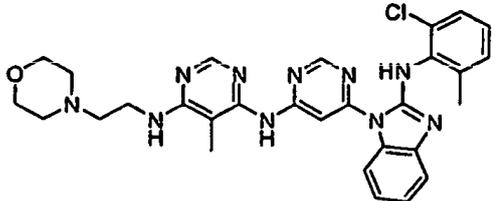
(continuación)

80		EM m/z 548,2 (M + 1).
81		EM m/z 601,2 (M + 1).
82		EM m/z 602,2 (M + 1).
83		EM m/z 601,2 (M + 1).

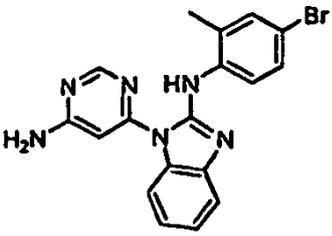
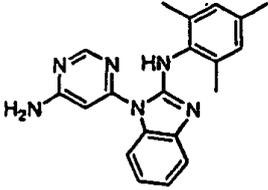
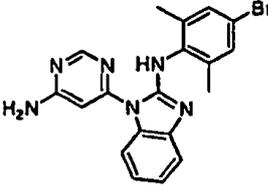
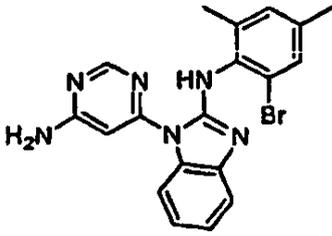
(continuación)

84		EM m/z 630,3 (M + 1).
85		EM m/z 603,3 (M + 1).
86		EM m/z 644,3 (M + 1).
87		EM m/z 615,2 (M+ 1).
88		EM m/z 615,2 (M+ 1).

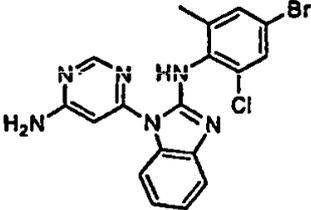
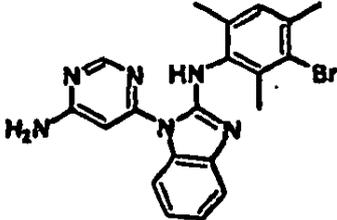
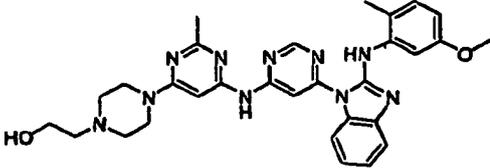
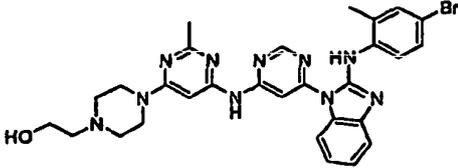
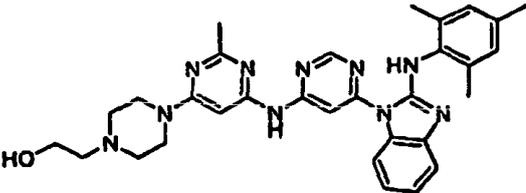
(continuación)

89		EM m/z 632,2 (M + 1).
90		EM m/z 631,1 (M+ 1).
91		EM m/z 571,2 (M + 1).
92		EM m/z 571,2 (M + 1).

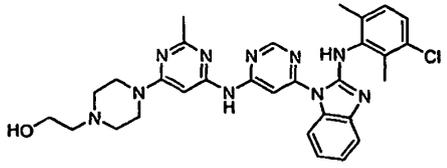
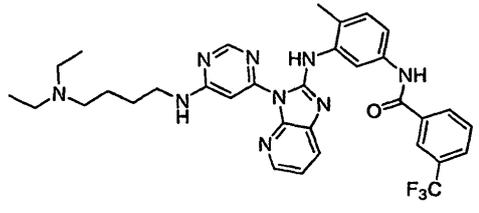
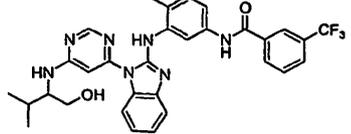
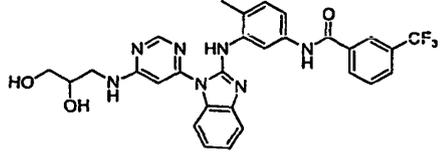
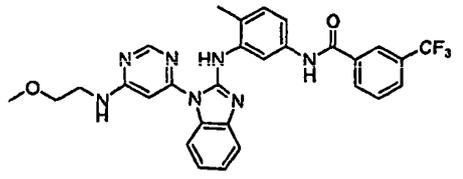
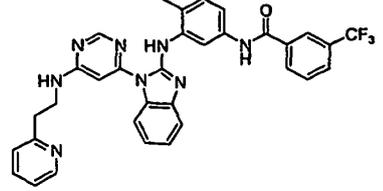
(continuación)

93		EM m/z 395,1 (M + 1).
94		EM m/z 345,2 (M + 1).
95		EM m/z 409,1 (M + 1).
96		EM m/z 409,1 (M + 1).

(continuación)

97		EM <i>m/z</i> 429,1 (M + 1).
98		EM <i>m/z</i> 423,1 (M + 1).
100		EM <i>m/z</i> 567,3 (M + 1).
101		EM <i>m/z</i> 615,2 (M + 1).
102		EM <i>m/z</i> 565,3 (M + 1).

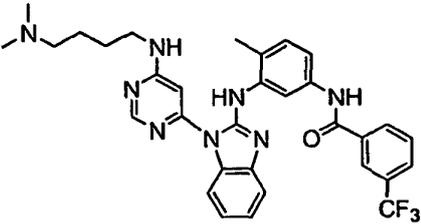
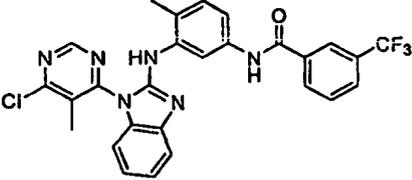
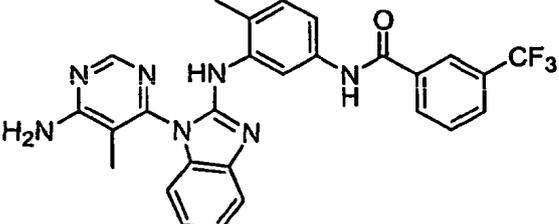
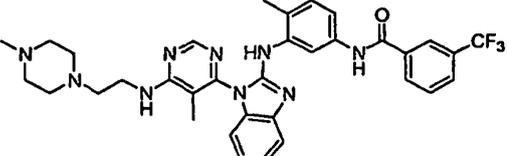
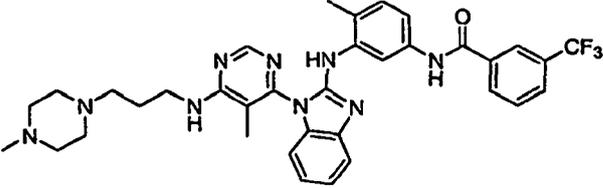
(continuación)

103		EM m/z 585,2 (M + 1).
104		EM m/z 632,3 (M + 1).
105		EM m/z 590,2 (M + 1).
106		EM m/z 578,2 (M + 1).
107		EM m/z 562,2 (M + 1).
108		EM m/z 609,2 (M + 1).

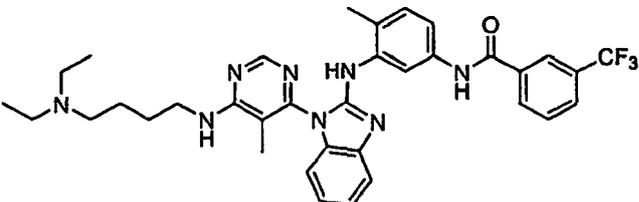
(continuación)

109		EM m/z 601,2 (M + 1).
110		EM m/z 632,3 (M + 1).
111		EM m/z 439,2 (M + 1).
112		EM m/z 483,2 (M + 1).
113		EM m/z 478,2 (M + 1).
114		EM m/z 426,2 (M + 1).

(continuación)

115		EM m/z 603,3 (M + 1).
116		EM m/z 537,1 (M + 1).
117		EM m/z 518,2 (M+ 1).
118		EM m/z 644,3 (M+ 1).
119		EM m/z 658,3 (M+ 1).

(continuación)

120		EM m/z 645,3 (M+ 1).
-----	------------------------------------------------------------------------------------	----------------------

Ensayos

- 5 Se someten a ensayo los compuestos de la presente invención para medir su capacidad de inhibir selectivamente la actividad cinasa Bcr-Ab1, FGFR3 y b-Raf tanto mediante ensayo enzimático como ensayo celular. Además, se someten a ensayo los compuestos para medir su capacidad para inhibir cinasas Abl, BMX, BTK, CHK2, c-RAF, CSK, c-SRC, Fes, Flt3, IKK α , IKK β , JNK2 α 2, Lck, Met, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, p70S6K, PDGFR α , PKA, PKB α , PKD2, Rsk1, SAPK2 α , SAPK2 β , SAPK3, SGK, Tie2 y TrkB.

Inhibición de la proliferación celular dependiente de BCR-Abl (procedimiento de alto rendimiento)

- 10 La línea celular murina usada es la línea celular progenitora hematopoyética 32D transformada con ADNc de BCR-Abl (32D-p210). Se mantienen estas células en RPMI/10% de suero de ternero fetal (RPMI/FCS) complementado con penicilina 50 μ g/ml, estreptomycin 50 μ g/ml y L-glutamina 200 mM. Se mantienen de manera similar células 32D no transformadas con la adición del 15% de medio condicionado WEHI como fuente de IL3.

- 15 Se siembran en placa 50 μ l de una suspensión de células 32D o 32D-p210 en microplacas de 384 pocillos Greiner (negras) a una densidad de 5000 células por pocillo. Se añaden 50 nl de compuesto de prueba (1 mM en disolución madre de DMSO) a cada pocillo (se incluye STI571 como control positivo). Se incuban las células durante 72 horas a 37°C, 5% de CO₂. Se añaden 10 μ l de una disolución de Alamar Blue al 60% (Tek diagnostics) a cada pocillo y se incuban las células durante 24 horas adicionales. Se cuantifica la intensidad de fluorescencia (excitación a 530 nm, emisión a 580 nm) usando el sistema AcquestTM (Molecular Devices).

- 20 Inhibición de la proliferación celular dependiente de BCR-Abl

- 25 Se siembran en placa células 32D-p210 en placas TC de 96 pocillos a una densidad de 15.000 células por pocillo. Se añaden 50 μ l de diluciones en serie de dos veces del compuesto de prueba ($C_{m\acute{a}x}$ es 40 μ M) a cada pocillo (se incluye STI571 como control positivo). Tras incubar las células durante 48 horas a 37°C, 5% de CO₂, se añaden 15 μ l de MTT (Promega) a cada pocillo y se incuban las células durante 5 horas adicionales. Se cuantifica la densidad óptica a 570 nm espectrofotométricamente y se determinan los valores de C_{50} , la concentración del compuesto requerida para una inhibición del 50%, a partir de una curva de respuesta a la dosis.

Efecto sobre la distribución del ciclo celular

- 30 Se siembran en placa células 32D y 32D-p210 en placas TC de 6 pocillos a $2,5 \times 10^6$ células por pocillo en 5 ml de medio y se añade el compuesto de prueba a 1 ó 10 μ M (se incluye STI571 como control). Entonces se incuban las células durante 24 ó 48 horas a 37°C, 5% de CO₂. Se lavan 2 ml de suspensión celular con PBS, se fijan en EtOH al 70% durante 1 hora y se tratan con PBS/EDTA/ARNasa A durante 30 minutos. Se añade yoduro de propidio (Cf = 10 μ g/ml) y se cuantifica la intensidad de fluorescencia mediante citometría de flujo en el sistema FACScaliburTM (BD Biosciences). Los compuestos de prueba de la presente invención demuestran un efecto apoptótico sobre las células 32D-p210 pero no inducen apoptosis en las células originales 32D.

- 35 Efecto sobre la autofosforilación de BCR-Abl celular

- 40 Se cuantifica la autofosforilación de BCR-Abl con Elisa de captura usando un anticuerpo de captura específico para c-abl y un anticuerpo antifosfotirosina. Se siembran en placa células 32D-p210 en placas TC de 96 pocillos a 2×10^5 células por pocillo en 50 μ l de medio. Se añaden 50 μ l de diluciones en serie de dos veces de los compuestos de prueba ($C_{m\acute{a}x}$ es 10 μ M) a cada pocillo (se incluye STI571 como control positivo). Se incuban las células durante 90 minutos a 37°C, 5% de CO₂. Entonces se tratan las células durante 1 hora en hielo con 150 μ l de tampón de lisis

(Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 5 mM, EGTA 1 mM y NP-40 al 1%) que contiene inhibidores de fosfatasa y proteasa. Se añaden 50 μ l de lisado celular a placas "Optiplate" de 96 pocillos recubiertas previamente con anticuerpo específico anti-abl y se bloquean. Se incuban las placas durante 4 horas a 4°C. Tras lavar con tampón TBS-Tween 20, se añaden 50 μ l de anticuerpo antifosfotirosina conjugado con fosfatasa alcalina y se incuba
 5 adicionalmente la placa durante la noche a 4°C. Tras lavar con tampón TBS-Tween 20, se añaden 90 μ l de un sustrato luminiscente y se cuantifica la luminiscencia usando 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 de BCR-Abl celular de una manera dependiente de la dosis.

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

10 Se someten a prueba los compuestos de la invención para determinar su efecto antiproliferativo sobre células Ba/F3 que expresan formas o bien mutantes o bien de tipo natural de BCR-Abl (G250E, E255V, T315I, F317L, M351T) que confiere resistencia o sensibilidad disminuida a STI571. Se sometió a prueba el efecto antiproliferativo de estos compuestos sobre las células que expresan BCR-Abl mutante y sobre las células no transformadas a 10, 3,3, 1,1 y
 15 0,37 μ M tal como se describió anteriormente (en medios que carecen de IL3). Se determinaron los valores de CI_{50} de los compuestos que carecen de toxicidad sobre las células no transformadas a partir de las curvas de respuesta a la dosis obtenidas tal como se describió anteriormente.

FGFR3 (ensayo enzimático)

Se lleva a cabo el ensayo de actividad cinasa con FGFR3 purificado (Upstate) en un volumen final de 10 μ l que
 20 contiene 0,25 μ g/ml de enzima en tampón cinasa (Tris-HCl 30 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 15 mM, $MnCl_2$ 4,5 mM, Na_3VO_4 15 μ M y BSA 50 μ g/ml) y sustratos (biotina-poli-EY(Glu, Tyr) 5 μ g/ml (CIS-US, Inc.) y ATP 3 μ M). Se obtienen dos disoluciones: la primera disolución de 5 μ l que contiene la enzima FGFR3 en tampón cinasa se dispensó en primer lugar en placas ProxiPlate® en formato de 384 (Perkin-Elmer) seguido por la adición de 50 nl de compuestos
 25 disueltos en DMSO, luego se añadieron 5 μ L de la segunda disolución que contiene el sustrato (poli-EY) y ATP en tampón cinasa a cada pocillo. Se incuban las reacciones a temperatura ambiente durante una hora, se paran añadiendo 10 μ l de mezcla de detección HTRF, que contiene Tris-HCl 30 mM pH 7,5, KF 0,5 M, EDTA 50 mM, BSA 0,2 mg/ml, estreptavidina-XL665 0,2 mg/ml (CIS-US, Inc.) y anticuerpo antifosfotirosina conjugado con criptato 150 ng/ml (CIS-US, Inc.). Tras una hora de incubación a temperatura ambiente para permitir la interacción
 30 estreptavidina-biotina, se leen las señales fluorescentes de resolución temporal en un instrumento Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Se calculan los valores de CI_{50} mediante análisis de regresión lineal de la inhibición en porcentaje de cada compuesto a 12 concentraciones (dilución 1:3 de desde 50 μ M hasta 0,28 nM). En este ensayo, los compuestos de la invención tienen una CI_{50} en el intervalo de 10 nM a 2 μ M.

FGFR3 (Ensayo celular)

Se someten a prueba los compuestos de la invención para determinar su capacidad de inhibir la proliferación de
 35 células Ba/F3-TEL-FGFR3 transformadas, que depende de la actividad cinasa celular de FGFR3. Se cultivan Ba/F3-TEL-FGFR3 hasta 800.000 células/ml en suspensión, con RPMI 1640 complementado con el 10% de suero bovino fetal como medio de cultivo. Se dispensan las células en una placa en formato de 384 pocillos a 5000 células/pocillo en 50 μ l de medio de cultivo. Se disuelven los compuestos de la invención y se diluyen en dimetilsulfóxido (DMSO). Se obtienen en DMSO diluciones en serie 1:3 de doce puntos para crear gradiente de concentraciones que oscilan normalmente entre 10 mM y 0,05 μ M. Se añaden células con 50 nl de compuestos diluidos y se incuban durante 48
 40 horas en un incubador de cultivo celular. Se añade a los pocillos AlamarBlue® (TREK Diagnostic Systems), que puede usarse para controlar el entorno reductor creado por las células en proliferación, a una concentración final del 10%. Tras unas cuatro horas adicionales de incubación en un incubador de cultivo celular a 37°C, se cuantifican las señales fluorescentes de AlamarBlue® reducido (excitación a 530 nm, emisión a 580 nm) en un instrumento Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Se calculan los valores de CI_{50} mediante análisis de regresión lineal de la inhibición
 45 en porcentaje de cada compuesto a 12 concentraciones.

FLT3 y PDGFR β (ensayo celular)

Se estudian los efectos de los compuestos de la invención sobre la actividad celular de FLT3 y PDGFR β usando
 métodos idénticos a los descritos anteriormente para estudiar la actividad celular de FGFR3, excepto porque en lugar de usar Ba/F3-TEL-FGFR3, se usan Ba/F3-FLT3-ITD y Ba/F3-Tel-PDGFR β , respectivamente.

50 b-Raf - ensayo enzimático

Se someten a ensayo los compuestos de la invención para determinar su capacidad de inhibir la actividad de b-Raf. Se lleva a cabo el ensayo en placas MaxiSorp de 384 pocillos (NUNC) con paredes negras y fondo transparente. El sustrato, I κ B α , se diluye en DPBS (1:750) y se añaden 15 μ l a cada pocillo. Se incuban las placas a 4°C durante la

noche y se lavan 3 veces con TBST (Tris 25 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM y Tween-20 al 0,05%) usando el lavador de placas EMBLA. Se bloquean las placas mediante Superblock (15 μ l/pocillo) durante 3 horas a temperatura ambiente, se lavan 3 veces con TBST y se secan dándolas golpecillos. Se añade tampón de ensayo que contiene ATP 20 μ M (10 μ l) a cada pocillo seguido por 100 nl o 500 nl de compuesto. Se diluye b-Raf en el tampón de ensayo (1 μ l en 25 μ l) y se añaden 10 μ l de b-Raf diluido a cada pocillo (0,4 μ g/pocillo). Se incuban las placas a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se para la reacción de la cinasa lavando las placas 6 veces con TBST. Se diluye anticuerpo frente a fosf-I κ B α (Ser32/36) en Superblock (1:10.000) y se añaden 15 μ l a cada pocillo. Se incuban las placas a 4°C durante la noche y se lavan 6 veces con TBST. Se diluye anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón conjugado con AP en Superblock (1:1.500) y se añaden 15 μ l a cada pocillo. Se incuban las placas a temperatura ambiente durante 1 hora y se lavan 6 veces con TBST. Se añaden 15 μ l de sustrato Attophos AP fluorescente (Promega) a cada pocillo y se incuban las placas a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se leen las placas en un instrumento Acquest o Analyst GT usando un programa de intensidad de fluorescencia (excitación a 455 nm, emisión a 580 nm).

b-Raf - ensayo celular

Se someten a ensayo los compuestos de la invención en células A375 para determinar su capacidad de inhibir la fosforilación de MEK. La línea celular A375 (ATCC) se deriva de un paciente humano con melanoma y tiene una mutación V599E en el gen de B-Raf. Los niveles de MEK fosforilada son elevados debido a la mutación de B-Raf. Se incuban células A375 de subconfluentes a confluentes con los compuestos durante 2 horas a 37°C en medio libre de suero. Se lavan las células una vez con PBS frío y se lisan con el tampón de lisis que contiene Triton X100 al 1%. Tras la centrifugación, se someten los sobrenadantes a SDS-PAGE y se transfieren entonces a membranas de nitrocelulosa. Entonces se someten las membranas a inmunotransferencia de tipo Western con anticuerpo anti-fosfo-MEK (ser217/221) (Cell Signaling). Se controla la cantidad de MEK fosforilada mediante la densidad de bandas de fosfo-MEK en las membranas de nitrocelulosa.

Upstate KinaseProfiler™ - Ensayo de unión a filtro radioenzimático

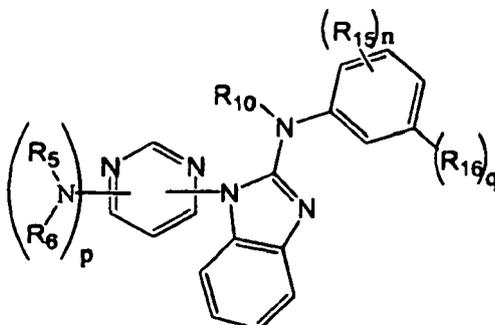
Se evalúan los compuestos de la invención para determinar su capacidad de inhibir miembros individuales del panel de cinasas. Se someten a prueba los compuestos por duplicado a una concentración final de 10 μ M siguiendo este protocolo genérico. Obsérvese que la composición del tapón cinasa y los sustratos varían para las diferentes cinasas incluidas en el panel "Upstate KinaseProfiler™". Se mezclan tampón cinasa (2,5 μ l, 10x - que contiene MnCl₂ cuando se requiera), cinasa activa (0,001-0,01 unidades; 2,5 μ l), péptido Poli(Glu4-Tyr) o específico (5-500 μ M o 0,01 mg/ml) en tampón cinasa y tampón cinasa (50 μ M; 5 μ l) en un tubo eppendorf en hielo. Se añade una mezcla de Mg/ATP (10 μ l; MgCl₂ 67,5 (o 33,75) mM, ATP 450 (o 225) μ M y [γ -³²P]-ATP 1 μ Ci/ μ l (3000 Ci/mmol)) y se incuba la reacción a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 10 minutos. Se coloca la mezcla de reacción (20 μ l) sobre un cuadrado de papel P81 de 2 cm x 2 cm (fosfocelulosa, para sustratos peptídicos cargados positivamente) o Whatman n° 1 (para el sustrato peptídico Poli(Glu4-Tyr)). Se lavan los cuadrados de ensayo 4 veces, durante 4 minutos cada una, con ácido fosfórico al 0,75% y se lavan una vez con acetona durante 5 minutos. Se transfieren los cuadrados de ensayo a un vial de centelleo, se añaden 5 ml de cóctel de centelleo y se cuantifica la incorporación de ³²P (cpm) al sustrato peptídico con un contador de centelleo Beckman. Se calcula la inhibición en porcentaje para cada reacción.

Los compuestos de la presente invención, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, presentan propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, tal como se indica mediante las pruebas *in vitro* descritas en esta solicitud. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención preferiblemente muestran una CI₅₀ en el intervalo de 1 x 10⁻¹⁰ a 1 x 10⁻⁵ M, preferiblemente inferior a 500 nM, 250 nM, 100 nM y 50 nM para BCR-Abl y G250E de tipo natural, y mutantes E255V, T315I, F317L y M351T BCR-Abl. Los compuestos de la presente invención preferiblemente, a una concentración de 10 nM, preferiblemente muestran una inhibición en porcentaje de más del 50%, preferiblemente superior a aproximadamente el 70%, frente a las cinasas Alk, Abl, BRK, Blk, BMX, CSK, c-Src, c-Raf, EGFR, Fes, FGFR3, Fms, Fyn, IGF-IR, IR, IKK α , IKK β , JAK2, JAK3, KDR, Lck Met, p70S6k, Ros, Rsk1, SAPK2 α , SAPK2 β , SAPK3, SIK, Tie2, TrkB y/o WNK3.

Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en el presente documento son sólo para fines ilustrativos y que a la luz de los mismos se sugerirán diversas modificaciones o cambios a los expertos en la técnica y deben incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula la:



Ia

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

5 p se selecciona de 0 y 1;

n es 1-3;

q es 1;

10 R₅ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -XNR₇R₈, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

R₆ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R₅ y R₆ junto con el nitrógeno al que R₅ y R₆ están ambos unidos forman heteroarilo C₁₋₁₀ o heterocicloalquilo C₃₋₈;

15 en el que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de R₅ o la combinación de R₅ y R₆ puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo sustituido con halo, alcoxilo sustituido con halo, -XNR₇R₈, -XOR₇, -XNR₇S(O)₂R₈, -XNR₇S(O)R₈, -XNR₇SR₈, -XC(O)NR₇R₈, -XC(O)NR₇XNR₇R₈, -XNR₇C(O)NR₇R₈, -XNR₇XNR₇R₈, -XNR₇XOR₇, -XNR₇C(=NR₇)NR₇R₈, -XS(O)₂R₉, -XNR₇C(O)R₈, -XNR₇C(O)R₉, -XR₉, -XC(O)OR₈, -XS(O)₂NR₇R₈, -XS(O)NR₇R₈ y -XSNR₇R₈; en el que X es un enlace o alquileno C₁₋₄; R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y R₉ se selecciona de heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₁₀; en el que dicho heterocicloalquilo o heteroarilo de R₉ está opcionalmente sustituido con un radical seleccionado de alquilo C₁₋₄, -XNR₇XNR₇R₇, XNR₇XOR₇ y -XOR₇; en el que X es un enlace o alquileno C₁₋₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 2 radicales alquilo C₁₋₆ y R₇ se selecciona de hidrógeno, y alquilo C₁₋₄;

R₁₀ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

25 R₁₅ se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo sustituido con halo y alcoxilo sustituido con halo; y

30 R₁₆ se selecciona de halo, metoxilo, nitro, -NR₁₂C(O)R₁₃, -OR₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₂, -NR₁₂R₁₂, -NR₁₂C(O)NR₁₂R₁₃, -C(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₂S(O)₀₋₂R₁₃ y -S(O)₀₋₂NR₁₂R₁₃; en el que cada R₁₂ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; R₁₃ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀; en el que cualquier alquileno de un sustituyente R₁₃ puede tener un metileno sustituido por O o NR₇; en el que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₃ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con halo, alcoxilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ sustituido con halo, -XNR₇R₈, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heterocicloalquil C₃₋₁₀-alcoxilo C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; en el que X, R₇ y R₈ son tal como se describió anteriormente y en el que cualquier sustituyente arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₃ está además opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, -NR₇R₈, alcoxilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y alcoxilo C₁₋₆ sustituido con halo en el que los grupos cicloalquilo son conjuntos de anillos saturados o insaturados,

monocíclicos, bicíclicos condensados o policíclicos en puente, y los grupos heterocicloalquilo son grupos cicloalquilo con uno o más de los átomos de carbono de anillo sustituido por un resto seleccionado de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o S(O)₂- en el que R es H, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector de nitrógeno.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₅ se selecciona de hidrógeno, dietil-amino-etilo, morfolino-fenilo, morfolino-etilo, morfolino-propilo, 2-hidroxi-1-isopropil-etilo, 2,3-dihidroxipropilo, metoximetilo, ciclopropilo, metilo, 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilo, dietil-amino-butilo; benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, hidroximetil-fenilo, (1-hidroxietil)-fenilo, morfolino, piridinilo, hidroxietilo, metil-carbonilo, metilsulfonilo, metil-piridinilo, amino-ciclohexilo, piperidinilo, metil-piperidinilo, metil-piperazinilo, metil-piperazinil-etilo, metil-piperazinil-propilo, etil-pirrolidinil-metilo, dimetil-pirazolilo, metil-pirazolilo, dimetil-piridinilo, metil-piridinilo, etil-piperazinil-piridinilo, amino-carbonil-piridinilo, ciano-piridinilo, dimetil-amino-etilo, metoxi-etilo, metil-pirrolidinil-etilo, pirrolidinil-etilo, etil-pirazolilo, dimetil-amino-propilo, isopropilo, furanil-metilo, morfolino-propilo, morfolino-piperidinilo, morfolino-pirimidinilo, morfolino-metil-piridinilo, metil-piperazinil-propilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo, 2-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilo, metil-pirimidinilo, metoxi-piridinilo, fluoro-fenilo, dimetil-amino-etil-aminocarbonilo, piridinil-metilo, piridinil-etilo, amino-ciclohexilo, dimetilamino-butilo, tiazolil-metilo, hidroxietil-piperazinilo, metil-pirazinil-metilo, imidazolil-propilo y amino-carbonil-fenilo; o R₅ y R₆ junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos forman un grupo seleccionado de morfolino, piperidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de etilo, piridinilo y morfolino.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁₆ se selecciona de halo, metoxilo, nitro, -NH₂, -COOH, -NHC(O)R₁₃, -NHC(O)NHR₁₃, -C(O)NHR₁₃, -OR₁₃, -C(O)NHCH₃, -NHS(O)₂R₁₃ y -S(O)₂NHR₁₃; en el que R₁₃ se selecciona de fenilo, piridazinilo, piridinilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, quinoxalino, tienilo y tiazolilo; en el que R₁₃ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de metilo, metoxilo, t-butilo, ciclopropilo, halo, trifluorometilo, dietil-amino, dimetil-amino, bencilo, piperidinil-amino, pirrolidinil-metoxilo, etil-piperazinil-metilo, morfolino, metil-piperazinilo, metil-piperazinil-metilo, etil-piperazinilo, metil-imidazolilo, morfolino-metilo, pirrolidinil-piperidinilo, piperazinil-metilo, hidroxipiperidinilo, piperazinilo, etil-piperazinilo, 1-metil-piperidin-4-il-oxilo, piperidinil-oxilo, piperidinil-amino, dimetilamino-pirrolidinilo, pirrolidinil-oxilo, metilpirazinilo, pirazinilo y hidroxietil-piperazinilo.

4. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-benzamida (1),

30 N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-benzamida (2),

N-(3-{1-[6-(4-dietilamino-butilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (3),

35 N-(3-{1-[6-(4-dietilamino-butilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-benzamida (4),

N-(3-{1-[6-(4-dietilamino-butilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida (5),

N-(3-{1-[6-(4-dietilamino-butilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (6),

40 N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida (7),

N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-benzamida (8),

3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-5-metoxi-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida (9),

45 3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-N-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-4-metil-benzamida (10),

3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida (13),

ácido 3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-benzoico (14),

- 3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-benzamida (15),
- N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida (16),
- 5 N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-5-trifluorometil-benzamida (17),
- N3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-4-metil-benceno-1,3-diamina (18),
- [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(2-metil-5-nitro-fenil)-amina (19),
- 10 N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-benzamida (20),
- N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-etil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida (21),
- N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometil-benzamida (22),
- 15 N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-benzamida (23),
- 3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-benzamida (24),
- N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (27),
- 20 4-metil-N3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-benceno-1,3-diamina (28),
- (3,5-dicloro-fenil)-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-amina (32),
- [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(3,5-dicloro-fenil)-amina (37),
- N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-3-piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzamida (39),
- 25 3-(4-metil-piperazin-1-il)-N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-5-trifluorometil-benzamida (40),
- 3-(4-etil-piperazin-1-il)-N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-5-trifluorometil-benzamida (41),
- 3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-5-trifluorometil-benzamida (42),
- 30 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-5-trifluorometil-benzamida (43),
- N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-3-(piperidin-4-iloxi)-5-trifluorometilbenzamida (44),
- 3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-5-trifluorometil-benzamida (45),
- 35 N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-3-(piperidin-4-ilamino)-5-trifluorometil-benzamida (46),
- 3-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-5-trifluorometil-benzamida (47),
- N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-3-pirrolidin-2-iloxi)-5-trifluorometilbenzamida (48),

- [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(3-bromo-2-metil-fenil)-amina (49),
- [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(5-bromo-2-metil-fenil)-amina (50),
- 3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-2,5-dimetoxi-N-metil-benzamida (52),
- N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-metil-benzamida (53),
- 5 N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-cloro-benzamida (54),
- N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida (56),
- N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-etil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida (57),
- 10 N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida (58),
- {3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-amida del ácido 5-terc-butil-tiofeno-2-carboxílico (61),
- 15 {3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (62),
- {3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido 5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carboxílico (63),
- {3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido 1-terc-butil-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico (64),
- 20 N-(3-{1-[6-(2-dimetilamino-etoxi)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (66),
- (2-cloro-5-metoxi-fenil)-{1-[6-(4-N,N-dietilaminobutilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,
- N-[4-metil-3-[1-(6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-fenil]-3-trifluorometilbenzamida (79),
- 25 N-(4-metil-3-{1-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (81),
- N-(4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (82),
- N-(4-metil-3-{1-[6-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (83),
- 30 N-[4-metil-3-(1-{6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (84),
- N-(3-{1-[6-(2-dietilamino-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (85),
- 35 N-[4-metil-3-(1-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (86),
- N-[3-(1-{6-[(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (87),
- N-[3-(1-{6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilamino]-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-4-metilfenil]-3-trifluorometil-benzamida (89),

N-(4-metil-3-{1-[6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (90),

[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(4-bromo-2-metil-fenil)-amina (93),

[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(3-bromo-2,4,6-trimetil-fenil)-amina (98),

5 N-(4-metil-3-{1-[6-(2-piridin-2-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (108),

N-(3-{1-[6-(4-amino-ciclohexilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (109),

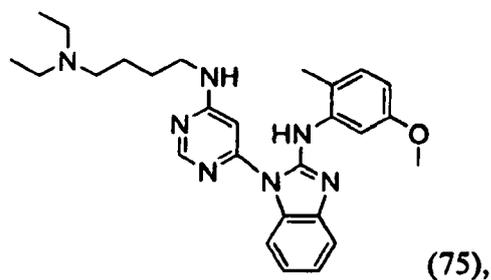
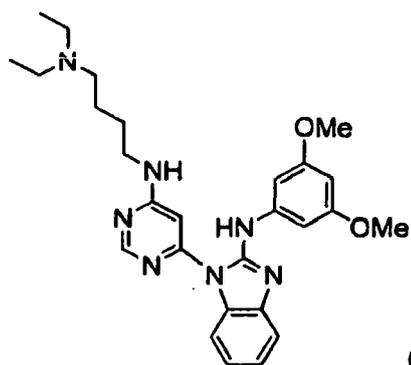
10 [4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico (111),

[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-amida del ácido 5-terc-butil-tiofeno-2-carboxílico (112),

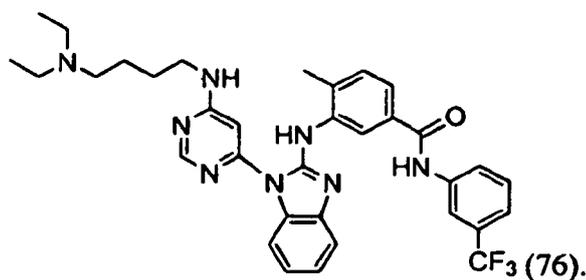
2-terc-butil-N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-isonicotinamida (113),

[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (114),

15 N-(3-{1-[6-(4-dimetilamino-butilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (115),

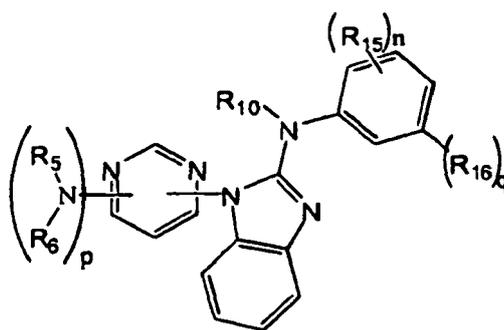


y



5. Compuesto de fórmula:

20



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

p se selecciona de 0 y 1;

n es 2-3;

5 q es 0-1;

R₅ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -XNR₇R₈, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

10 R₆ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R₅ y R₆ junto con el nitrógeno al que R₅ y R₆ están ambos unidos forman heteroarilo C₁₋₁₀ o heterocicloalquilo C₃₋₈;

en el que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de R₅ o la combinación de R₅ y R₆ puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo sustituido con halo, alcoxilo sustituido con halo, -XNR₇R₈, -XOR₇, -XNR₇S(O)₂R₈, -XNR₇S(O)R₈, -XNR₇SR₈, -XC(O)NR₇R₈, -XC(O)NR₇XNR₇R₈, -XNR₇C(O)NR₇R₈, -XNR₇XNR₇R₈, -XNR₇XOR₇, -XNR₇C(=NR₇)NR₇R₈, -XS(O)₂R₉, -XNR₇C(O)R₈, -XNR₇C(O)R₉, -XR₉, -XC(O)OR₈, -XS(O)₂NR₇R₈, -XS(O)NR₇R₈ y -XSNR₇R₈; en el que X es un enlace o alquileno C₁₋₄; R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y R₉ se selecciona de heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₁₀; en el que dicho heterocicloalquilo o heteroarilo de R₉ está opcionalmente sustituido con un radical seleccionado de alquilo C₁₋₄, -XNR₇XNR₇R₇, XNR₇XOR₇ y -XOR₇; en el que X es un enlace o alquileno C₁₋₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 2 radicales alquilo C₁₋₆ y R₇ se selecciona de hidrógeno, y alquilo C₁₋₄;

R₁₀ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R₁₅ se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo sustituido con halo y alcoxilo sustituido con halo; y

25 R₁₆ se selecciona de halo, metoxilo, nitro, -NR₁₂C(O)R₁₃, -OR₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₂, -NR₁₂R₁₂, -NR₁₂C(O)NR₁₂R₁₃, -C(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₂S(O)₀₋₂R₁₃ y -S(O)₀₋₂NR₁₂R₁₃; en el que cada R₁₂ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; R₁₃ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀; en el que cualquier alquileno de un sustituyente R₁₃ puede tener un metileno sustituido por O o NR₇; en el que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₃ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con halo, alcoxilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ sustituido con halo, -XNR₇R₈, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroaril C₁₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heterocicloalquil C₃₋₁₀-alcoxilo C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; en el que X, R₇ y R₈ son tal como se describió anteriormente y en el que cualquier sustituyente arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₃ está además opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, -NR₇R₈, alcoxilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y alcoxilo C₁₋₆ sustituido con halo en el que los grupos cicloalquilo son conjuntos de anillos saturados o insaturados, monocíclicos, bicíclicos condensados o policíclicos en puente, y los grupos heterocicloalquilo son grupos cicloalquilo con uno o más de los átomos de carbono de anillo sustituido por un resto seleccionado de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o S(O)₂- en el que R es H, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector de nitrógeno.

6. Compuesto según la reivindicación 5, seleccionándose dicho compuesto del grupo que consiste en:

40 (2-cloro-6-metil-fenil)-(1-pirimidin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-amina (30),

- [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(2-cloro-6-metil-fenil)-amina (35),
- [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(2,5-dimetil-fenil)-amina (51),
- (2-cloro-6-metil-fenil)-[1-(6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amina (69),
- (2-cloro-6-metil-fenil)-{1-[6-(morfolin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina (70),
- 5 (2-cloro-6-metil-fenil)-(1-{6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-amina (71),
- (2-cloro-6-metil-fenil)-{1-[6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina (72),
- (2-cloro-6-metil-fenil)-{1-[6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina (73),
- (2-cloro-6-metil-fenil)-{1-[6-(4-N,N-dietilaminobutilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina (74),
- [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(2,4,6-trimetil-fenil)-amina (94),
- 10 [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amina (95),
- [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)-amina (96), y
- [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(4-bromo-2-cloro-6-metil-fenil)-amina (97).
7. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en
- (3,5-dimetoxi-fenil)-{1-[6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina (12),
- 15 2,5-dimetoxi-N-metil-3-{1-[6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-benzamida (25),
- (1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-o-tolil-amina (26),
- (4-terc-butil-fenil)-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-amina (29),
- (1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-trifluorometoxi-fenil)-amina (31),
- (4-fenoxi-fenil)-(1-pirimidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-amina (33),
- 20 [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(4-terc-butil-fenil)-amina (34),
- [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(2-trifluorometoxi-fenil)-amina (36),
- [1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-(4-fenoxi-fenil)-amina (38),
- N-{3-[1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida (59),
- N-{4-metil-3-[1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-fenil}-3-trifluorometilbenzamida (60),
- 25 N-{3-[1-(6-metoxi-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida (65),
- (2-cloro-6-metil-fenil)-[1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amina (67),
- 2-[4-(6-[6-[2-(2-cloro-6-metil-fenilamino)-benzoimidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etanol (68),
- (2-cloro-6-metil-fenil)-{1-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina (77),
- 30 (2-cloro-6-metil-fenil)-(1-{6-[5-(2-morfolin-4-il-etil)-piridin-2-ilamino]-pirimidin-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il)-amina (78),
- N-(3-{1-[6-(2-hidroxi-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (80),

- N-{6-[2-(2-cloro-6-metil-fenilamino)-benzoimidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-2-metil-N'-(2-morfolin-4-ilet)-pirimidina-4,6-diamina (91),
- N-{6-[2-(2-cloro-6-metil-fenilamino)-benzoimidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-5-metil-N'-(2-morfolin-4-il-etil)-pirimidina-4,6-diamina (92),
- 5 2-[4-(6-{6-[2-(5-metoxi-2-metil-fenilamino)-benzoimidazol-1-il]-pirimidin-4-il-amino}-2-metil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etanol (100),
- 2-[4-(6-{6-[2-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-benzoimidazol-1-il]-pirimidin-4-il-amino}-2-metil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etanol (101),
- 10 2-[4-(2-metil-6-{6-[2-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-benzoimidazol-1-il]-pirimidin-4-il-amino}-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etanol (102),
- 2-[4-(6-{6-[2-(3-cloro-2,6-dimetil-fenilamino)-benzoimidazol-1-il]-pirimidin-4-il-amino}-2-metil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etanol (103),
- N-(3-{3-[6-(4-dietilamino-butilamino)-pirimidin-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il-amino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (104),
- 15 N-(3-{1-[6-(1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-il-amino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (105),
- N-(3-{1-[6-(2,3-dihidroxi-propilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-il-amino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (106),
- 20 N-(3-{1-[6-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-il-amino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (107),
- 3-{3-[6-(4-dietilamino-butilamino)-pirimidin-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il-amino}-4-metil-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida (110),
- N-{3-[1-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il-amino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometilbenzamida (116),
- N-{3-[1-(6-amino-5-metil-pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il-amino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometilbenzamida (117),
- 25 N-[4-metil-3-(1-{5-metil-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il-amino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (118),
- N-[4-metil-3-(1-{5-metil-6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirimidin-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il-amino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (119),
- 30 N-(3-{1-[6-(4-dietilamino-butilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2-il-amino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (120).
8. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por cinasa.
- 35 10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que dicha cinasa se selecciona de Alk, Abl, BRK, BIK, BMX, CSK, c-Src, c-Raf, EGFR, Fes, FGFR3, Fms, Fyn, IGF-IR, IR, IKKa, IKK[i], JAK2, JAK3, KDR, Lck, Met, p70S6k, Ros, Rskl, SAPK2 α , SAP2 β , SAPK3, SIK, Tie2, TrkB y/o WNK3.
11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que dicha cinasa es FGFR3 o Lck.
- 40 12. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por cinasa.