

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 135**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2005 E 05759571 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012 EP 1758892**

54 Título: **Compuestos y composiciones como inhibidores de proteínas cinasas**

30 Prioridad:

10.06.2004 US 578491 P

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

19.02.2013

73 Titular/es:

**IRM LLC (100.0%)
131 Front Street P.O. Box HM 2899
HAMILTON HM 11, BM**

72 Inventor/es:

**REN, PINGDA;
WANG, XIA;
ZHANG, GUOBAO;
DING, QIANG;
YOU, SHULI;
ZHANG, QIONG;
CHOPIUK, GREG;
ALBAUGH, PAMELA A.;
SIM, TAEBO y
GRAY, NATHANAEL SCHIANDER**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 396 135 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

Compuestos y composiciones como inhibidores de proteínas cinasas

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

[0001] La invención proporciona una novedosa clase de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y sus usos médicos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados a actividad de cinasas anormal o desregulada, particularmente enfermedades o trastornos que implican la activación anormal de las cinasas Abl, BCR-Abl, PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, b-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK2 α y SAPK2 β .

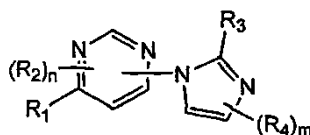
15 Antecedentes

[0002] Las proteínas cinasas representan una gran familia de proteínas que desempeñan una función central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares y el mantenimiento del control sobre la función celular. Una lista parcial no limitante de estas cinasas incluye: receptores tirosina cinasa tales como receptor cinasa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), el receptor del factor de crecimiento nervioso, trkB, y el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, FGFR3, B-RAF; receptores no tirosina cinasas tales como Abl y la cinasa de fusión BCR-Abl, Lck, Bmx y c-src; y serina/treonina cinasas tales como las cinasas c-RAF, sgk, MAP (por ejemplo, MKK4, MKK6, etc.) y SAPK2 α y SAPK2 β . Se ha observado actividad de cinasa anormal en muchos estados de enfermedad que incluyen trastornos proliferativos benignos y malignos, además de enfermedades resultantes de la activación inapropiada de los sistemas inmunitario y nervioso.

[0003] Los compuestos novedosos de la presente invención inhiben la actividad de una o más proteínas cinasas y, por tanto, se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a cinasas.

30 RESUMEN DE LA INVENCION

[0004] En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



I

35 en la que:

m y n están seleccionados independientemente de 0, 1 y 2;

40 R₁ está seleccionado de -XNR₅R₆, -XOR₅, -XC(O)R₅, -XR₅ y -XS(O)₀₋₂R₅; en las que X es un enlace o alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 2 radicales alquilo C₁₋₆; R₅ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; y R₆ está seleccionado de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R₅ y R₆ junto con el nitrógeno con el que R₅ y R₆ están ambos unidos forman heteroarilo o heterocicloalquilo;

45 en el que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de R₅ o la combinación de R₅ y R₆ puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo sustituido, halo-alcoxi sustituido, -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 las que X es un enlace o alquileo C₁₋₄; R₇ y R₈ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y R₉ está seleccionado de heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroarilo C₅₋₁₀; en el que dicho heterocicloalquilo o heteroarilo de R₉ está opcionalmente sustituido con un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -XNR₇XNR₇R₇, XNR₇XOR₇ y -XOR₇;

55 R₂ y R₄ están seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ sustituido y halo-alcoxi C₁₋₄ sustituido; R₃ está seleccionado de -NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀S(O)₀₋₂R₁₁ y -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁; en las que R₁₀ está seleccionado de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; R₁₁ está seleccionado de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀; en el que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o

heterocicloalquilo de R₁₁ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo sustituido, halo-alcoxi sustituido, -NR₁₂C(O)R₁₃, -NR₁₂C(O)NR₁₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₂S(O)₀₋₂R₁₃ y -S(O)₀₋₂NR₁₂R₁₃; en las que R₁₂ está seleccionado de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; R₁₃ está seleccionado de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀; en el que cualquier arilo, 5 heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₃ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ sustituido, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆ sustituido, -XNR₇R₈, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heterocicloalquil C₃₋₁₀-alcoxi C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; en la que X, R₇ y R₈ son como se han descrito anteriormente y en la que cualquier sustituyente de arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₃ está adicionalmente 10 opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, hidroxilo-alquilo C₁₋₆ sustituido, alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y halo-alcoxi C₁₋₆ sustituido; y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y estereoisómeros de los mismos.

[0005] En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un 15 compuesto de la presente invención en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0006] En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia.

20 **[0007]** En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad, o 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 inhibición de la actividad de cinasa pueden inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de la enfermedad mediada por cinasa, en la que la enfermedad es una enfermedad proliferativa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neurodegenerativa, una 25 enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad cardiovascular, en particular en la que la inhibición de la actividad de Abl, BCR-Abl, PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, B-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK2 α y/o SAPK2 β puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

30

Definiciones

[0008] "Alquilo" como grupo y como elemento estructural de otros grupos, por ejemplo, halo-alquilo sustituido y alcoxi, puede ser tanto de cadena lineal como ramificada. Alcoxi C₁₋₄ incluye, metoxi, etoxi y similares. Halo-alquilo 35 sustituido incluye trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

[0009] "Arilo" significa un ensamblaje de anillo aromático monocíclico o bicíclico fusionado que contiene seis a diez átomos de carbono por anillo. Por ejemplo, arilo puede ser fenilo o naftilo, preferentemente fenilo. "Arieno" significa un radical divalente derivado de un grupo arilo.

40

[0010] "Heteroarilo" es como se define para arilo anteriormente en el que uno o más de los miembros de anillo es un heteroátomo. Por ejemplo, heteroarilo incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalino, quinolino, benzofuranilo, benzopirano, benzotiopirano, benzo[1,3]dioxol, imidazolilo, benzoimidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etc.

45

[0011] "Cicloalquilo" significa un ensamblaje de anillos saturados, monocíclicos, bicíclicos fusionados o policíclicos unidos por puentes que contiene el número de átomos de anillo indicado. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₁₀ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

50 **[0012]** "Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, como se define en la presente solicitud, a condición de que uno o más de los carbonos de anillo indicados estén sustituidos con un resto seleccionado de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂- en la que R es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, heterocicloalquilo C₃₋₈ como se usa en la presente solicitud para describir compuestos de la invención incluye morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, etc. 55

[0013] "Halógeno" (o halo) representa preferentemente cloro o flúor, pero también puede ser bromo o yodo.

60 **[0014]** "Formas mutantes de BCR-Ab1" significa cambios de un único aminoácido o múltiples aminoácidos de la secuencia natural. Hasta la fecha se ha informado de más de 22 mutaciones, siendo las más comunes G250E, E255V, T315I, F317L y M351T.

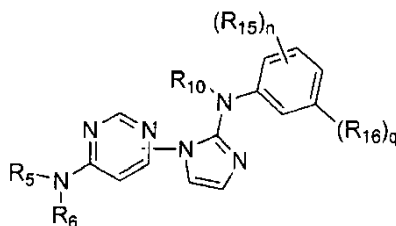
[0015] "Tratan", "tratar" y "tratamiento" se refieren a un procedimiento de aliviar o abatir una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes.

65

Descripción de las realizaciones preferidas

[0016] La proteína de fusión BCR-Ab1 es un resultado de una translocación recíproca que fusiona el proto-oncogén Ab1 con el gen Bcr. Entonces, BCR-Ab1 puede transformar linfocitos B mediante el aumento de actividad mitogénica. Este aumento produce una reducción de la sensibilidad a la apoptosis, además de alterar la adhesión y la recirculación de células progenitoras CML. La presente invención proporciona compuestos, composiciones y procedimientos para el tratamiento de enfermedad relacionada con cinasas, particularmente enfermedades relacionadas con las cinasas Abl, BCR-Ab1, PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, B-RAF, b-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK2 α y SAPK2 β . Por ejemplo, leucemia y otros trastornos de la proliferación relacionados con BCR-Ab1 pueden tratarse mediante la inhibición de formas naturales y mutantes de Bcr-Ab1.

[0017] En una realización, con referencia a compuestos de fórmula I, son compuestos de fórmula la:



15 en la que:

n está seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

20 q está seleccionado de 0 y 1;

R₅ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; y R₆ está seleccionado de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R₅ y R₆ junto con el nitrógeno con el que R₅ y R₆ están ambos unidos forman heteroarilo o heterocicloalquilo;

25 en el que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de R₅ o la combinación de R₅ y R₆ puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo sustituido, halo-alcoxi sustituido, -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 las que X es un enlace o alquileno C₁₋₄; R₇ y R₈ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y R₉ está seleccionado de heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroarilo C₅₋₁₀; en el que dicho heterocicloalquilo o heteroarilo de R₉ está opcionalmente sustituido con un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -XNR₇XNR₇R₇, XNR₇XOR₇ y -XOR₇; en las que X y R₇ son como se han descrito anteriormente;

35 R₁₀ está seleccionado de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R₁₅ está seleccionado de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo sustituido y halo-alcoxi sustituido; y

40 R₁₆ está seleccionado de -NR₁₂C(O)R₁₃, -NR₁₂C(O)NR₁₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₂S(O)₀₋₂R₁₃ y -S(O)₀₋₂NR₁₂R₁₃; en las que R₁₂ está seleccionado de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; R₁₃ está seleccionado de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀; en el que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₃ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ sustituido, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆ sustituido, -XNR₇R₈, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heterocicloalquil C₃₋₁₀-alcoxi C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; en la que X, R₇ y R₈ son como se han descrito anteriormente y en la que cualquier sustituyente de arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₃ está adicionalmente opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ sustituido, hidroxilo-alquilo C₁₋₆ sustituido, alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y halo-alcoxi C₁₋₆ sustituido.

[0018] En otra realización, R₅ está seleccionado de hidrógeno, morfolino-etilo, ciclopropilo, metilo, 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, hidroximetil-fenilo, (1-hidroxi-etil)-fenilo, morfolino, piridinilo, metil-carbonilo, metil-sulfonilo, metil-piridinilo, amino-ciclohexilo, piperidinilo, metil-piperazinil-etilo, dimetil-pirazolilo, metil-pirazolilo, dimetil-piridinilo, metil-piridinilo, etil-piperazinil-piridinilo, amino-carbonil-piridinilo, ciano-piridinilo, dimetil-amino-etilo, metoxi-etilo, metil-pirrolidinil-etilo, etil-pirazolilo, dimetil-amino-propilo, isopropilo, furanil-metilo, 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, tiazolil-metilo, metil-

pirazinil-metilo, imidazolil-propilo, amino-carbonil-fenilo; o R₅ y R₆ junto con el átomo de nitrógeno con el que están ambos unidos forman un grupo seleccionado de morfolino, piperidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de etilo, piridinilo y morfolino.

- 5 **[0019]** En otra realización, R₁₆ está seleccionado de -NHC(O)R₁₃, -NHC(O)NHR₁₃, -C(O)NHR₁₃, -NHS(O)₂R₁₃ y -S(O)₂NHR₁₃; en las que R₁₃ está seleccionado de fenilo, piridazinilo, piridinilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, quinoxalinilo, tienilo y tiazolilo; en las que R₁₃ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de metilo, t-butilo, halógeno, trifluorometilo, dietil-amino, dimetil-amino, bencilo, piperidinil-amino, pirrolidinil-metoxi, etil-piperazinil-metilo, morfolino, metil-piperazinilo, metil-piperazinil-metilo, etil-piperazinilo, metil-imidazolilo, morfolinometilo, pirrolidinil-piperidinilo, piperazinil-metilo, hidroxipiperidinilo, 1-metil-piperidin-4-iloxi, piperidinil-oxi, metil-pirazinilo, pirazinilo e hidroxietil-piperazinilo.

- [0020]** Compuestos preferidos de la invención están seleccionados de N-[4-metil-3-(1-{6-[4-(2-morfolin-4-il-etil)fenilamino]pirimidin-4-il}-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-etil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida, N-{4-metil-3-[1-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-{6-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilamino]pirimidin-4-il}-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-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-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida, {6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-ciclopropilamina, (3-{6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-metanol, 1-(3-{6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-etanol, {6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-amina, {6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-amina, N-(3-{6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-acetamida, 1-(3-{6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propil)-pirrolidin-2-ona, benzo[1,3]dioxol-5-il-{6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-amina, {6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-piridin-3-il-amina, N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, {6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-[6-(metil-piridin-3-il)-amina, N-(4-metil-3-{1-[6-(6-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-etil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-metil-fenil}-3-(4-etil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-{4-metil-3-[1-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida, N-{4-metil-3-[1-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-benzamida, 3-(4-etil-piperazin-1-il)-N-{4-metil-3-[1-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida, N-{4-metil-3-[1-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-metil-fenil}-4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-etil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-etil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-morfolin-4-ilmetil-5-trifluorometil-benzamida, 3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-5-metoxi-55 N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-benzamida, N-{3-[1-(6-acetilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-metansulfonilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(2-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida, 3-[1-(2-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-piperazin-1-ilmetil-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-piperazin-1-ilmetil-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-5-metoxi-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(piperidin-4-iloxi)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(piperidin-4-iloxi)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-

[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-5-metoxi-fenil}-3-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, 1-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-urea, 1-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-urea, {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido piridazin-4-carboxílico, 2-cloro-N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-isonicotinamida, {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido furano-2-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-6-metil-nicotinamida, {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 1-terc-butil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, N-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida, 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-(4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-5-trifluorometil-benzamida, 4-metil-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometilfenil]-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-5-trifluorometil-benzamida, {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido pirazin-2-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido quinoxalin-6-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 5-terc-butil-2-metil-4-morfolin-4-ilmetil-furano-3-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 2-bencil-5-terc-butil-2H-pirazol-3-carboxílico, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(piperidin-4-ilamino)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-benzamida, {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 5-terc-butil-2-metil-furano-3-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 5-terc-butil-3-metil-furano-2-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 5-terc-butil-2-metil-furano-3-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 5-terc-butil-4-dietilamino-2-metil-furano-3-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 5-terc-butil-tiofeno-2-carboxílico, (4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-amida de ácido 5-terc-butil-3-metil-furano-2-carboxílico, (4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-amida de ácido 5-terc-butil-tiofeno-2-carboxílico, (4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-amida de ácido 5-terc-butil-2-metil-furano-3-carboxílico, N-(3-{1-[6-(4-amino-ciclohexilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-[6-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(2,6-dimetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzamida, N-{4-cloro-3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-fluoro-fenil}-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-ilamino}-2-metil-fenil}-benzamida, N-{5-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-fluoro-fenil}-3-trifluorometil-benzamida, N-{4-cloro-3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-fluoro-fenil}-4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metil-fenil}-4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluorometil-benzamida, N-{4-cloro-3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-fluoro-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metil-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, N-{5-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-fluoro-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, N-{5-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metil-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-bencenosulfonamida, 3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-N-(3-trifluorometil-fenil)-bencenosulfonamida, N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-fluoro-fenil}-3-dimetilamino-5-trifluorometil-benzamida, N-{5-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metil-fenil}-3-dimetilamino-5-trifluorometil-benzamida, N-{4-cloro-3-[1-(6-

ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil)-3-dimetilamino-5-trifluorometil-benzamida, 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-5-trifluorometil-benzamida, 4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, 3-(4-etil-piperazin-1-il)-N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-5-trifluorometil-benzamida, 4-cloro-N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-[3-(1-[6-(5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(4,6-dimetil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, 6-(6-{2-[2-metil-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-imidazol-1-il}-pirimidin-4-ilamino)-nicotinamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(5-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, 4-cloro-N-(3-{1-[6-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida, 4-cloro-N-(4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, 4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-(1-[6-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-pirimidin-2-il-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida, N-{4-metil-3-[1-(4-metilamino-pirimidin-2-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida, N-{4-metil-3-[1-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(2-etil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(3-dimetilamino-propilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(3-dimetilamino-propilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(isopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-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-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida, N-[3-(1-[6-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(2-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(3-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(3-dimetilamino-etil-formamida-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-[6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-[6-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-[6-[(tiazol-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-[6-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-[6-[(6-metil-pirazin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(3-imidazol-1-il-propilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(pirazin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-(3-{1-[6-(3-formamida-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, 4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida, 4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida, N-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-benzamida, N-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-benzamida, {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil)-amida de ácido 1-terc-butyl-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil)-amida de ácido 1-terc-butyl-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirazol-3-carboxílico, N-(4-terc-butyl-tiazol-2-il)-4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-benzamida, N-(4-terc-butyl-tiazol-2-il)-4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-benzamida, N-(5-terc-butyl-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-benzamida, N-(5-terc-butyl-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida, N-{3-[1-(4-acetilamino-piridin-2-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida y 2-{2-[2-Metil-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-imidazol-1-il}-isonicotinamida.

65 **[0021]** Otros compuestos preferidos de la invención se detallan en los ejemplos y la Tabla I, más adelante.

Farmacología y utilidad

- 5 **[0022]** Los compuestos de la invención modulan la actividad de cinasas 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 por los compuestos y composiciones descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, Abl, BCR-Abl (formas naturales y mutantes), PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, b-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK2 α y SAPK2 β .
- 10 **[0023]** La tirosina cinasa Abelson (es decir, Ab1, c-Ab1) participa en la regulación del ciclo celular, en la respuesta celular a estrés genotóxico y en la transmisión de información sobre el entorno celular mediante señalización de integrina. En general, parece que la proteína Abl sirve a una función compleja como módulo celular que integra señales de diversas fuentes extracelulares e intracelulares y que influye en las decisiones con respecto al ciclo celular y la apoptosis. La tirosina cinasa Abelson incluye derivados de subtipos tales como la fusión
15 quimérica (oncoproteína) BCR-Ab1 con actividad de tirosina cinasa desregulada o v-Abl. BCR-Abl es fundamental 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 mielóide crónica (LMC). Sin embargo, algunos pacientes en la fase de crisis blástica de LMC son resistentes a STI-571 debido a mutaciones en la cinasa BCR-Abl. Hasta la fecha se ha informado de más de 22 mutaciones, siendo
20 las más comunes G250E, E255V, T3151, F317L y M351T.
- [0024]** 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 mutante y mutaciones de la cinasa BCR-Abl y, por tanto, son adecuados para el tratamiento de cáncer positivo para Bcr-abl y enfermedades tumorales tales
25 como leucemias (especialmente leucemia mielóide crónica y leucemia linfoblástica aguda, en las que se encuentran especialmente mecanismos de acción apoptótica), y también muestran efectos sobre el subgrupo de citoblastos leucémicos, además de posibilidades de la purificación de estas células *in vitro* después de extirpar dichas células (por ejemplo, extirpación de médula ósea) y reimplantación de las células una vez se han extirpado las células cancerosas (por ejemplo, reimplantación de células de médula ósea purificada).
- 30 **[0025]** La ruta de señalización Ras-Raf-MEK-ERK media en la respuesta celular a las señales de crecimiento. Ras está mutada a una forma oncogénica en ~15% del cáncer humano. La familia Raf pertenece a la proteína serina/treonina cinasa e incluye tres miembros, A-Raf, B-Raf y c-Raf (o Raf-1). En centro de Raf que es una diana de fármaco se ha centrado en la relación de Raf como un efector en la dirección 3' de Ras. Sin embargo, datos
35 recientes sugieren que B-Raf puede tener una función destacada en la formación de ciertos tumores sin requisito de un alelo de Ras activado (Nature 417, 949 - 954 (01 Jul 2002)). En particular, se han detectado mutaciones de B-Raf en un gran porcentaje de melanomas malignos.
- [0026]** Los tratamientos médicos existentes para melanoma están limitados en su eficacia, especialmente
40 para melanomas de fase tardía. Los compuestos de la presente invención también inhiben procesos celulares que implican la cinasa b-Raf, proporcionando una nueva oportunidad terapéutica para el tratamiento de cánceres humanos, especialmente para melanoma.
- [0027]** Los compuestos de la presente invención también inhiben procesos celulares que implican la cinasa c-Raf. c-Raf es activada por el oncogén de ras, que está mutado en un amplio número de cánceres humanos. Por tanto, la inhibición de la actividad de la cinasa de c-Raf puede proporcionar una forma para prevenir el crecimiento tumoral mediado por ras [Campbell, S. L., Oncogene, 17, 1395 (1998)].
45
- [0028]** PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) es un factor de crecimiento que se produce
50 comúnmente que desempeña una función importante tanto en el crecimiento normal como también en la proliferación celular patológica, tal como se observa en carcinogénesis y en enfermedades de células de músculo liso de vasos sanguíneos, por ejemplo, en aterosclerosis y trombosis. Los compuestos de la invención pueden inhibir la actividad de receptores de PDGF (PDGFR) y, por tanto, son adecuados para el tratamiento de enfermedades tumorales tales como gliomas, sarcomas, tumores de próstata, y tumores de colon, mama y ovario.
- 55 **[0029]** Los compuestos de la presente invención pueden usarse no sólo como sustancia inhibidora de tumores, por ejemplo, en cáncer de pulmón de células pequeñas, sino también como agente para tratar trastornos proliferativos no malignos tales como aterosclerosis, trombosis, psoriasis, esclerodermia y fibrosis, además de para la protección de citoblastos, por ejemplo, para combatir el efecto hemotóxico de agentes quimioterapéuticos tales
60 como 5-fluorouracilo, y en asma. Los compuestos de la invención pueden usarse especialmente para el tratamiento de enfermedades que responden a una inhibición de la cinasa del receptor de PDGF.
- [0030]** Los compuestos de la presente invención muestran efectos útiles en el tratamiento de trastornos que se producen como resultado de trasplante, por ejemplo, trasplante alogénico, especialmente rechazo de tejido, tal
65 como especialmente bronquiolitis obliterante (BO), es decir, un rechazo crónico de trasplantes de pulmón

aloténicos. A diferencia de pacientes sin BO, aquellos con BO muestran frecuentemente una elevada concentración de PDGF en líquidos de lavado broncoalveolar.

5 **[0031]** Los compuestos de la presente invención también son eficaces en enfermedades asociadas a migración y proliferación de células de músculo liso vasculares (en las que PDGF y PDGF-R frecuentemente también desempeñan una función), tal como reestenosis y aterosclerosis. Estos efectos y las consecuencias de los mismos para la proliferación o migración de células de músculo liso vasculares *in vitro* e *in vivo* pueden demostrarse por la administración de los compuestos de la presente invención, y también investigando su efecto sobre el engrosamiento de la íntima vascular tras lesión mecánica *in vivo*.

10 **[0032]** La familia trk de receptores de neurotrofina (trkA, trkB, trkC) promueve la supervivencia, crecimiento y diferenciación de los tejidos neuronales y no neuronales. La proteína TrkB se expresa en células de tipo neuroendocrino en el intestino delgado y 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 a una progresión no favorable de tumores de Wilms y de neuroblastomas. Además, TrkB se expresa en células de próstata cancerosa, pero no en células normales. La ruta de señalización en la dirección 3' de los receptores de trk implica la cascada de activación de MAPK mediante los genes Shc, Ras activado, ERK-1 y ERK-2, y la ruta de transducción de PLC-gamma-1 (Sugimoto y col., 2001).

20 **[0033]** La cinasa c-Src transmite señales oncogénicas de muchos receptores. Por ejemplo, la expresión en exceso de EGFR o HER2/neu en tumores conduce a la activación constitutiva de c-src, que es característica de la célula maligna, pero ausente de la célula normal. Por otra parte, ratones deficientes en la expresión de c-src presentan un fenotipo osteopetrótico que indica una participación clave de c-src en la función de osteoclastos y una posible participación en trastornos relacionados.

25 **[0034]** La cinasa de la familia Tec, Bmx, una proteína-tirosina cinasa no receptora, controla la proliferación de células de cáncer epitelial mamario.

30 **[0035]** Se mostró 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 es producida por diferentes mutaciones en el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos y una mutación, TDII FGFR3, tiene una actividad de tirosina cinasa constitutiva que activa el factor de transcripción Stat1, conduciendo a la expresión de un inhibidor del ciclo celular, parada del crecimiento y desarrollo óseo anormal (Su y col., Nature, 1997, 386, 288-292). FGFR3 también se expresa frecuentemente en múltiples cánceres de tipo mieloma. Los inhibidores de la actividad de FGFR3 son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias mediadas por linfocitos T que incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide (AR), artritis por colágeno II, esclerosis múltiple (EM), lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, diabetes juvenil, enfermedad de Sjogren, enfermedad tiroidea, sarcoidosis, uveítis autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria del intestino (Crohn y colitis ulcerosa), enfermedad celíaca y miastenia grave.

40 **[0036]** La actividad de cinasa regulada por suero y glucocorticoides (SGK) guarda relación con actividades de canales de iones perturbadas, en particular aquellas de canales de sodio y/o de potasio, y los compuestos de la invención puede ser útiles para tratar hipertensión.

45 **[0037]** Lin y col. (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078 y P. Lin (1998) PNAS 95, 8829-8834, han mostrado una inhibición del crecimiento tumoral y vascularización y también una disminución en las metástasis de pulmón durante infecciones adenovíricas o durante inyecciones del dominio extracelular de Tie-2 (Tek) en modelos de tumor de mama y xenoinjerto de melanoma. Los inhibidores de Tie2 pueden usarse en situaciones en las que la neovascularización tiene lugar inapropiadamente (es decir, en retinopatía diabética, inflamación crónica, psoriasis, sarcoma de Kaposi, neovascularización crónica debida a degeneración macular, artritis reumatoide, hemangioma infantil y cánceres).

50 **[0038]** Lck desempeña una función en la señalización de linfocitos T. Ratones que carecen del gen Lck tienen una escasa capacidad para desarrollar timocitos. La función de Lck como activador positivo de la señalización de linfocitos T sugiere que los inhibidores de Lck pueden ser útiles para tratar enfermedad autoinmunitaria tal como artritis reumatoide.

60 **[0039]** JNK, junto con otras MAPK, se han relacionado con que tienen una función en mediar la respuesta celular a cáncer, agregación de plaquetas inducida por trombina, trastornos de inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunitarias, muerte celular, alergias, osteoporosis y enfermedad cardíaca. Las dianas terapéuticas relacionadas con la activación de la ruta 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 a enfermedad hepática o episodios de isquemia hepática, los compuestos de la invención también pueden ser útiles para tratar diversos trastornos hepáticos. También se ha informado de una función para JNK en enfermedad cardiovascular tal como infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva ya

que se ha mostrado que JNK media en respuestas hipertróficas a diversas formas de estrés cardíaco. Se ha demostrado que la cascada de JNK también desempeña una función en la activación de linfocitos T, que incluye activación del promotor de IL-2. Por tanto, los inhibidores de JNK pueden tener valor terapéutico en alterar respuestas inmunitarias patológicas. También se ha establecido una función para la activación de JNK en diversos cánceres, sugiriendo el posible uso de inhibidores de JNK en cáncer. Por ejemplo, JNK constitutivamente activada está asociada a tumorigénesis mediada por HTLV-1 [Oncogene 13:135-42 (1996)]. JNK pueden desempeñar una función en sarcoma de Kaposi (SK). Otros efectos proliferativos de otras citocinas implicadas en la proliferación de SK, tal como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), IL-6 y TNF α , también pueden mediar por JNK. Además, la regulación del gen c-jun en células transformadas con p210 BCR-ABL se corresponde con la actividad de JNK, sugiriendo una función para los inhibidores de JNK en el tratamiento de leucemia mielógena crónica (LMC) [Blood 92:2450-60 (1998)].

[0040] Se cree que ciertas afecciones proliferativas anormales están asociadas a la expresión de raf y, por tanto, se cree que son sensibles a la inhibición de la expresión de raf. Niveles de expresión anormalmente altos de la proteína raf también participan en la transformación y proliferación de células anormales. También se cree que estas afecciones proliferativas anormales son sensibles a la inhibición de la expresión de raf. Por ejemplo, se cree que la expresión de la proteína c-raf desempeña una función en la proliferación de células normales, ya que se ha informado que el 60% de todas las líneas celulares de carcinoma de pulmón expresan niveles anormalmente altos de ARNm y proteína de c-raf. Otros ejemplos de afecciones proliferativas anormales son trastornos hiperproliferativos tales como cánceres, tumores, hiperplasia, fibrosis pulmonar, angiogénesis, psoriasis, aterosclerosis y proliferación de células de músculo liso en los vasos sanguíneos tales como estenosis o reestenosis tras angioplastia. La ruta de señalización celular de la que raf es una parte también participa en trastornos inflamatorios caracterizados por proliferación de linfocitos T (activación y crecimiento de linfocitos T) tales como, por ejemplo, rechazo de injerto de tejido, choque por endotoxinas y nefritis glomerular.

[0041] 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 producen la activación del factor de transcripción c-jun y la expresión de genes regulados por c-jun. En particular, c-jun participa en la transcripción de genes que codifican proteínas que participan en la reparación del ADN que está dañado debido a daños genotóxicos. Por tanto, los agentes que inhiben la actividad de SAPK en una célula previenen la reparación de ADN y sensibilizan la célula a agentes que inducen daño de ADN o inhiben la síntesis de ADN e inducen apoptosis de una célula o esos inhiben proliferación celular.

[0042] 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 por fosforilación en un motivo de fosforilación dual que tiene la secuencia Thr-X-Tyr por proteínas cinasa cinasas activadas por mitógeno (MKK). En eucariotas superiores, la función fisiológica de la señalización de MAPK guarda relación con acontecimientos celulares tales como proliferación, oncogénesis, desarrollo y diferenciación. Por consiguiente, la capacidad para regular la transducción de señales por estas rutas (particularmente por MKK4 y MKK6) podría conducir al desarrollo de tratamientos y terapias preventivas para enfermedades humanas asociadas a la señalización de MAPK, tal como enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y cáncer.

[0043] La familia de proteínas cinasas S6 ribosómicas humanas consiste en al menos 8 miembros (RSK1, RSK2, RSK3, RSK4, MSK1, MSK2, p70S6K y p70S6 Kb). Las proteínas cinasas proteína S6 ribosómica desempeñan funciones pleotrópicas importantes, entre ellas está una función clave en la regulación de la traducción de ARNm durante la biosíntesis de proteínas (Eur. J. Biochem 2000 November; 267(21): 6321-30, Exp Cell Res. Nov. 25, 1999; 253 (1):100-9, Mol Cell Endocrinol. May 25, 1999; 151 (1-2):65-77). La fosforilación de la proteína ribosómica S6 por p70S6 también participa en la regulación de la motilidad celular (Immunol. Cell Biol. 2000 August; 78(4):447-51) y el crecimiento celular (Prog. Nucléic Acid Res. Mol. Biol., 2000; 65:101-27) y, por tanto, puede ser importante en metástasis tumorales, la respuesta inmunitaria y la reparación de tejido, además de otras condiciones de enfermedad.

[0044] SAPK (también llamadas "cinasas del extremo N de jun" o "JNK") son una familia de proteína cinasas que representan la penúltima etapa en las rutas de transducción de señales que producen la activación del factor de transcripción c-jun y la expresión de genes regulados por c-jun. En particular, c-jun participa en la transcripción de genes que codifican proteínas que participan en la reparación del ADN que está dañado debido a daños genotóxicos. Los agentes que inhiben la actividad de SAPK en una célula previenen la reparación de ADN y sensibilizan la célula a aquellas modalidades de cáncer terapéutico que actúan induciendo el daño del ADN.

[0045] BTK desempeña una función en enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria tal como lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, múltiples vasculitis, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia grave y asma. Debido a la función de BTK en la activación de linfocitos B, los inhibidores de BTK son útiles como inhibidores de la actividad patogénica mediada por linfocitos B tal como la producción de autoanticuerpos, y son útiles para el tratamiento de linfoma de linfocitos B y leucemia.

- [0046]** CHK2 es un miembro de la familia de cinasas de punto de control de proteínas serina/treonina cinasas y participa en un mecanismo usado para la vigilancia de la lesión de ADN, tal como lesión producida por mutágenos medioambientales y especies de oxígeno reactivas endógenas. Como resultado, participa como supresor tumoral y diana para la terapia del cáncer.
- [0047]** CSK influye en el potencial metastásico de las células cancerosas, particularmente de cáncer de colon.
- 10 **[0048]** Fes es una proteína tirosina cinasa de no receptores que participa en una variedad de rutas de transducción de señales de citocinas, además de en la diferenciación de células mieloides. Fes también es un componente clave de la maquinaria de diferenciación de granulocitos.
- 15 **[0049]** La actividad de la tirosina cinasa del receptor de Flt3 participa en leucemias y en el síndrome mielodisplásico. En aproximadamente el 25% de LMA, las células de leucemia expresan una forma constitutivamente activa de tirosina cinasa (p) FLT3 autofosforilada en la superficie de la célula. La actividad de p-FLT3 confiere la ventaja del crecimiento y la supervivencia sobre las células leucémicas. Los pacientes con leucemia aguda cuyas células leucémicas expresan actividad de cinasa p-FLT3 tienen un mal desenlace clínico global. La inhibición de la actividad de cinasa p-FLT3 induce apoptosis (muerte celular programada) de las células leucémicas.
- 20 **[0050]** Los inhibidores de IKK α y IKK β (1 y 2) son medicamentos para enfermedades que incluyen artritis reumatoide, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoartritis, 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 a la producción excesiva de mediadores inflamatorios en el cerebro y el sistema nervioso central.
- 25 **[0051]** Met está asociada a la mayoría de los tipos de los principales cánceres humanos y la expresión frecuentemente guarda relación con un mal pronóstico y metástasis. Los inhibidores de Met son medicamentos para enfermedades que incluyen cánceres tales como cáncer de pulmón, CPCNP (cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza y el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, 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 de endometrio, carcinoma de cuello de útero, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de las glándulas tiroidea, paratiroidea o suprarrenal), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal), tumor maligno pediátrico, neoplasias del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del SNC, tumores de la columna vertebral, glioma del tronco encefálico 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 fungoides 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. Preferentemente, la enfermedad es cáncer tal como leucemia mieloide aguda y cáncer colorrectal.
- 30 **[0052]** La cinasa 2 relacionada con Nima (Nek2) es una proteína cinasa regulada por el ciclo celular con activa máxima en la aparición de mitosis que se localiza en el centrosoma. Los estudios funcionales han implicado a Nek2 en la regulación de la separación de centrosomas y la formación de husos. La proteína Nek2 se eleva a de 2 a 5 veces en líneas celulares obtenidas a partir de una serie de tumores humanos que incluyen los de cuello del útero, ovario, próstata, y particularmente mama.
- 35 **[0053]** Las enfermedades o afecciones mediadas por p70S6K incluyen, pero no se limitan a, trastornos proliferativos tales como cáncer y esclerosis tuberosa.
- 40 **[0054]** Según lo anterior, la presente invención proporciona además el uso médico de los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades o trastornos descritos en el presente documento. Normalmente, éste comprenderá administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz (véase, "*Administration and Pharmaceutical Compositions*", más adelante) de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosificación requerida variará dependiendo del modo de administración, la afección particular a tratar y el efecto deseado.
- 45 **[0054]**
- 60

Administración y composiciones farmacéuticas

[0055] En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente eficaces mediante cualquiera de los modos usuales y aceptables conocidos en la técnica, tanto individualmente como en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. En general, se indica que sistemáticamente se obtienen resultados satisfactorios a dosificaciones diarias de aproximadamente 0,03 a 2,5 mg/kg de peso corporal. Un dosificación diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, administrada convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas farmacéuticas unitarias adecuadas para administración por vía oral comprenden de aproximadamente 1 a 50 mg de principio activo.

[0056] Los compuestos de la invención pueden administrarse como composiciones farmacéuticas por 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 disoluciones o suspensiones 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 un modo convencional mediante procedimientos de mezclado, granulado 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 comprimidos también c) aglutinantes, por ejemplo silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) disgregantes, por ejemplo almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser disoluciones o suspensiones isotónicas acuosas y los supositorios pueden prepararse a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores 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 una venda que comprende un miembro de soporte, un recipiente que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de la proporción para administrar el compuesto a la piel del huésped a una proporción controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para fijar el dispositivo a la piel. También pueden usarse formulaciones transdérmicas de matriz. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo a la piel y los ojos, son preferentemente disoluciones acuosas, pomadas, cremas o geles muy conocidos en la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

[0057] Los compuestos de la invención pueden administrarse en cantidades terapéuticamente eficaces en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). Por ejemplo, los efectos sinérgicos pueden producirse con otras sustancias inmunomoduladoras o antiinflamatorias, por ejemplo cuando se usan en combinación con ciclosporina, rapamicina o ascomicina, o análogos inmunodepresores de las mismas, por ejemplo ciclosporina A (CsA), ciclosporina G, FK-506, rapamicina, o compuestos comparables, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, micofenolato mofetil, 15-desoxiespergualina, anticuerpos inmunodepresores, 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. Si los compuestos de la invención se administran conjuntamente con otras terapias, las dosificaciones de los compuestos coadministrados variarán por supuesto dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la afección que está tratándose, etc.

[0058] Los compuestos pueden proporcionarse en combinaciones farmacéuticas, por ejemplo un kit que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la invención como se desvela en este documento, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un coagente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

[0059] Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares como se utilizan en este documento pretenden englobar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y pretenden incluir pautas de tratamiento en las que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

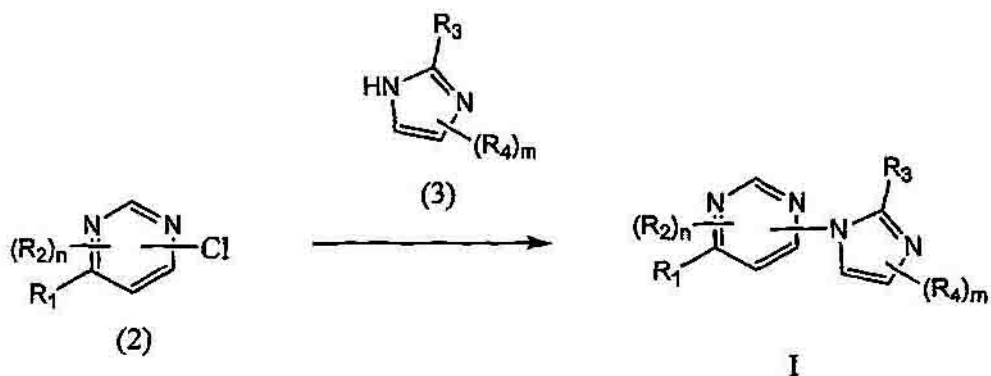
[0060] El término “combinación farmacéutica” como se usa en este documento significa un producto que resulta del mezclado o la combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los principios activos. El término “combinación fija” significa que los principios activos, por ejemplo un compuesto de fórmula I y un coagente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una entidad o dosificación únicas. El término “combinación no fija” significa que los principios activos, por ejemplo un compuesto de fórmula I y un coagente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, bien simultáneamente, al mismo tiempo o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, proporcionando tal administración niveles terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la politerapia, por ejemplo la administración de 3 o más principios activos.

10 **Procedimientos para preparar los compuestos de la invención**

[0061] También se proporcionan 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 carboxi, si estos 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.

[0062] Los compuestos de fórmula I pueden prepararse procediendo como en el siguiente Esquema de reacción I:

Esquema de reacción I



25 en las que R₁, R₂, R₃, R₄, n y m son como se definen para la fórmula I en el Resumen 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 30 aproximadamente 120°C y puede llevar aproximadamente 20 horas hasta completarse.

[0063] Un ejemplo detallado de la síntesis de un compuesto de fórmula I puede encontrarse en los ejemplos, más adelante.

35 **Procedimientos adicionales para preparar compuestos de la invención**

[0064] 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 inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención puede prepararse haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, las formas de sal de los compuestos de la invención pueden prepararse usando sales de los materiales de partida o productos intermedios.

[0065] Las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de la sal de adición de base o la sal de adición de ácido correspondientes, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en una 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 sódico y similares). Un compuesto de la invención en una 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.).

[0066] 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 0 a 80°C.

5

[0067] Los derivados de profármacos de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia (por ejemplo, para más detalles véase Saulnier y col. (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 4, pág. 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto no derivatizado de la invención con un agente de carbamitación adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanoclorhidrato, carbonato de para-nitrofenilo o similares).

10

[0068] Los derivados protegidos de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante medios conocidos para aquellos expertos en la materia. Una descripción detallada de técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación puede encontrarse en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 15 3ª edición, John Wiley and Sons, Inc. 1999.

[0069] 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 compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente mediante recristalización en una mezcla de disolventes 20 acuosos/orgánicos usando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

20

[0070] 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 diaestereoisoméricos, separando los diaestereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente 25 puros. Aunque la resolución de los enantiómeros pueda llevarse a cabo usando derivados diaestereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, se prefieren complejos disociables (por ejemplo, sales diaestereoméricas cristalinas). Los diaestereómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden separarse fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diaestereómeros pueden separarse por cromatografía, o preferentemente por técnicas de 30 separación/resolución basadas en diferencias en la solubilidad. Entonces, el enantiómero ópticamente puro se recupera junto con el agente de resolución mediante cualquier medio práctico que no dé lugar a la racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica puede encontrarse en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc. 1981.

35

[0071] En resumen, los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante un procedimiento que implica:

(a) aquellos de los Esquemas de reacción I y II, por ejemplo, acoplando compuestos de fórmula 8 con R₆YOH según el Esquema de reacción I; y

40

(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 de no sal;

45

(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;

50

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

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

55

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

[0072] En tanto que la producción de los materiales de partida no se describe particularmente, los 60 compuestos son conocidos o pueden prepararse análogamente a procedimientos conocidos en la técnica o como se desvelan en los ejemplos de a continuación.

[0073] Un experto en la materia apreciará que las transformaciones anteriores sólo son representativas de procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención y que similarmente pueden usarse

otros procedimientos muy conocidos.

Ejemplos

- 5 **[0074]** La presente invención se ejemplifica adicionalmente por, pero no se limita a, los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de compuestos de fórmula I según la invención. Algunos compuestos se proporcionan a modo de comparación.

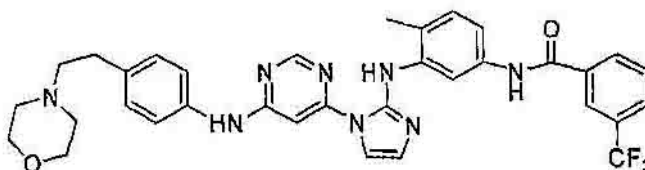
Ejemplo 1

10

N-[4-metil-3-(1-{6-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

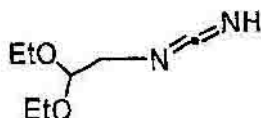
15 **[0075]**

15



N-(2,2-Dietoxietil)carbodiimida

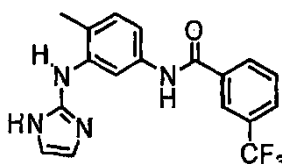
20 **[0076]**



- 25 **[0077]** Una disolución del aminoacetaldehído dietilacetal (13,16 g, 99 mmoles) en éter (35 ml) se añadió a una suspensión de CNBr (10,47 g, 99 mmoles) en hexano (35 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se eliminó por filtración y se lavó con éter. El filtrado combinado se concentró. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con diclorometano al 4% de metanol en diclorometano, gradiente) dio el compuesto del título (7,0 g, 44,7%, la mitad de la amina de partida sirvió de base de sacrificio en la reacción) (R_f : 2,70, 4% de metanol en diclorometano, tinción con 10% de ácido molibdatofosfórico etanólico). RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 4,58 (*t*, J = 5,2 Hz, 1H), 3,77 - 3,69 (*m*, 2H), 3,65 (*a*, *s*, 1H), 3,60 - 3,52 (*m*, 2H), 3,16 (*t*, J = 5,6 Hz, 1H), 1,23 (*t*, 6H, J = 6,8 Hz).
- 30

N-[3-(1H-Imidazol-2-ilamino)-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

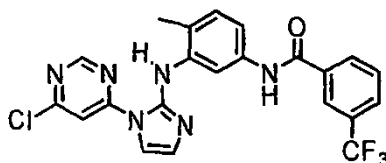
35 **[0078]**



- 40 **[0079]** Una mezcla de N-(2,2-dietoxietil)carbodiimida (398 mg, 2,51 mmoles), 3-amino-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (649 mg, 2,20 mmoles), ácido metanosulfónico (143 μl , 2,20 mmoles) en etanol (25 ml) se calienta a reflujo durante 16 horas. Se añade una porción adicional de N-(2,2-dietoxietil)carbodiimida (525 mg, 3,32 mmoles) y ácido metanosulfónico (143 μl , 2,20 mmoles). Después de 3 horas de reflujo adicionales, la mezcla de reacción se concentra. El residuo se disuelve en HCl (6 N, 5 ml) y etanol (5 ml). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se concentra y se basifica con disolución al 25% de NaOH a un pH de 14. La mezcla se agita durante 30 minutos, se extrae con CH_2Cl_2 , se seca, se concentra y se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con NH_3 7 N en metanol: diclorometano del 2% al 4%) dando el compuesto del título.
- 45

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

[0080]



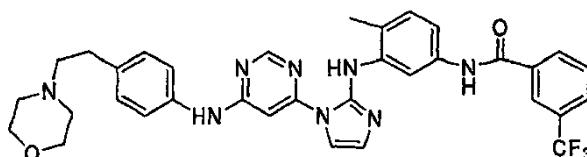
5

[0081] Una mezcla de N-[3-(1H-imidazol-2-ilamino)-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (330 mg, 0,92 mmoles), 4,6-dicloropirimidina (409 mg, 2,75 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (500 μ l, 2,87 mmoles) en 2-butanol (20 ml) se calienta a 110°C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se concentra. El sólido se lava con carbonato sódico saturado, agua, acetato de etilo y se seca dando el compuesto del título. RMN ^1H 600 MHz (DMSO- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 2,38 (s, 3H); EM m/z 473,3 (M + 1).

N-[4-Metil-3-(1-{6-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

15

[0082]



20

[0083] Un vial Smith (2-5 ml) se carga con N-{3-[1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-1H imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida (16,8 mg, 0,035 mmoles), 4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamina (22 mg, 0,11 mmoles), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (4,4 mg, 0,023 mmoles) y DMSO (0,5 ml). Después de purgar con argón, el vial se cierra y se irradia a 100°C durante 1,5 horas en un sintetizador Smith. La disolución resultante se somete a purificación por EM-CL de fase inversa dando el compuesto del título. RMN ^1H 600 MHz (DMSO- d_6) δ 11,00 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,03 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 3,52 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,13 (a, 2H), 2,98 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H); EM m/z 643,4 (M + 1).

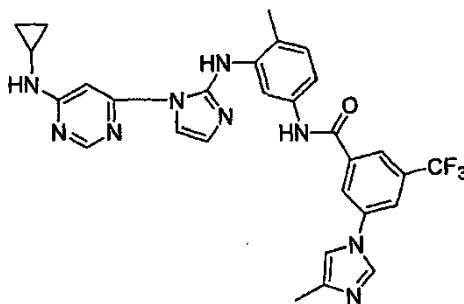
30

Ejemplo 2

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

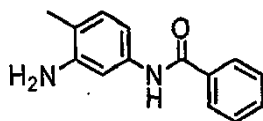
35

[0084]



40 N-(3-Amino-4-metil-fenil)-benzamida

[0085]



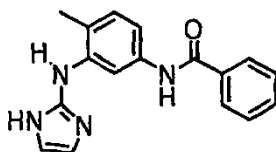
5 [0086] A una disolución de 4-metil-3-nitro-anilina (15,86 g, 104 mmoles), piridina (17,0 ml, 208 mmoles) en CH_2Cl_2 (150 ml) a 0°C se añadió cloruro de benzoilo (13,30 ml, 114 mmoles) gota a gota. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se lavó con disolución saturada de carbonato sódico, agua, luego éter etílico, proporcionando el nitro-compuesto deseado, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación más. RMN ^1H 600 MHz (*acetona- d_6*) δ 9,85 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,05 - 8,02 (m, 3H), 10 7,60 (t, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,53 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 2,54 (s, 3H); EM m/z 257,3 (M + 1).

[0087] El nitro-compuesto se disolvió en etanol (250 ml). Después de la hidrogenación sobre paladio (10% en peso sobre carbono activo, húmedo, tipo Degussa, 5 g) usando un agitador Parr, 20 - 30 psi (0,14 - 0,21 MPa) de H_2 , 16 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con etanol. El filtrado combinado 15 y los lavados se concentraron proporcionando el compuesto del título *N*-(3-amino-4-metil-fenil)-benzamida (22,43 g, 95% durante dos etapas), que se usó para la siguiente reacción sin ninguna purificación más.

[0088] RMN ^1H 600 MHz (*acetona- d_6*) δ 9,40 (s, 0,4H), 9,23 (s, 0,6H), 7,96 (t, 2H, $J=7,8$ Hz), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,47 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,37 (d, 0,4H, $J=8,4$ Hz), 7,31 (s, 0,6H), 7,17 (s, 0,4H), 7,11 (d, 0,4H, $J=8,4$ Hz), 7,95 (d, 0,6H, $J=8,4$ Hz), 7,91 (d, 0,6H, $J=8,4$ Hz), 4,44 (a, s, 1,2H), 2,90 (a, s, 0,8H), 2,11 (s, 1,8H), 1,98 (s, 1,2H); EM m/z 227,3 (M + 1).

N-[3-(1*H*-imidazol-2-ilamino)-4-metil-fenil]-benzamida

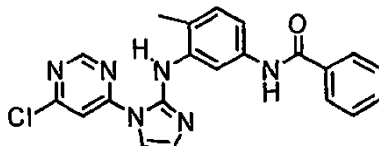
25 [0089]



[0090] Una mezcla de *N*-(2,2-dietoxietil)carbodiimida (10,38 g, 65,6 mmoles), 3-amino-4-metil-fenil]-benzamida (7,42 g, 32,8 mmoles), ácido metanosulfónico (3,20 ml, 49,3 mmoles) en etanol (200 ml) se calentó a reflujo durante 19 h. La mezcla de reacción se concentró (en esta etapa no se buscó la purificación). El residuo se disolvió en disolución de HCl (6 N, 30 ml). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se neutralizó con disolución al 25% de NaOH a 0°C a pH = 6, luego se basificó con disolución saturada de carbonato sódico a pH = 11. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con etanol en CH_2Cl_2 (100 ml), luego 10% de etanol en 35 CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se secaron a vacío. El residuo se trituró en CH_2Cl_2 (50 ml). El sólido se recogió por filtración y se lavó con CH_2Cl_2 , se secó proporcionando el compuesto del título *N*-[3-(1*H*-imidazol-2-ilamino)-4-metil-fenil]-benzamida como un sólido blanco (4,80 g, 50%). RMN ^1H 600 MHz (*DMSO- d_6*) δ 10,79 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 7,94 (d, 2 H, $J=7,2$ Hz), 7,60 (s, 1H), 7,56 (t, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,49 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 7,25 (dd, 1H, $J=2,4, 8,4$ Hz), 7,04 (d, 40 1H, $J=7,8$ Hz), 6,80 (a, s, 1H), 6,65 (a, s, 1H), 2,20 (s, 3H), EM m/z 293,4 (M + 1).

N-[3-[1-(6-Cloro-pirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil]-benzamida

[0091]



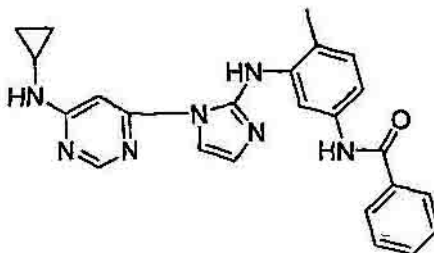
45

[0092] Una mezcla de *N*-[3-(1*H*-imidazol-2-ilamino)-4-metil-fenil]-3-benzamida (3,41 g, 11,7 mmoles), 4,6-dicloropirimidina (5,20 g, 34,9 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (6,10 ml, 35,0 mmoles) en 2-butanol (150 ml) se calentó a 100°C . Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se lavó con carbonato sódico saturado, agua, acetato de etilo, se secó proporcionando el compuesto del título (2,65 g, 56%). El filtrado de acetato de etilo se condensó, cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano del 1% al 5%, gradiente) proporcionando una porción adicional del compuesto del título (500 mg, 10%). RMN ^1H 600 MHz (*DMSO-*

d_6) δ 10,66 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,98 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,82 (m, 1H), 7,58 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,52 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,18 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,93 (m, 1H), 2,36 (s, 3H); EM m/z 405,1 (M + 1).

5 N-{3-[1-(6-Ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-benzamida

[0093]

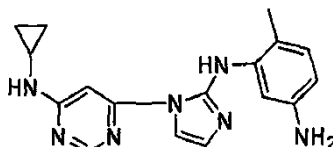


10

[0094] Una mezcla de *N*-{3-[1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-benzamida (2,65 g, 6,55 mmoles), ciclopropilamina (8,8 ml, 124,43 mmoles) en 2-propanol (30 ml) se calentó a 65°C durante 16 h. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo sólido amarillo se lavó con agua, se secó a vacío proporcionando el compuesto del título. El compuesto del título bruto obtenido se usó
15 directamente para la siguiente etapa de reacción sin ninguna purificación más. RMN ^1H 600 MHz (DMSO- d_6) δ 11,13 (s a, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,98 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 7,71 (s a, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,34 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 6,88 (s, 1H), 6,74 (s a, 1H), 2,61 (s a, 1H), 2,33 (s, 3H), 0,82 (s, 2H), 0,53 (s, 2H); EM m/z 426,5 (M + 1).

20 N-3-[1-(6-Ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metil-benceno-1,3-diamina

[0095]



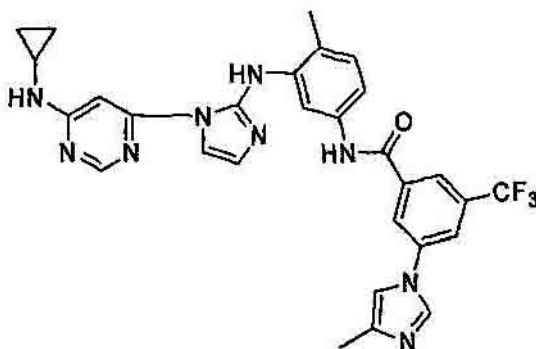
25

[0096] El producto bruto de *N*-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-benzamida se disolvió en disolución acuosa de HCl (6 N, 50 ml) y se calentó a 105°C durante 6 horas. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado blanco se separó por filtración y se lavó con agua. La disolución de filtrado combinado se concentró dando un aceite viscoso. La adición de disolución acuosa
30 saturada de carbonato sódico al aceite produjo el compuesto del título¹ como un sólido amarillo, que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire (1,6 g, 74% durante dos etapas). RMN ^1H 600 MHz (DMSO- d_6) δ 10,91 (s a, 1H), 8,44 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (s a, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,80 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,70 (s a, 1H), 6,08 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,82 (s a, 2H), 2,61 (s a, 1H), 2,18 (s, 3H), 0,81 (s, 2H) 0,52 (s, 2H); EM m/z 322,4 (M + 1).

35

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

[0097]



5 **[0098]** A una disolución de N-3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metil-benceno-1,3-diamina (1,38 g, 4,28 mmoles), ácido 3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoico (1,18 g, 4,37 mmoles) y DIPEA (3 ml, 17,2 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió HATU (1,68 g, 4,42 mmoles) como un sólido. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el aceite residual se trató con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. El sólido blanquecino precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. Entonces, el sólido se suspendió en metanol a 50°C durante 30 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con MeOH, se secó a vacío proporcionando el compuesto del título (2,14 g, 87%). RMN ¹H 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 10,21 (s a, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,54-8,44 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,40 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, 1,2 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 6,74 (s a, 1H), 2,66 (s a, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 0,82 (s a, 2H), 0,53 (s a, 2H); EM *m/z* 574,2 (M + 1).

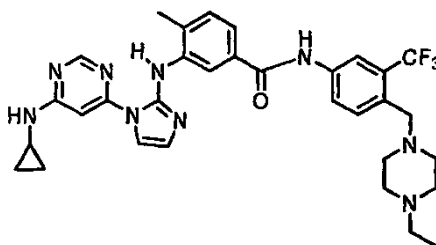
15

Ejemplo 3

Síntesis de 3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-N-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-4-metil-benzamida

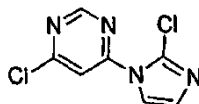
20

[0099]



25 4-Cloro-6-(2-cloro-imidazol-1-il)-pirimidina

[0100]



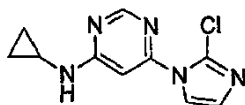
30

[0101] Se mezclaron 2-cloro-1H-imidazol (2,0 g, 20 mmoles), 4,6-dicloropirimidina (6 g, 40 mmoles) y DIEA (10,4 ml, 60 mmoles) en 40 ml de butanol y se sometió a reflujo a 120°C durante 24 horas. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente del 0% de EtOAc / hexanos al 20% EtOAc / hexanos), dio el compuesto del título (2,6 g, rendimiento del 62%) como un sólido amarillo. R_f = 0,25 (20% EtOAc / hexanos); RMN ¹H 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,17 (d, 1H); EM *m/z* 215,4 (M + 1).

35

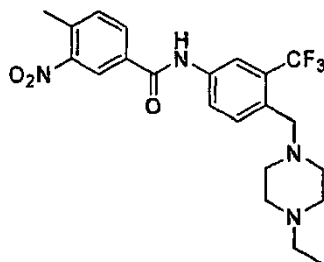
[6-(2-Cloro-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-ciclopropil-amina

[0102]



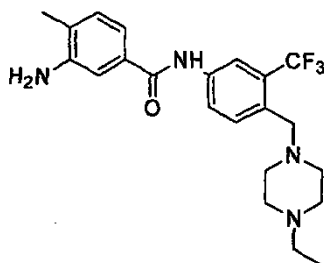
- 5 [0103] Se mezclaron 4-cloro-6-(2-cloro-imidazol-1-il)-pirimidina (0,85 g, 4 mmoles) y ciclopropilamina (1,4 ml, 20 mmoles) en 10 ml de metanol y se agitaron a 50°C durante 12 horas. Después de completarse la reacción, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El producto bruto se lavó con agua y se llevó a sequedad dando el compuesto del título (0,84 g, 90%); RMN ¹H 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 3,34 (s, 1H), 0,78 (a, 2H), 0,52 (a, 2H); EM *m/z* 236,4 (M + 1).

10



- 15 [0104] A una disolución de 4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina (3,0 g, 1,04 mmoles, 1,0 eq.) en diclorometano (5,2 ml) se añadió diisopropiletilamina (2,00 ml, 1,14 mmoles, 1,1 eq.). La disolución se enfrió a 0°C, después de lo cual se añadió cloruro de 4-metil-3-nitrobenzoilo (2,13 g, 1,07 mmoles, 1,03 eq.) en porciones a la mezcla de reacción que se equilibró adicionalmente durante 30 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y disolución saturada de carbonato sódico. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron proporcionando el producto deseado (4,58 g, 98%). El compuesto deseado se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

20

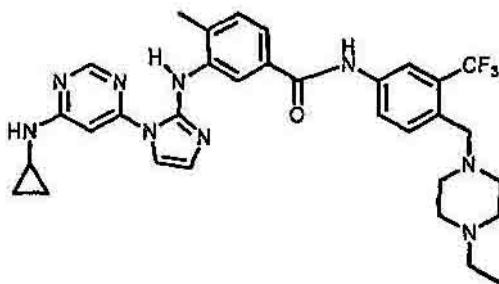


- 25 [0105] A una disolución de N-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-4-metil-3-nitro-benzamida (4,5 g, 1,00 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (50 ml) se añadió níquel Raney (0,45 g, 10% en peso). La suspensión se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm (0,1 MPa)) durante 24 horas. Al final de la reacción como se indica por HPLC, la masa de reacción se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró a presión reducida dando el producto deseado (4,1 g, 97%) RMN ¹H 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 5,1 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,37 (m, 10H) 2,11 (s, 3H), 1,05 (t, 3H).

30

3-[1-(6-Ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-N-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-4-metil-benzamida

[0106]



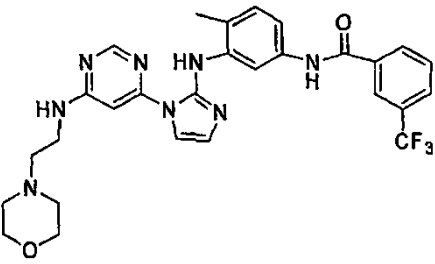
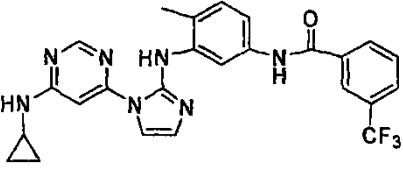
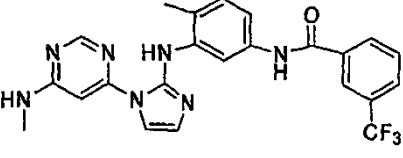
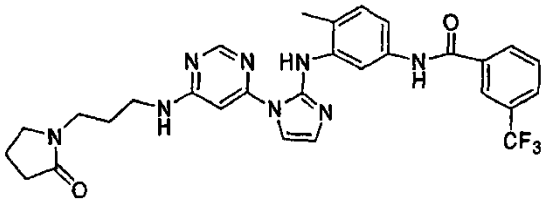
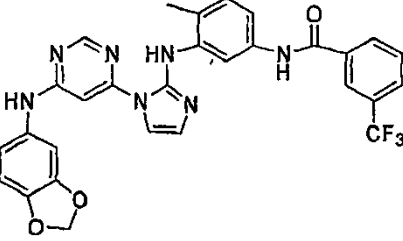
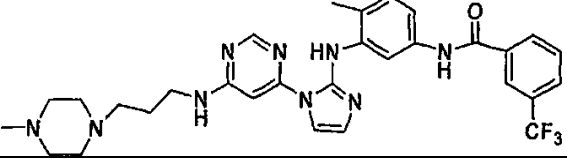
- 5 [0107] Una mezcla de [6-(2-cloro-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-ciclopropilamina (2,24 g, 9,53 mmoles), xxxx (2,00 g, 4,76 mmoles) y MeSO₃H (930 ul, 14,3 moles) en 1,3-dimetil-imidazolidin-2-ona (4 ml) se calentó a 90°C en un tubo cerrado. Después de la noche, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con CHCl₃ y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en CHCl₃ y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/Hex/MeOH = 9/3/1)
- 10 dando el producto como un polvo blanco que se recristalizó en CHCl₃/MeOH, proporcionando el compuesto del título (1,15 g, rendimiento del 39%). RMN ¹H 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 11,29 (*s a*, 1H), 10,42 (*s*, 1H), 9,10 (*s*, 1H), 8,50 (*s a*, 1H), 8,23 (*s a*, 1H), 8,08 (*s a*, 1H), 8,04 (*d*, 1H, *J* = 9,6 Hz), 7,69 (*d*, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,71- 7,69 (*s a*, 1H), 7,46 (*d*, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,36 (*d*, 1H, *J* = 7,2 Hz), 6,91 (*s*, 1H), 6,75 (*s a*, 1H), 3,56 (*s*, 2H), 2,65 (*a*, 1H), 2,43 (*s*, 1H), 2,43 - 2,33 (*m*, 10H), 0,98 (*t*, 3H, *J* = 6,8 Hz), 0,82 (*s a*, 2H), 0,53 (*s a*, 2H); EM *m/z* 620,3 (M + 1).

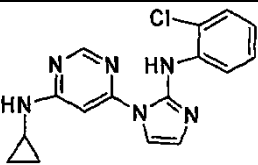
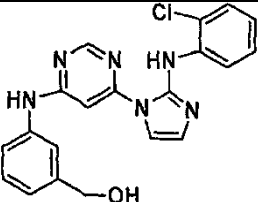
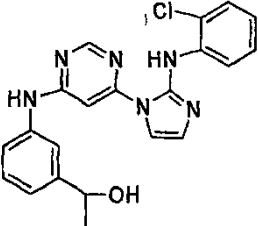
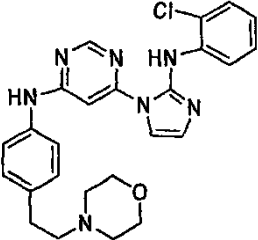
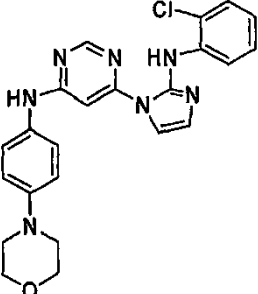
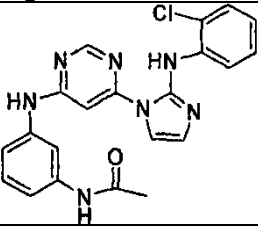
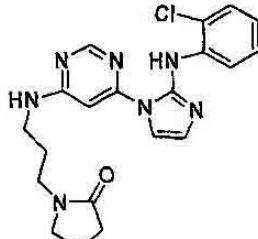
15

[0108] Repitiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, usando materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula I, como se identifican en la Tabla 1.

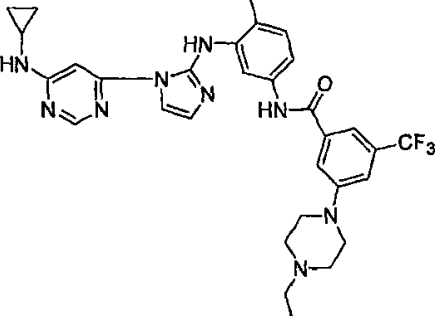
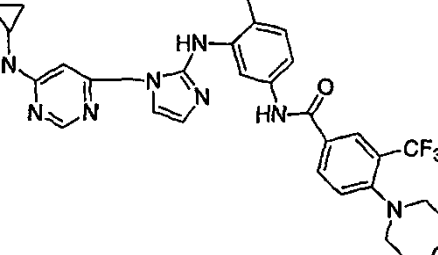
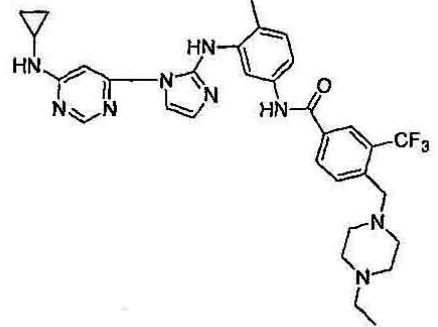
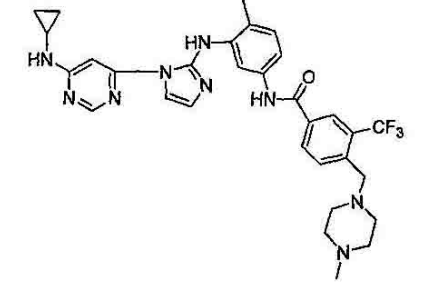
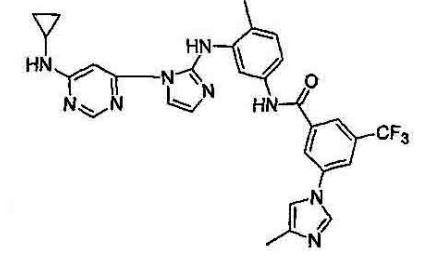
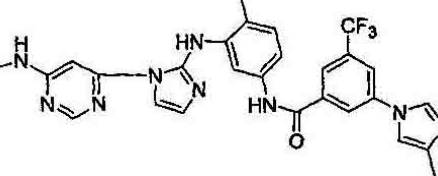
(Tabla 1 página siguiente)


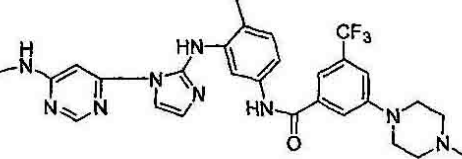
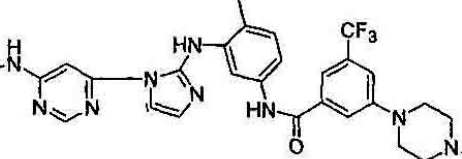
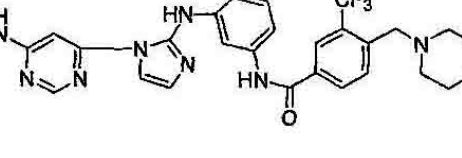
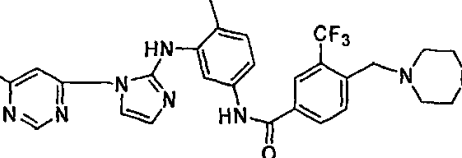
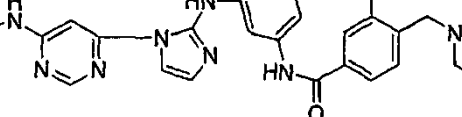
Tabla 1

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) y/o EM (m/z)
3		RMN ¹ H 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,09 (s a, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,94 (s a, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,05 (s a, 0,5H), 7,97 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (s a, 0,5H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,08-3,92 (m, 2H), 3,84-3,64 (m, 4H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,40-3,28 (m, 2H), 3,24-3,08 (m, 2H), 2,31 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 567,4 (M + 1).
4		RMN ¹ H 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,33 (s a, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,98 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,80 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (s a, 1H), 6,88 (s a, 1H), 2,30 (s, 3H), 0,84 (s a, 2H), 0,55 (s a, 2H); EM <i>m/z</i> 494,4 (M + 1).
5		RMN ¹ H 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,42 (s a, 0,5H), 11,14 (s a, 0,5H), 10,56 (s, 1H), 8,54 (s a, 0,5H), 8,43 (s a, 0,5H), 8,30 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,96-7,84 (m, 1H), 7,79 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,72-7,60 (m, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 2,89 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H); EM 468,4 <i>m/z</i> (M + 1).
6		RMN ¹ H 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,40 (s a, 0,5H), 11,12 (s a, 0,5H), 10,56 (s, 1H), 8,52 (s a, 0,5H), 8,43 (s a, 0,5H), 8,30 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,80 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,20-7,08 (m, 1H), 6,80-6,68 (m, 1H), 3,44-3,32 (m, 4H), 3,30-3,22 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H); EM <i>m/z</i> 579,4 (M + 1).
7		RMN ¹ H 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,03 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 2,30 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 574,4 (M + 1).
8		EM <i>m/z</i> 594,5 (M + 1).

9		RMN ¹ H 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,81 (s a, 1H), 8,60-8,44 (m, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,06-6,96 (m, 2H), 6,80 (s a, 1H), 0,83 (s a, 2H), 0,53 (s a, 2H); EM <i>m/z</i> 327,10 (M + 1).
10		EM <i>m/z</i> 393,12 (M + 1).
11		RMN ¹ H 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,58 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,53 (s a, 1H), 7,60-7,48 (m, 4H), 7,40-7,28 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,72 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 1,34 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H); EM <i>m/z</i> 407,13 (M + 1).
12		EM <i>m/z</i> 475,19 (M + 1).
13		EM <i>m/z</i> 447,26 (M + 1).
14		RMN ¹ H 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,57 (s, 1H), 10,02 (s, 2H), 8,70 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,28 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 2,06 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 420,13 (M + 1).
15		EM <i>m/z</i> 412,16 (M + 1).

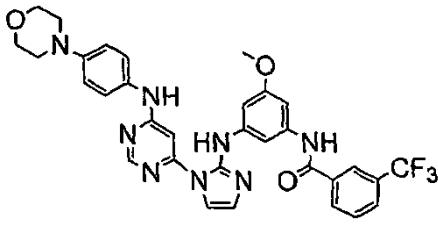
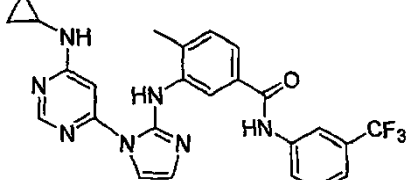
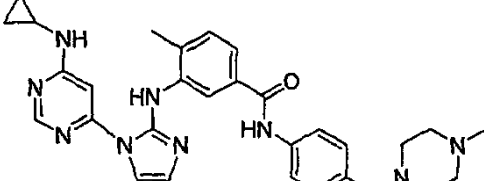
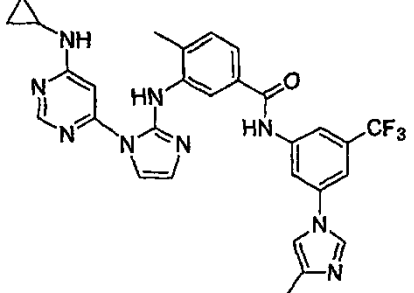
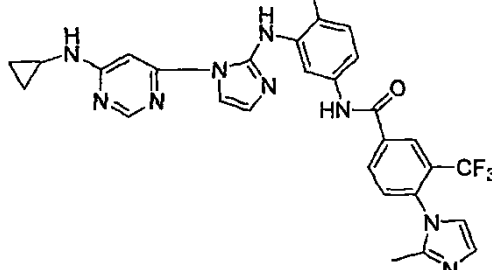
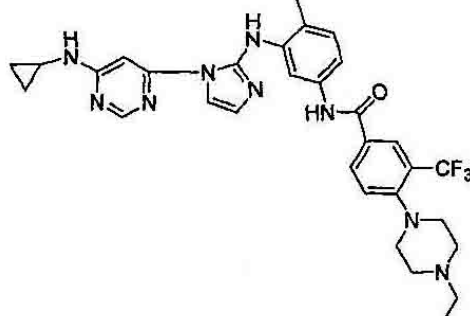
16		EM m/z 407,05 (M + 1).
17		EM m/z 364,10 (M + 1).
18		EM m/z 531,10 (M + 1).
19		EM m/z 378,10 (M + 1).
20		RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 9,02 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,33-8,25 (m, 3H), 7,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,79 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,2, 4,8$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,32 (s, 3H); EM m/z 545,20 (M + 1).
21		EM m/z 578,20 (M + 1).
22		RMN ^1H 600 MHz (DMSO- d_6) δ 11,28 (s a, 1H), 10,44 (s, 1H), 9,91 (s a, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,40 (s a, 1H), 8,22 (s a, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (s a, 1H), 4,16-4,04 (m, 2H), 3,60-3,44 (m, 2H), 3,24-3,04 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 0,84 (s, 2H), 0,54 (s, 2H); EM m/z 591,30 (M + 1).

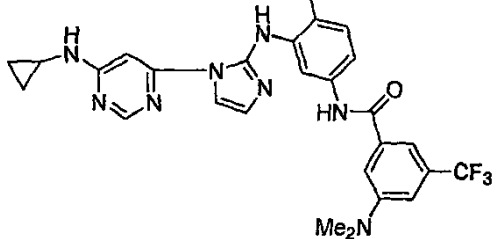
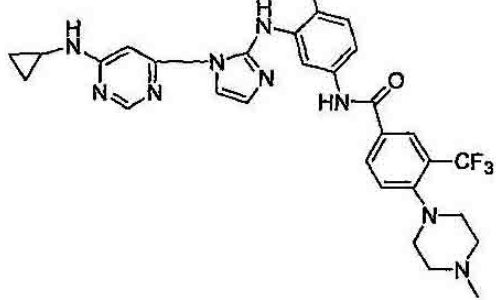
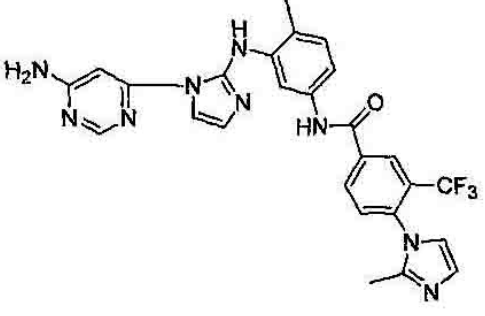
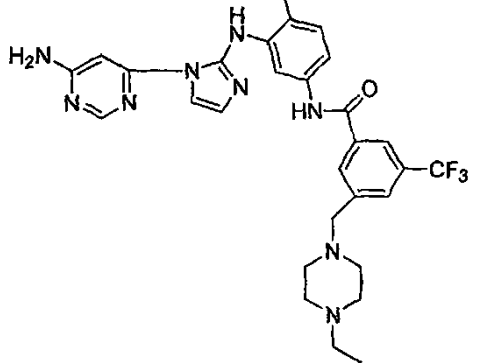
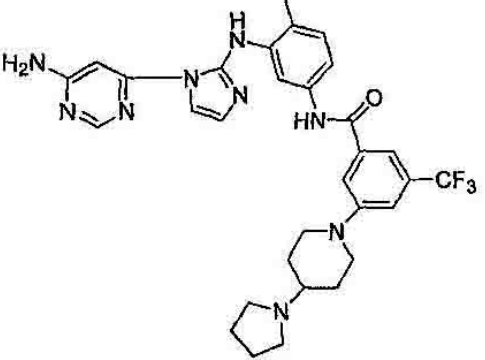
23		<p>RMN ¹H 600 MHz (DMSO-d₆) δ 11,29 (s a, 1H), 10,45 (s, 1H), 9,73 (s a, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,23 (s a, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,84 (s a, 1H), 4,18-4,06 (m, 2H), 3,68-3,56 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 2H), 3,18-3,08 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,27 (t, J = 8,2 Hz, 3H), 0,84 (s, 2H), 0,54 (s, 2H); EM <i>m/z</i> 605,30 (M + 1).</p>
24		<p>RMN ¹H 600 MHz (DMSO-d₆) δ 11,32 (s a, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,36-8,12 (m, 4H), 7,98 (s a, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (s a, 1H), 6,89 (s a, 1H), 3,76-3,70 (m, 4H), 2,98-2,94 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 0,84 (s, 2H), 0,55 (s, 2H); EM <i>m/z</i>, 578,30 (M + 1).</p>
25		<p>RMN ¹H 600 MHz (DMSO-d₆) δ 11,30 (s a, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,46 (s a, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,40-8,16 (m, 4H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s a, 1H), 6,85 (s a, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 2H), 3,08-2,96 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,84 (s, 2H), 0,54 (s, 2H); EM <i>m/z</i> 619,30 (M + 1).</p>
26		<p>RMN ¹H 600 MHz (DMSO-d₆) δ 11,31 (s a, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,67 (s a, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,40-8,20 (m, 4H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,86 (s a, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,46-3,38 (m, 2H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,46-2,36 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 0,84 (s, 2H), 0,54 (s, 2H); EM <i>m/z</i> 605,30 (M + 1).</p>
27		<p>RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) (base libre) δ 11,21 (s a, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,56-8,44 (m, 3H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,41 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,74 (s a, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 0,82 (s, 2H), 0,53 (s, 2H); EM <i>m/z</i> 574,30 (M + 1).</p>
29		<p>EM <i>m/z</i> 547,20 (M + 1).</p>

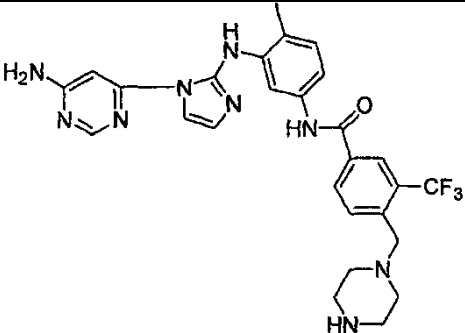
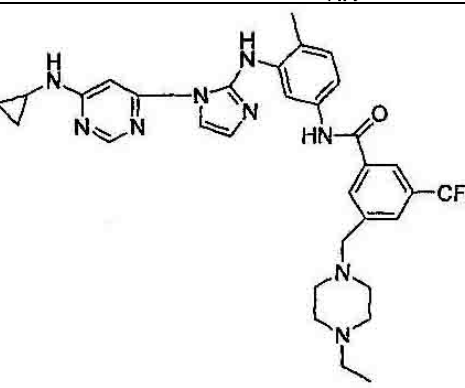
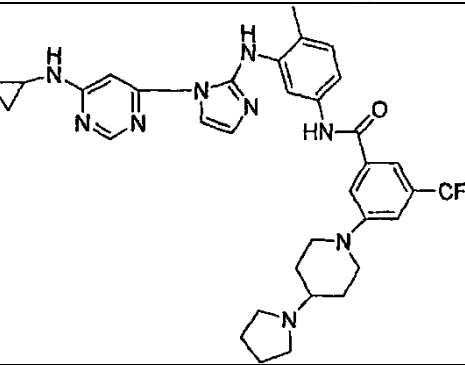
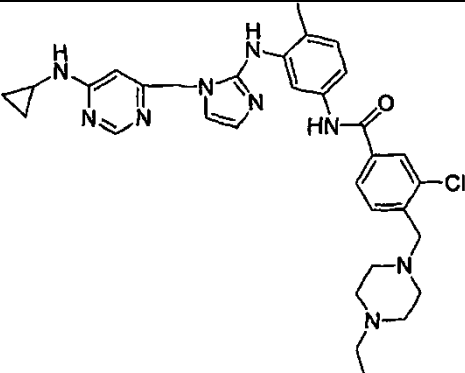
30		<p>RMN ¹H 600 MHz (DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,42 (s a, 0,5H), 11,13 (s a, 0,5H), 10,47 (s, 1H), 8,54 (s, 0,5H), 8,43 (s, 0,5H), 8,25 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,22-8,12 (m, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (s a, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,74 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 4H), 2,96 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 4H), 2,89 (d, <i>J</i> = 18,4 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 552,30 (M + 1).</p>
31		<p>RMN ¹H 600 MHz (DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,39 (s a, 0,5H), 11,13 (s a, 0,5H), 10,46 (s, 1H), 8,54 (s a, 0,5H), 8,43 (s, 0,5H), 8,34 (s a, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64-7,54 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,07 (s a, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,18-4,04 (m, 2H), 3,66-3,56 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 4H), 2,96, 2,84 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,27 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 3H); EM <i>m/z</i> 579,30 (M + 1).</p>
32		<p>RMN ¹H 600 MHz (DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,39 (s a, 0,5H), 11,13 (s a, 0,5H), 10,45 (s, 1H), 8,53 (s a, 0,5H), 8,43 (s, 0,5H), 8,33 (s a, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64-7,54 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,29 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,16-4,04 (m, 2H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,24-3,08 (m, 4H), 2,96-2,84 (m, 6H), 2,30 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 565,30 (M + 1).</p>
33		<p>RMN ¹H 600 MHz (DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,40 (s a, 0,5H), 11,14 (s a, 0,5H), 10,56 (s, 1H), 9,78 (s a, 1H), 8,54 (s, 0,5H), 8,43 (s a, 0,5H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (s a, 0,5H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (s a, 0,5H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,42 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 2H), 3,07 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 2H), 2,96-2,84 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,43 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 579,30 (M + 1).</p>
34		<p>RMN ¹H 600 MHz (DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,41 (s a, 0,5H), 11,14 (s a, 0,5H), 10,56 (s, 1H), 9,55 (s a, 1H), 8,54 (s a, 0,5H), 8,43 (s a, 0,5H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (s a, 0,5H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62 (s a, 0,5H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,48 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 3H), 3,16 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,98-2,82 (m, 4H), 2,44 (t, <i>J</i> = 11,3 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,22 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H); EM <i>m/z</i> 593,30 (M + 1).</p>
35		<p>EM <i>m/z</i> 593,30 (M + 1),</p>

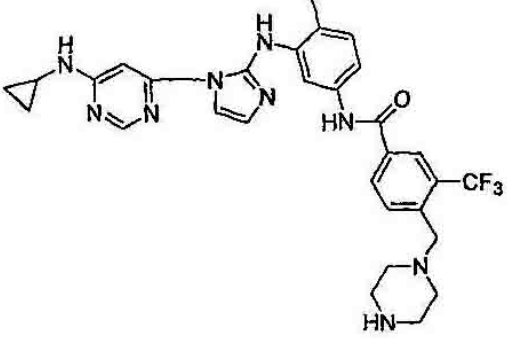
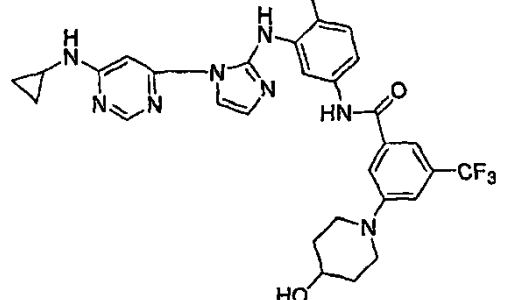
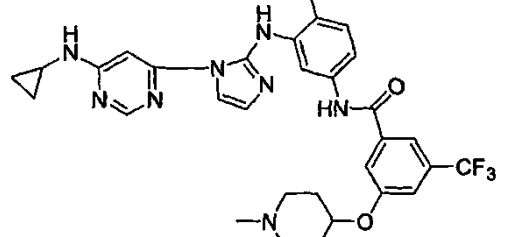
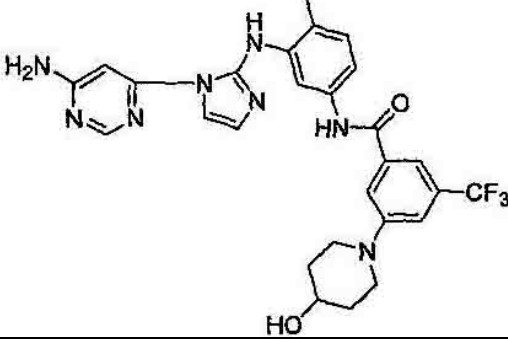
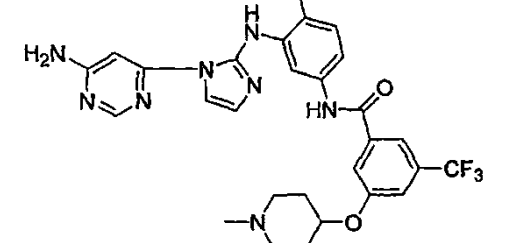
36		EM m/z 567,30 (M + 1).
37		RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11-19 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,52-3,42 (m, 2H), 3,22-3,10 (m, 2H), 3,08-2,92 (m, 4H), 2,48-2,36 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,5 Hz, 3H); EM m/z 580,30 (M + 1).
38		RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11,19 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,26 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,46-3,36 (m, 2H), 3,12-3,10 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,29 (s, 3H); EM m/z 566,30 (M + 1).
39		RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11,20 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,50-8,40 (m, 4H), 8,16 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); EM m/z 534,20 (M + 1).
40		RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11,19 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18-8,10 (m, 2H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,96 (t, J = 4,1 Hz, 4H), 2,92 (t, J = 4 MHz, 4H), 2,28 (s, 3H); EM m/z 539,20 (M + 1).
41		EM m/z 566,30 (M + 1).
42		RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) ^1H , δ 11,18 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, ^1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,16,4,04 (m, 2H), 3,64-3,48 (m, 2H), 3,24-3,04 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); EM m/z 552,30 (M + 1).

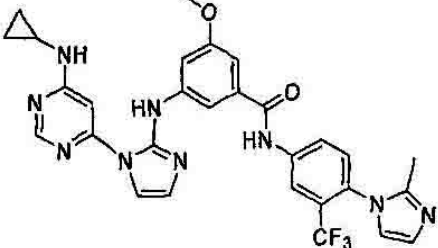
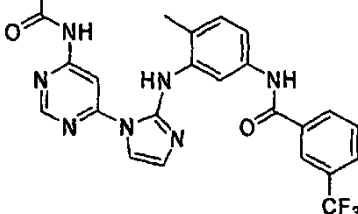
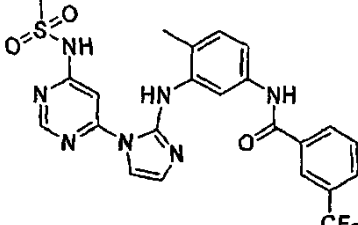
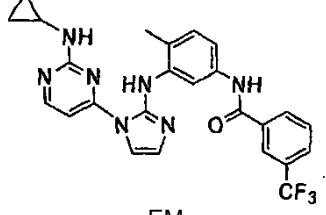
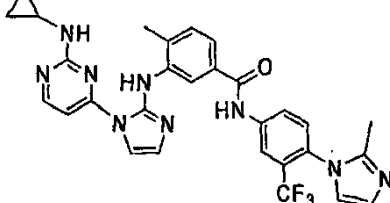
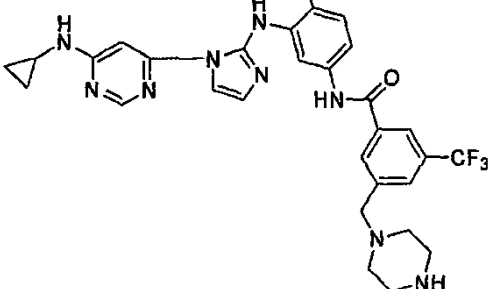
43		RMN ¹ H 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 811,19 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,40-8,24 (m, 3H), 8,03 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,82-3,68 (m, 4H), 3,20-2,80 (m, 4H), 2,29 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 553,30 (M + 1).
44		EM <i>m/z</i> 353,40 (M + 1).
45		RMN ¹ H 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,15 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 0,82 (s, 2H), 0,53 (s, 2H); EM <i>m/z</i> 510,10 (M + 1).
46		RMN ¹ H 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,30 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,02-6,96 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,61 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,78-3,73 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,13-3,07 (m, 4H); EM <i>m/z</i> 474,30 (M + 1).
47		EM <i>m/z</i> 474,30 (M + 1).
48		RMN ¹ H 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,86 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,78-3,73 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,13-3,07 (m, 4H); EM <i>m/z</i> 504,30 (M + 1).
49		EM <i>m/z</i> 615,30 (M + 1).

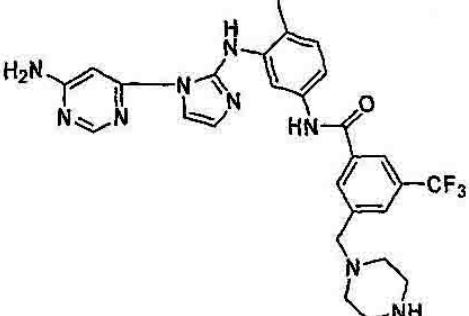
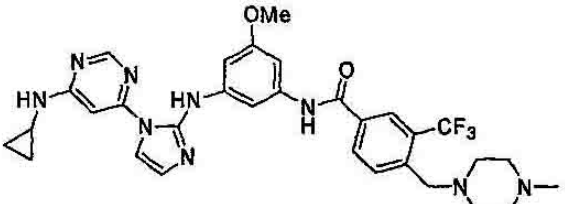
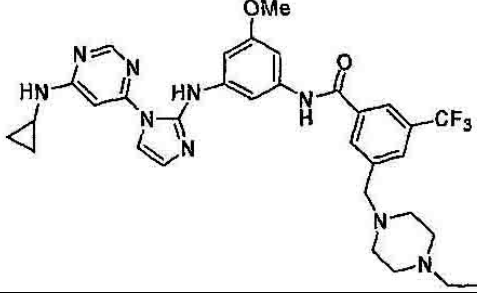
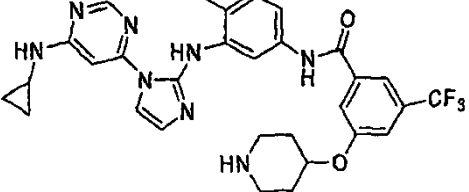
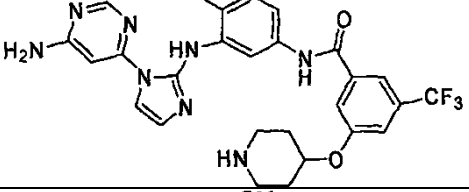
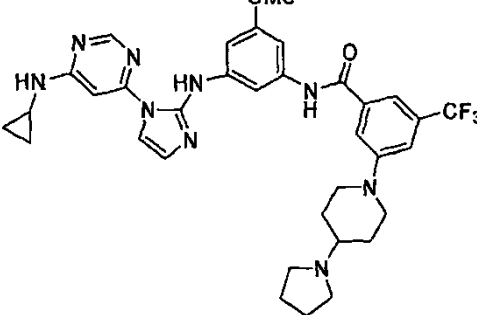
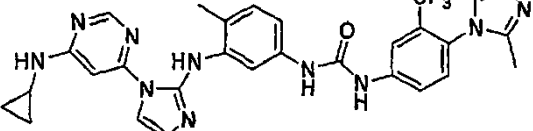
50		<p>RMN ¹H 400 MHz (DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,86 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,26 (<i>d</i>, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,99 (<i>d</i>, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,80 (<i>t</i>, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50-7,40 (<i>m</i>, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,02-6,94 (<i>m</i>, 3H), 6,86 (<i>is</i>, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,78-3,71 (<i>m</i>, 4H), 3,12-3,05 (<i>m</i>, 4H); EM <i>m/z</i> 631,30 (M + 1).</p>
51		<p>EM <i>m/z</i> 494,30 (M + 1).</p>
52		<p>EM <i>m/z</i> 538,30 (M + 1).</p>
53		<p>EM <i>m/z</i> 574,30 (M + 1),</p>
54		<p>RMN ¹H 600 MHz (DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,31 (s a, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,54 (<i>d</i>, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,44 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,07 (<i>d</i>, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,84 (<i>d</i>, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (<i>d</i>, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (<i>d</i>, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,86 (s a, 1H), 2,64-2,60 (<i>m</i>, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 0,85 (s a, 2H), 0,55 (s a, 2H); EM <i>m/z</i> 573,22 (M + 1).</p>
55		<p>EM <i>m/z</i> 605,28 (M + 1).</p>

56		EM m/z 536,23 (M + 1).
57		EM m/z 591,27 (M + 1).
58		RMN ^1H 600 MHz (DMSO- d_6) δ 11,19 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,61 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); EM m/z 533,19 (M + 1).
59		RMN ^1H 600 MHz (DMSO- d_6) δ 11,19 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,52-3,42 (m, 2H), 3,13 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,08-3,96 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); EM m/z 579,27 (M + 1).
60		RMN ^1H 600 MHz (DMSO- d_6) δ 11,18 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 0,5H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (s, 0,5H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,16-3,06 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H); EM m/z 605,28 (M + 1).

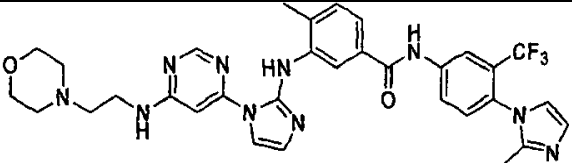
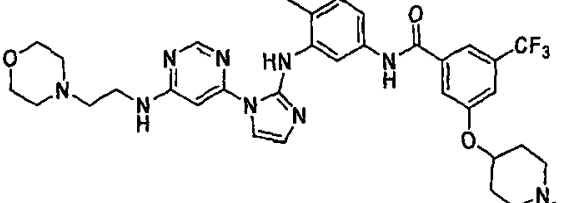
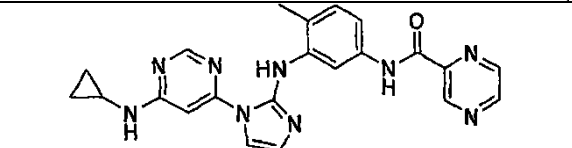
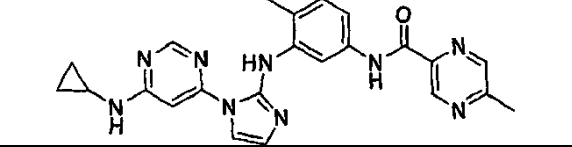
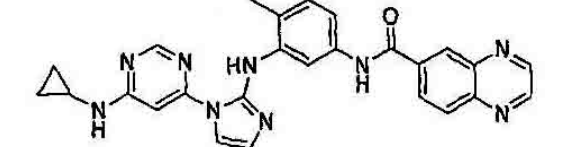
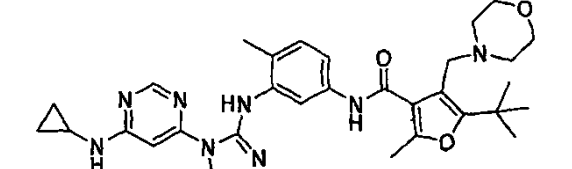
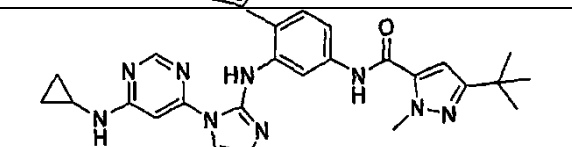
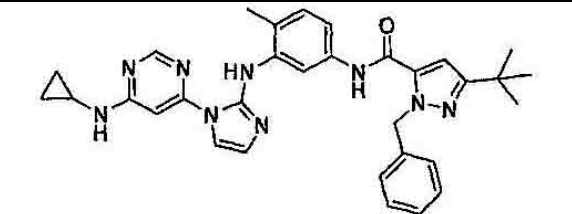
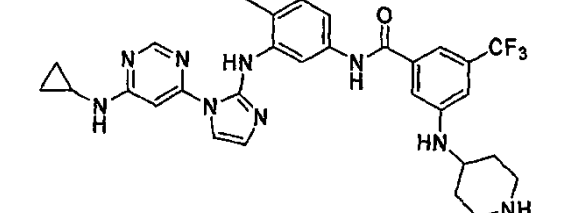
61		<p>RMN ¹H 600 MHz (DMSO-d₆) δ 11,19 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,16-3,10 (m, 4H), 2,66-2,60 (m, 4H), 2,29 (s, 3H); EM m/z 551,24 (M + 1).</p>
62		<p>RMN ¹H 600 MHz (DMSO-d₆) δ 11,31 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,49 (s a, 1H), 8,34 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,86 (s a, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,52-3,44 (m, 4H), 3,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,08-2,96 (m, 4H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,85 (s a, 2H), 0,55 (s a, 2H); EM m/z 619,30 (M + 1).</p>
63		<p>RMN ¹H 600 MHz (DMSO-d₆) δ 11,30 (s a, 1H), 10,43 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,86 (s a, 1H), 4,06 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,40-3,28 (m, 2H), 3,16-3,06 (m, 2H), 2,88 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H), 0,84 (s a, 2H), 0,54 (s a, 2H); EM m/z 645,32 (M + 1).</p>
64		<p>EM m/z 585,27 (M + 1).</p>

65		<p>RMN ¹H 600 MHz (DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,30 (s a, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,48 (s, 1H); 8,29 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,54 (<i>d</i>, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,30 (<i>d</i>, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,86 (s a, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,16-3,10 (<i>m</i>, 4H), 2,66-2,60 (<i>m</i>, 4H), 2,54-2,50 (<i>m</i>, 1H), 2,30 (s, 3H), 0,85 (s a, 2H), 0,54 (s a, 2H); EM <i>m/z</i> 591,27 (M + 1).</p>
66		<p>EM <i>m/z</i> 592,25 (M + 1).</p>
67		<p>EM <i>m/z</i> 606,27 (M + 1).</p>
68		<p>EM <i>m/z</i> 552,22 (M + 1).</p>
69		<p>EM <i>m/z</i> 566,24 (M + 1).</p>

70		EM m/z 590,22 (M + 1).
71		EM m/z 496,16 (M + 1).
72		EM m/z 532,13 (M + 1).
73	 <p style="text-align: center;">EM</p>	EM m/z 494,18 (M + 1).
74		EM m/z 574,22 (M + 1).
75		EM m/z 592,27 (M + 1).

76		EM m/z 552,24 (M + 1).
77		EM m/z 622,28 (M + 1).
78		EM m/z 636,29 (M + 1).
79		EM m/z 593,25 (M + 1).
80		EM m/z 553,22 (M + 1).
81		EM m/z 662,30 (M + 1).
82		EM m/z 589,23 (M + 1).

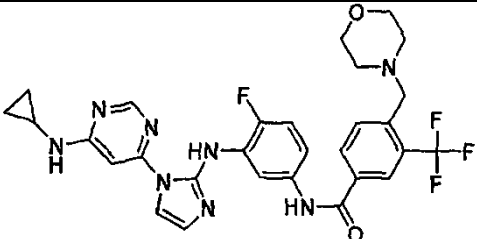
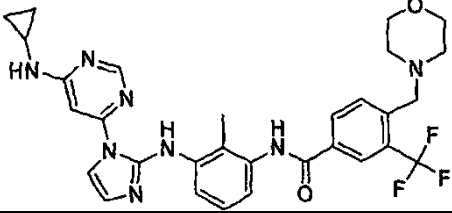
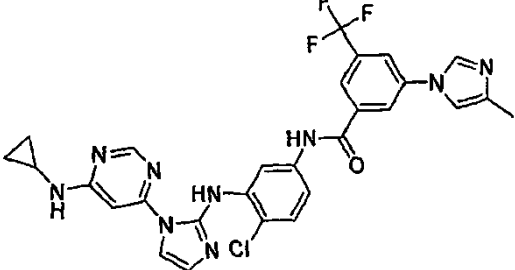
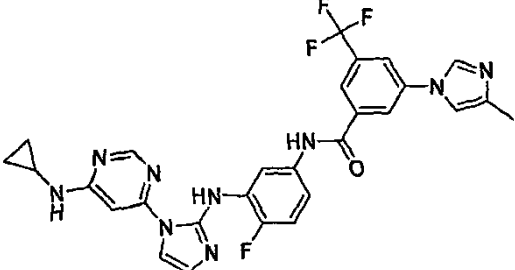
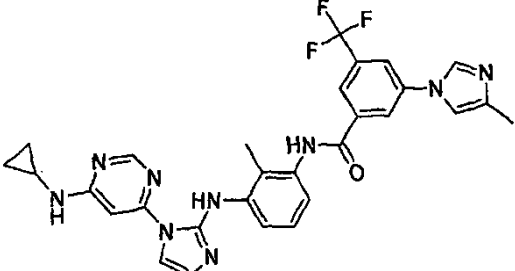
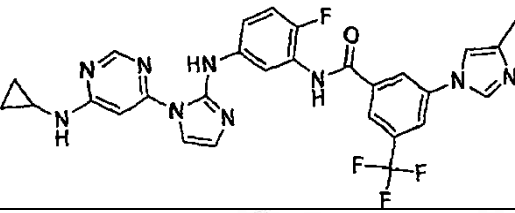

83		EM m/z 635,31 (M + 1).
84		EM m/z 428,5 (M + 1).
85		EM m/z 461,2 (M + 1).
86		EM m/z 416,4 (M + 1).
87		EM m/z 429,5 (M + 1).
88		EM m/z 416,5 (M + 1).
89		EM m/z 494,5 (M + 1).
90		EM m/z 441,5 (M + 1).
91		EM m/z 486,6 (M + 1).
92		EM m/z 693,8 (M + 1).
93		EM m/z 647,7 (M + 1).

94		EM <i>m/z</i> 647,7 (M + 1).
95		EM <i>m/z</i> 690,8 (M + 1).
96		EM <i>m/z</i> 428,5 (M + 1).
97		EM <i>m/z</i> 442,3 (M + 1).
98		EM <i>m/z</i> 478,5 (M + 1).
99		EM <i>m/z</i> 585,7 (M + 1).
100		EM <i>m/z</i> 486,6 (M + 1).
101		EM <i>m/z</i> 562,7 (M + 1).
102		EM <i>m/z</i> 592,6 (M + 1).

103		EM m/z 593,6 (M + 1).
104		EM m/z 486,6 (M + 1).
105		EM m/z 486,6 (M + 1).
106		EM m/z 543,7 (M + 1).
107		EM m/z 557,7 (M + 1).
108		EM m/z 488,6 (M + 1).
109		EM m/z 559,7 (M + 1).
110		EM m/z 561,7 (M + 1).
111		EM m/z 559,7 (M + 1).
112		EM m/z 551,2 (M + 1).

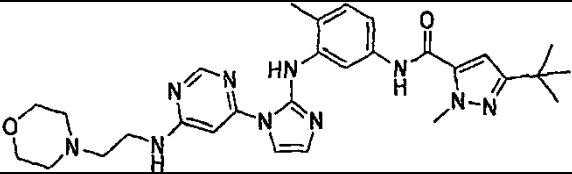
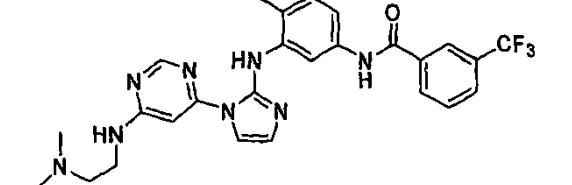
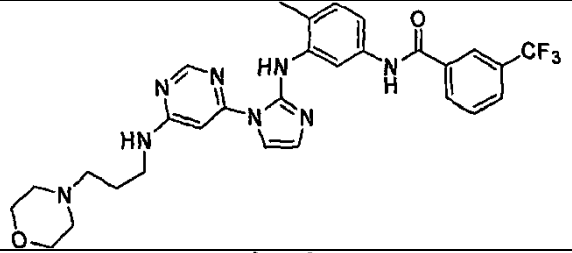
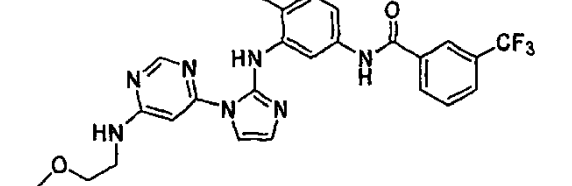
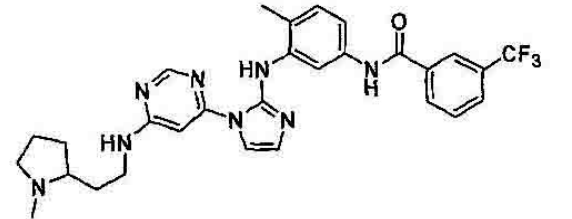
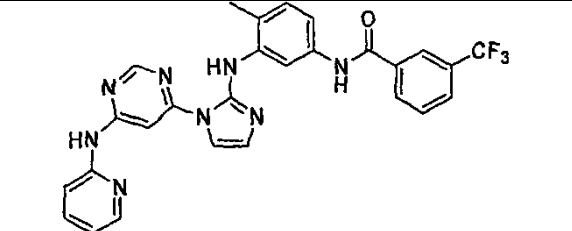
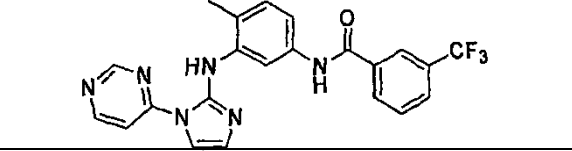
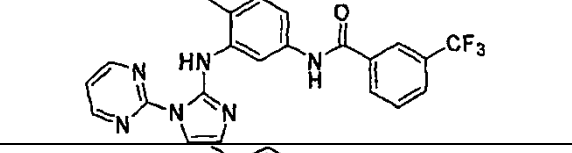
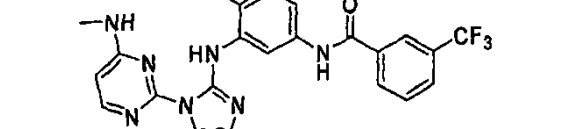
113		EM m/z 537,2 (M + 1).
114		EM m/z 580,3 (M + 1).
115		EM m/z 548,2 (M + 1).
116		EM m/z 552,2 (M + 1).
117		EM m/z 534,2 (M + 1).
118		EM m/z 559,2 (M + 1).
119		EM m/z 545,2 (M + 1).
120		EM m/z 545,2 (M + 1).
121		RMN ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) 11,17 (a, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,11 (a, H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,36 (a, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (a, 1H), 3,33 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,99 (s, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,53 (m, 2H); EM m/z 592,3 (M + 1).

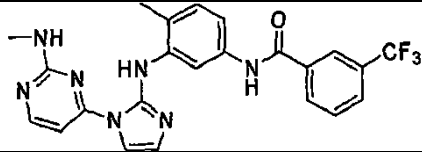
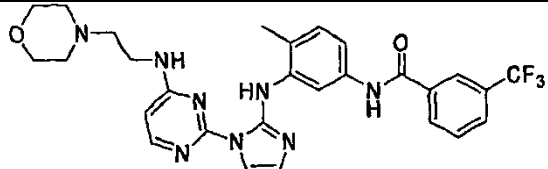
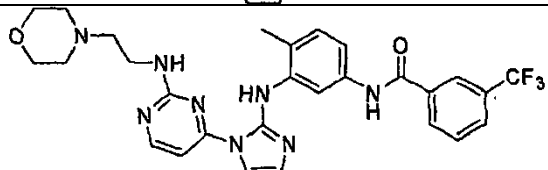
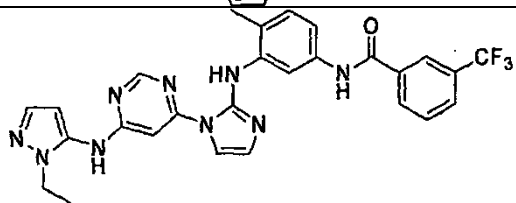
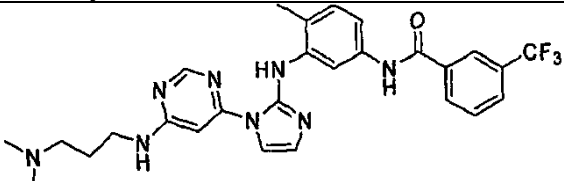
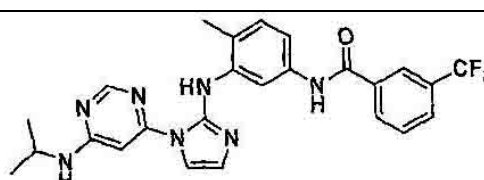
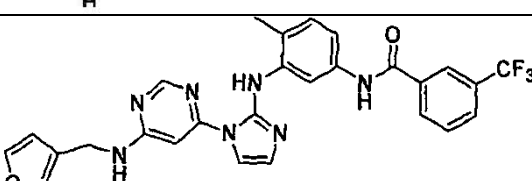
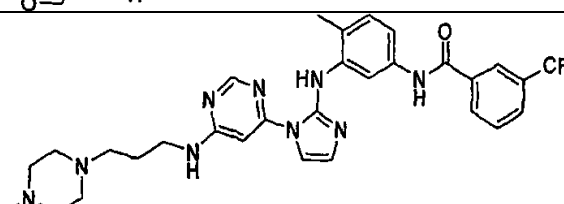
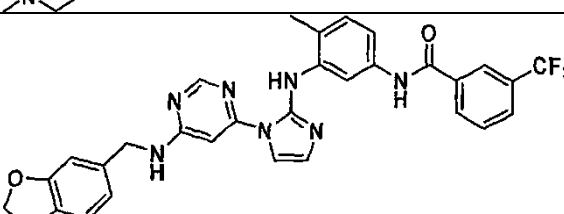
122		RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) 11,14 (a, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,08 (a, 1H), 7,74 (a, 2H), 7,65 (b, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,48 (a, 1H), 3,56 (a, 1H), 3,34 (m, 6H), 2,60, 2,50 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 0,83 (m, 2H), 0,53 (m, 2H); EM <i>m/z</i> 622,3 (M + 1).
123		EM <i>m/z</i> 578,3 (M + 1).
124		EM <i>m/z</i> 446,2 (M + 1)
125		EM <i>m/z</i> 430,2 (M + 1)
126		EM <i>m/z</i> 426,2 (M + 1)
127		EM <i>m/z</i> 430,2 (M + 1)
128		EM <i>m/z</i> 426,2 (M + 1)
129		EM <i>m/z</i> 613,3 (M + 1)

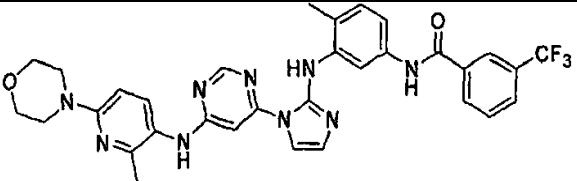
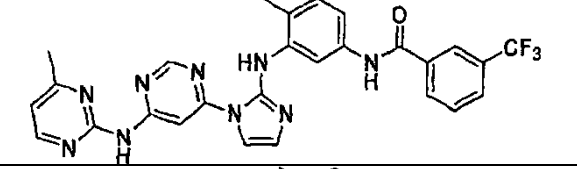
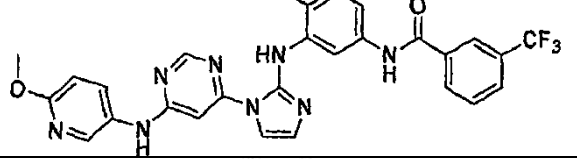
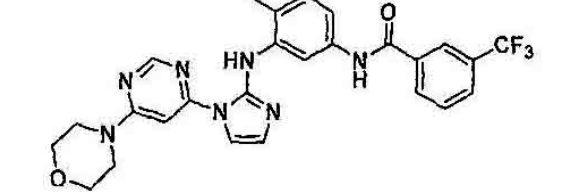
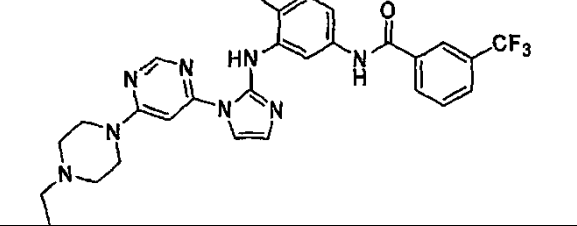
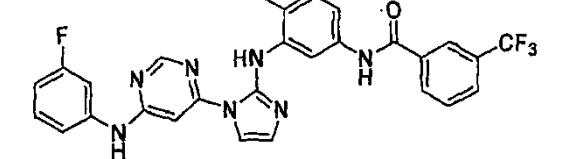
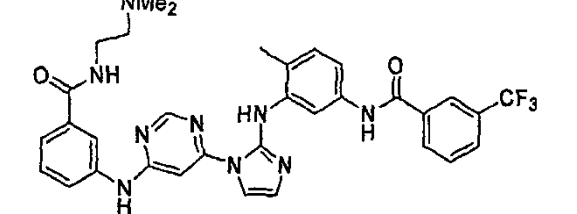
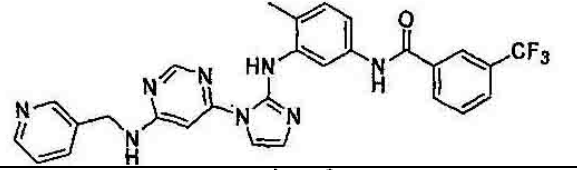
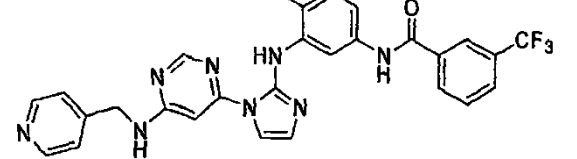
130		EM m/z 597,3 (M + 1)
131		EM m/z 593,3 (M + 1)
132		EM m/z 594,3 (M + 1)
133		EM m/z 578,3 (M + 1)
134		EM m/z 574,3 (M + 1)
135		EM m/z 577,3 (M + 1)
136		EM m/z 574,3 (M + 1)

137		EM m/z 442,3 (M + 1)
138		EM m/z 530,3 (M + 1)
139		EM m/z 530,3 (M + 1)
140		EM m/z 541,3 (M + 1)
141		EM m/z 537,3 (M + 1)
142		EM m/z 557,3 (M + 1)
143		EM m/z 611,3 (M + 1)
144		EM m/z 657,3 (M + 1)

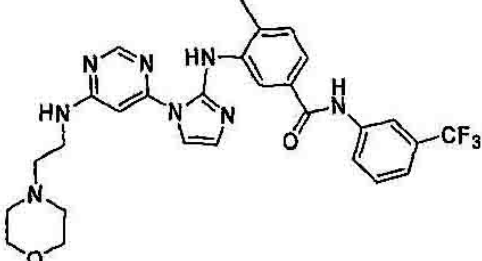
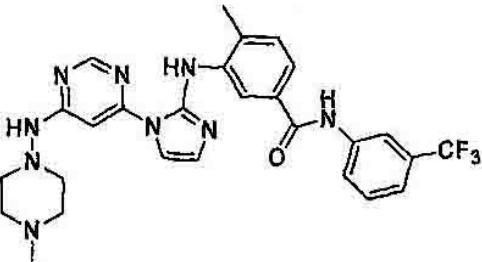
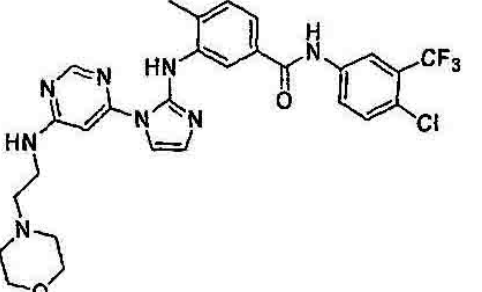
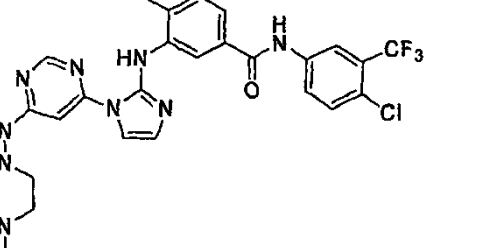
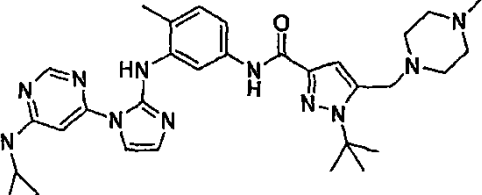
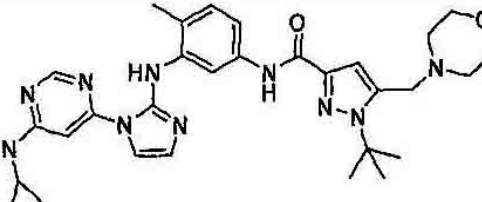
145		EM m/z 643,3 (M + 1)
146		EM m/z 565,3 (M + 1)
147		EM m/z 643,3 (M + 1)
148		EM m/z 545,3 (M + 1)
149		EM m/z 559,3 (M + 1)
150		EM m/z 574,3 (M + 1)
151		EM m/z 545,3 (M + 1)
152		EM m/z 556,3 (M + 1)
153		EM m/z 528,3 (M + 1)
154		EM m/z 601,3 (M + 1)

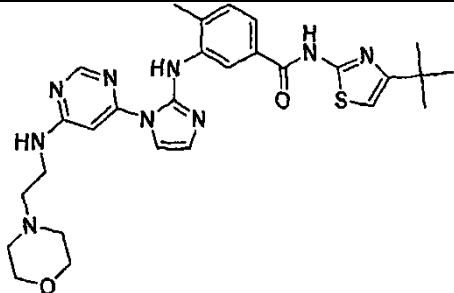
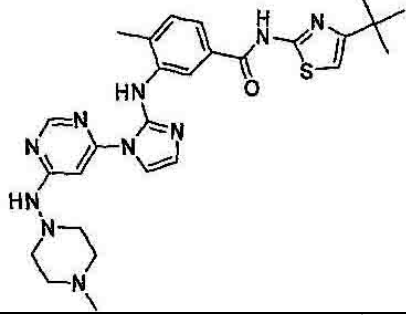
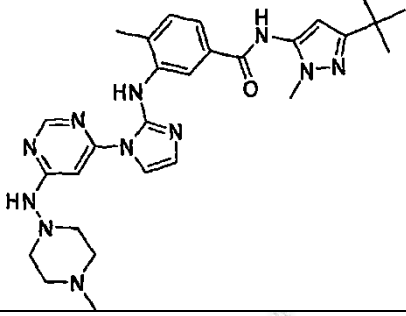
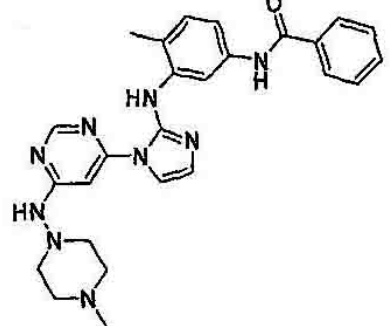
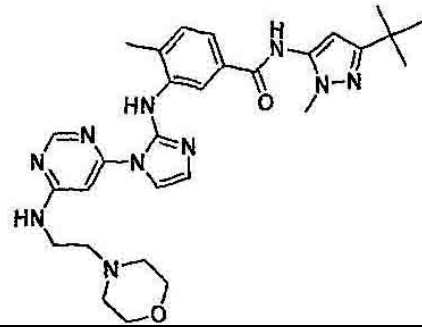
155		EM m/z 559,3 (M + 1)
156		EM m/z 525,3 (M + 1)
157		EM m/z 581,3 (M + 1)
158		EM m/z 512,3 (M + 1)
159		EM m/z 565,3 (M + 1)
160		EM m/z 531,3 (M + 1)
161		EM m/z 439,3 (M + 1)
162		EM m/z 439,3 (M + 1)
163		EM m/z 468,3 (M + 1)

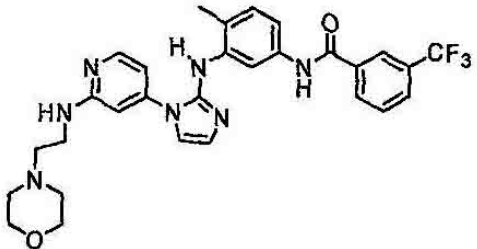
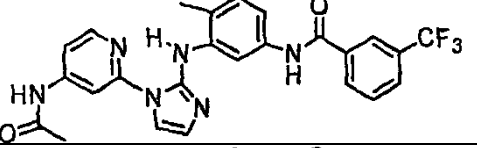
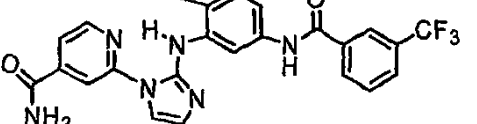
164		EM m/z 468,3 (M + 1)
165		EM m/z 567,3 (M + 1)
166		EM m/z 567,3 (M + 1)
167		EM m/z 548,3 (M + 1)
168		EM m/z 539,3 (M + 1)
169		EM m/z 496,3 (M + 1)
170		EM m/z 534,3 (M + 1)
171		EM m/z 594,3 (M + 1)
172		EM m/z 588,3 (M + 1)

173		EM m/z 630,3 (M + 1)
174		EM m/z 546,3 (M + 1)
175		EM m/z 561,3 (M + 1)
176		EM m/z 524,3 (M + 1)
177		EM m/z 551,3 (M + 1)
178		EM m/z 548,3 (M + 1)
179		EM m/z 644,3 (M + 1)
180		EM m/z 545,3 (M + 1)
181		EM m/z 545,3 (M + 1)

182		EM m/z 607,3 (M + 1)
183		EM m/z 551,3 (M + 1)
184		EM m/z 545,3 (M + 1)
185		EM m/z 560,3 (M + 1)
186		EM m/z 600,3 (M + 1)
187		EM m/z 562,3 (M + 1)
188		EM m/z 532,3 (M + 1)
189		EM m/z 573,3 (M + 1)

190		EM m/z 567,2 (M + 1)
191		EM m/z 552,2 (M + 1)
192		EM m/z 601,2 (M + 1)
193		EM m/z 586,2 (M + 1)
194		EM m/z 584,4 (M + 1)
195		EM m/z 571,3 (M + 1)

196		EM m/z 562,3 (M + 1)
197		EM m/z 547,3 (M + 1)
198		EM m/z 544,3 (M + 1)
199		EM m/z 484,3 (M + 1)
200		EM m/z 559,3 (M + 1)

201		EM m/z 566,2 (M + 1)
202		EM m/z 495,2 (M + 1)
203		EM m/z 481,2 (M + 1)

Ensayos

[0109] Los compuestos de la presente invención se ensayan para medir su capacidad para inhibir selectivamente la proliferación celular de células 32D que expresan BCR-Abl (32D-p210) en comparación con células 32D originales. Los compuestos que inhiben selectivamente la proliferación de estas células transformadas BCR-Abl se prueban para la actividad anti-proliferativa en células Ba/F3 que expresan tanto las formas naturales como mutantes de Bcr-abl. Además, los compuestos se ensayan para medir su capacidad para inhibir las cinasas FGFR3, b-RAF, 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)

[0110] La línea celular murina usada es la línea celular progenitora hemopoyética 32D transformada con ADNc de BCR-Abl (32D-p210). Estas células se mantienen en RPMI/suero bovino fetal al 10% (RPMI/SBF) complementado con 50 μ g/ml de penicilina, 50 μ g/ml de estreptomycin y L-glutamina 200 mM. Las células 32D sin transformar se mantienen similarmente con la adición de 15% de medio acondicionado WEHI como fuente de IL3.

[0111] Se siembran 50 μ l de una suspensión de células 32D o 32D-p210 en placas de microtitulación de 384 pocillos de Greiner (negras) a una densidad de 5000 células por pocillo. Se añaden 50 nl del compuesto de prueba (1 mM en disolución madre de DMSO) a cada pocillo (se incluye STI571 como control positivo). Las células se incuban 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 las células se incuban durante 24 horas adicionales. La intensidad de la fluorescencia (excitación a 530 nm, emisión a 580 nm) se cuantifica usando el sistema AcquestTM (Molecular Devices).

Inhibición de la proliferación celular dependiente de BCR-Abl

[0112] Se siembran 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 dobles seriadas del compuesto de prueba ($C_{m\acute{a}x}$ es 40 μ M) a cada pocillo (se incluye STI571 como control positivo). Después de incubar las células durante 48 horas a 37°C, 5% de CO₂, a cada pocillo se añaden 15 μ l de MTT (Promega) y las células se incuban durante 5 horas adicionales. La densidad óptica a 570 nm se cuantifica por espectrofotometría y los valores de CI_{50} , la concentración del compuesto requerida para el 50% de la inhibición, se determina a partir de una curva dosis-respuesta.

Efecto sobre la distribución del ciclo celular

[0113] Se siembran células 32D y 32D-p210 en placas TC de 6 pocillos a 2,5x10⁶ células por pocillo en 5 ml de medio y el compuesto de prueba a 1 ó 10 μ M se añade (se incluye STI571 como control). Entonces, las células se incuban durante 24 ó 48 horas a 37°C, 5% de CO₂. Se lavan 2 ml de suspensión celular con PBS, se fija en EtOH al 70% durante 1 hora y se trata con PBS/EDTA/RNasa A durante 30 minutos. Se añade yoduro de propidio (Cf= 10 μ g/ml) y la intensidad de la fluorescencia se cuantifica por 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.

Efecto sobre la autofosforilación celular de BCR-Abl

[0114] La autofosforilación de BCR-Abl se cuantifica con Elisa de captura usando un anticuerpo de captura específico para c-abl y un anticuerpo anti-fosfotirosina. Se siembran 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 dobles seriadas de compuestos de prueba ($C_{\text{máx}}$ es 10 μ M) a cada pocillo (se incluye STI571 como control positivo). Las células se incuban durante 90 minutos a 37°C, 5% de CO₂. Entonces, las células se tratan 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 la proteasa y la fosfatasa. Se añaden 50 μ l de lisado celular a placas Optiplate de 96 pocillos previamente recubiertas con anticuerpo específico para anti-abl y se bloquean. Las placas se incuban durante 4 horas a 4°C. Después de lavar con tampón TBS-Tween 20, se añaden 50 μ l de anticuerpo anti-fosfotirosina conjugado con fosfatasa alcalina y la placa se incuba adicionalmente durante la noche a 4°C. Después de lavar con tampón TBS-Tween 20, se añaden 90 μ l de un sustrato luminiscente y la luminiscencia se cuantifica 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 celular de BCR-Abl de un modo dependiente de la dosis.

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

[0115] Los compuestos de la invención se prueban para su efecto antiproliferativo en células Ba/F3 que expresan tanto formas naturales como mutantes de BCR-Abl (G250E, E255V, T315I, F317L, M351T) que confieren resistencia o sensibilidad reducida a STI571. El efecto antiproliferativo de estos compuestos sobre las células que expresan BCR-Abl mutante y sobre las células no transformadas se probaron a 10, 3,3, 1,1 y 0,37 μ M como se describe anteriormente (en medio que carece de IL3). Los valores de CI_{50} de los compuestos que carecen de toxicidad en las células sin transformar se determinaron a partir de las curvas dosis-respuesta obtenidas como se describe anteriormente.

FGFR3 (ensayo enzimático)

[0116] El ensayo de actividad de cinasa con FGFR3 purificado (Upstate) se lleva a cabo en un volumen final de 10 μ l que contiene 0,25 μ g/ml de enzima en tampón cinasa (Tris-HCl 30 mM, pH 7,5, MgCl₂ 15 mM, MnCl₂ 4,5 mM, Na₃VO₄ 15 μ M y 50 μ g/ml de BSA) y sustratos (5 μ g/ml de biotina-poli-EY(Glu, Tyr) (CIS-US, Inc.) y ATP 3 μ M). Se preparan dos disoluciones: la primera disolución de 5 μ l que contiene la enzima FGFR3 en tampón cinasa se repartió primero en ProxiPlate® de 384 pocillos (Perkin-Elmer) seguido de la adición de 50 nl de los compuestos disueltos en DMSO, luego 5 μ l de la segunda disolución que contiene el sustrato (poli-EY), y se añadió ATP en tampón cinasa a cada pocillo. Las reacciones se incuban a temperatura ambiente durante una hora, se detienen añadiendo 10 μ l de mezcla de detección HTRF, que contiene Tris-HCl 30 mM, pH 7,5, KF 0,5 M, ETDA 50 mM, 0,2 mg/ml de BSA, 15 μ g/ml de estreptavidina-XL665 (CIS-US, Inc.) y 150 ng/ml de anticuerpo anti-fosfotirosina conjugado con criptato (CIS-US, Inc.). Después de una hora de incubación a temperatura ambiente para permitir la interacción estreptavidina-biotina, las señales fluorescentes con resolución temporal se leen en un Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Los valores de CI_{50} se calculan mediante análisis de regresión lineal de la inhibición en porcentaje de cada compuesto a 12 concentraciones (dilución de 1:3 de 50 μ M a 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)

[0117] Los compuestos de la invención se prueban para su capacidad para inhibir la proliferación de células Ba/F3-TEL-FGFR3 transformadas, que depende de la actividad celular de cinasa de FGFR3. Se cultivan Ba/F3-TEL-FGFR3 hasta 800.000 células/ml en suspensión con RPMI 1640 complementado con suero bovino fetal al 10% como medio de cultivo. Las células se reparten en placas de 384 pocillos a 5000 células/pocillo en 50 μ l de medio de cultivo. Los compuestos de la invención se disuelven y se diluyen en sulfóxido de dimetilo (DMSO). Se hacen diluciones seriadas 1:3 de doce puntos en DMSO para crear gradientes de concentración que normalmente oscilan de 10 mM a 0,05 μ M. Las células se añaden con 50 nl de los compuestos diluidos y se incuban durante 48 horas en la estufa de incubación de cultivo celular. Se añade AlamarBlue® (TREK Diagnostic Systems), que puede usarse para controlar el entorno reductor creado por las células proliferantes, a las células a la concentración final del 10%. Después de cuatro horas adicionales de incubación en una estufa de incubación de cultivo celular a 37°C, las señales de fluorescencia del AlamarBlue® reducido (excitación a 530 nm, emisión a 580 nm) se cuantifican en Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Los valores de CI_{50} se calculan mediante análisis de regresión lineal de la inhibición en porcentaje de cada compuesto a 12 concentraciones.

FLT3 y PDGFR β (ensayo celular)

[0118] Los efectos de los compuestos de la invención sobre la actividad celular de FLT3 y PDGFR β se realizan usando procedimientos idénticos a los que se describen anteriormente para la actividad celular de FGFR3, excepto que en lugar de usar Ba/F3-TEL-FGFR3 se usan Ba/F3-FLT3-ITD y Ba/F3-Tel-PDGFR β , respectivamente.

Ensayo enzimático de b-Raf

[0119] Los compuestos de la invención se prueban para su capacidad para inhibir la actividad de b-Raf. El ensayo se lleva a cabo 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 a cada pocillo se añaden 15 μ l. Las placas se incuban a 4°C durante la noche y se lavan 3 veces con TBST (Tris 25 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM y Tween-20 al 0,05%) usando el lavador de placas EMBLA. Las placas se boquean mediante Superblock (15 μ l/pocillo) durante 3 horas a temperatura ambiente, se lavan 3 veces con TBST y se secan dándoles golpes. A cada pocillo se añade tampón de ensayo que contiene ATP 20 μ M (10 μ l) seguido de 100 nl o 500 nl del compuesto. B-Raf se diluye en el tampón de ensayo (1 μ l en 25 μ l) y a cada pocillo se añaden 10 μ l de b-Raf diluida (0,4 μ g/pocillo). Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción de la cinasa se detiene lavando las placas 6 veces con TBST. El anticuerpo Phosph-I κ B α (Ser32/36) se diluye en Superblock (1:10.000) y a cada pocillo se añaden 15 μ l. Las placas se incuban a 4°C durante la noche y se lavan 6 veces con TBST. Se diluye IgG de cabra anti-ratón conjugada con AP en Superblock (1:1.500) y a cada pocillo se añaden 15 μ l. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 1 hora y se lavan 6 veces con TBST. A cada pocillo se añaden 15 μ l de sustrato Attophos AP fluoescence (Promega) y las placas se incuban a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las placas se leen en Acquest o Analyst GT usando un programa de intensidad de la fluorescencia (excitación 455 nm, emisión 580 nm).

20 Ensayo celular de b-Raf

[0120] Los compuestos de la invención se prueban en células A375 para su capacidad para inhibir la fosforilación de MEK. La línea celular A375 (ATCC) se obtiene a partir de un paciente con melanoma humano y tiene una mutación V599E en el gen B-Raf. Los niveles de MEK fosforilada son elevados debido a la mutación de B-Raf. Se incuban células A375 subconfluentes a confluentes con los compuestos durante 2 horas a 37°C en medio sin suero. Entonces, las células se lavan una vez con PBS frío y se lisan con el tampón de lisis que contiene Triton X100 al 1%. Después de la centrifugación, los sobrenadantes se someten a SDS-PAGE y luego se transfieren a membranas de nitrocelulosa. Entonces, las membranas se someten a transferencia de Western con anticuerpo anti-fosfo-MEK (ser217/221) (Cell Signaling). La cantidad de MEK fosforilada se controla por la densidad de las bandas de fosfo-MEK en las membranas de nitrocelulosa.

Ensayo de unión al filtro radio-enzimático Upstate KinaseProfiler™

[0121] Los compuestos de la invención se evalúan para su capacidad para inhibir miembros individuales del panel de cinasas. Los compuestos se prueban por duplicado a una concentración final de 10 μ M siguiendo este protocolo genérico. Obsérvese que la composición del tampón cinasa y los sustratos varían para las diferentes cinasas incluidas en el panel "Upstate KinaseProfiler™". El tampón cinasa (2,5 μ l, 10x - que contiene MnCl₂ si se requiere), la cinasa activa (0,001-0,01 unidades; 2,5 μ l), el péptido específico o Poli(Glu4-Tyr) (5-500 μ M o 0,01 mg/ml) en tampón cinasa y el tampón cinasa (50 μ M; 5 μ l) se mezclan en un Eppendorf sobre 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 1 μ Ci/ μ l de [γ -³²P]-ATP (3000 Ci/mmol)) y la reacción se incubaba a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción se coloca (20 μ l) sobre un cuadrado de papel de 2 cm x 2 cm de P81 (fosfocelulosa, para sustratos de péptidos positivamente cargados) o Whatman n° 1 (para sustrato de péptidos Poli (Glu4-Tyr)). Los cuadrados de ensayo se lavan 4 veces, cada vez durante 5 minutos, con ácido fosfórico al 0,75% y se lavan una vez con acetona durante 5 minutos. Los cuadrados de ensayo se transfieren a un vial de centelleo, se añaden 5 ml de mezcla de centello y la incorporación de ³²P (cpm) al sustrato de péptidos se cuantifica con un contador de centelleo Beckman. Para cada reacción se calcula la inhibición en porcentaje.

[0122] Los compuestos de fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, presentan propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, como se indica por las pruebas *in vitro* descritas en la presente solicitud. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I muestran preferentemente una CI₅₀ en el intervalo de 1 x 10⁻¹⁰ a 1 x 10⁻⁵ M, preferentemente inferior a 50 nM para BCR-Abl y G250E naturales, mutantes de BCR-Abl E255V, T315I, F317L y M351T. Los compuestos de fórmula I, preferentemente a una concentración de 10 mM, muestran preferentemente una inhibición en porcentaje superior al 50%, preferentemente superior a aproximadamente el 70%, contra las cinasas Abl, Ber-abl, c-RAF, c-SRC, JNK2 α 2, Ick, MKK6, PDGFR α , SAPK2 α , SAPK2 β , Tie2 y TrkB. Por ejemplo:

a). N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida (Compuesto 27) tiene una CI₅₀ de <0,5 nM, 20 nM, 36 nM, 59 nM <0,5 nM y <0,5 nM para Bcr-abl G250E, E255V, T315I, F317L y M351T naturales, respectivamente;

b). N-{3-[1-(6-Ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 25) tiene una CI₅₀ de 130 nM y 34 nM para la enzima FGFR3 y ensayos celulares, respectivamente, y 149 nM y 2 nM para FLT3 y PDGFR β , respectivamente;

65

c). N-{3-[1-(6-Ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 26) tiene una CI_{50} de 65 nM y 37 nM para la enzima FGFR3 y ensayos celulares, respectivamente, y 89 nM y 2 nM para FLT3 y PDGFR β , respectivamente;

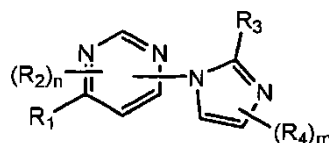
5 d). N-(4-Metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 3), a una concentración de 10 μ M, inhibe las siguientes cinasas por el porcentaje mostrado entre paréntesis (por ejemplo, 100% significa inhibición completa, 0% significa sin inhibición): Abl (97%), c-RAF (100%), c-SRC (99%), JNK2 α 2 (97%), Ick (100%), MKK6 (100%), PDGFR α (97%), SAPK2 α (100%), SAPK2 β (100%), Tie2 (99%) y TrkB (97%) naturales.

10

[0123] Se entiende que los ejemplos y realizaciones en el presente documento sólo se describen para fines ilustrativos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

5

en la que:

m y n están seleccionados independientemente de 0, 1 y 2;

10

R₁ está seleccionado de -XNR₅R₆, -XOR₅, -XC(O)R₅, -XR₅ y -XS(O)₀₋₂R₅; en las que X es un enlace o alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 2 radicales alquilo C₁₋₆; R₅ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; y R₆ está seleccionado de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R₅ y R₆ junto con el nitrógeno con el que R₅ y R₆ están ambos unidos

15 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 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo sustituido, halo-alcoxi sustituido, -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 las que X es un enlace o alquileo C₁₋₄; R₇ y R₈ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y R₉ está seleccionado de heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroarilo C₅₋₁₀; en el que dicho heterocicloalquilo o heteroarilo de R₉ está opcionalmente sustituido con un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄,

25 -XNR₇XNR₇R₇, XNR₇XOR₇ y -XOR₇;

R₂ y R₄ están seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ sustituido y halo-alcoxi C₁₋₄ sustituido;

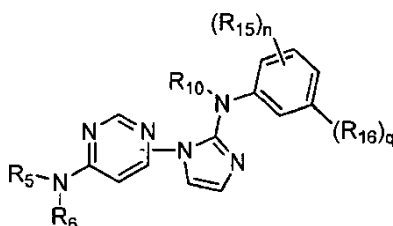
30 R₃ está seleccionado de -NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀S(O)₀₋₂R₁₁ y -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁; en las que R₁₀ está seleccionado de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; R₁₁ está seleccionado de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀; en el que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₁ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo sustituido, halo-alcoxi sustituido, -NR₁₂C(O)R₁₃, -NR₁₂C(O)NR₁₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₂S(O)₀₋₂R₁₃ y -S(O)₀₋₂NR₁₂R₁₃; en las que R₁₂ está seleccionado de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; R₁₃ está seleccionado de arilo C₆₋₁₀,

35 heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀; en el que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₃ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ sustituido, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆ sustituido, -XNR₇R₈, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heterocicloalquil C₃₋₁₀-alcoxi C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; en las que X, R₇ y R₈ son como se han descrito anteriormente y en las que cualquier sustituyente de arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₃ está adicionalmente opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ sustituido, hidroxilo-alquilo C₁₋₆ sustituido, alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y halo-alcoxi C₁₋₆ sustituido; y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y estereoisómeros del mismo.

40

45

2. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula Ia:



50 en la que:

n está seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

q está seleccionado de 0 y 1;

- 5 R₅ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; y R₆ está seleccionado de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R₅ y R₆ junto con el nitrógeno con el que R₅ y R₆ están ambos unidos forman heteroarilo o heterocicloalquilo;

10 en el que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de R₅ o la combinación de R₅ y R₆ puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo sustituido, halo-alcoxi sustituido, -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 las que X es un enlace o alquileo C₁₋₄; R₇ y R₈ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y R₉ está seleccionado de heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroarilo C₅₋₁₀; en el que dicho heterocicloalquilo o heteroarilo de R₉ está opcionalmente sustituido con un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -XNR₇XNR₇R₇, XNR₇XOR₇ y -XOR₇; en las que X y R₇ son como se han descrito anteriormente;

20 R₁₀ está seleccionado de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R₁₅ está seleccionado de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo sustituido y halo-alcoxi sustituido; y

25 R₁₆ está seleccionado de -NR₁₂C(O)R₁₃, -NR₁₂C(O)NR₁₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₂S(O)₀₋₂R₁₃ y -S(O)₀₋₂NR₁₂R₁₃; en las que R₁₂ está seleccionado de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; R₁₃ está seleccionado de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀; en el que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₃ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ sustituido, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆ sustituido, -XNR₇R₈, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heterocicloalquil C₃₋₁₀-alcoxi C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; en las que X, R₇ y R₈ son como se han descrito anteriormente y en las que cualquier sustituyente de arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₃ está adicionalmente opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ sustituido, hidroxilo-alquilo C₁₋₆ sustituido, alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₁₀ y halo-alcoxi C₁₋₆ sustituido.

35 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R₅ está seleccionado de hidrógeno, morfolino-etilo, ciclopropilo, metilo, 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, hidroximetil-fenilo, (1-hidroxietil)-fenilo, morfolino, piridinilo, metil-carbonilo, metil-sulfonilo, metil-piridinilo, aminociclohexilo, piperidinilo, metil-piperazinil-etilo, dimetil-pirazolilo, metil-pirazolilo, dimetil-piridinilo, metil-piridinilo, etil-piperazinil-piridinilo, amino-carbonil-piridinilo, ciano-piridinilo, dimetil-amino-etilo, metoxi-etilo, metil-pirrolidinil-etilo, etil-pirazolilo, dimetil-amino-propilo, isopropilo, furanil-metilo, 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, tiazolil-metilo, metil-pirazinil-metilo, imidazolil-propilo, amino-carbonil-fenilo; o R₅ y R₆ junto con el átomo de nitrógeno con el que están ambos unidos forman un grupo seleccionado de morfolino, piperidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de etilo, piridinilo y morfolino.

45 4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R₁₆ está seleccionado de -NHC(O)R₁₃, -NHC(O)NHR₁₃, -C(O)NHR₁₃, -NHS(O)₂R₁₃ y -S(O)₂NHR₁₃; en las que R₁₃ está seleccionado de fenilo, piridazinilo, piridinilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, quinoxalinilo, tienilo y tiazolilo; en las que R₁₃ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de metilo, t-butilo, halógeno, trifluorometilo, dietil-amino, dimetil-amino, bencilo, piperidinil-amino, pirrolidinil-metoxi, etil-piperazinil-metilo, morfolino, metil-piperazinilo, metil-piperazinil-metilo, etil-piperazinilo, metil-imidazolilo, morfolinometilo, pirrolidinil-piperidinilo, piperazinil-metilo, hidroxil-piperidinilo, 1-metil-piperidin-4-iloxi, piperidinil-oxi, metil-pirazinilo, pirazinilo y hidroxietil-piperazinilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de

50 N-[4-metil-3-(1-{6-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida;

60 N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-3-(4-etil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida;

N-(4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;

N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-3-trifluorometil-benzamida;

65

- N-{4-metil-3-[1-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida;
- N-[4-metil-3-(1-{6-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilamino]-pirimidin-4-il}-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida;
- 5 N-(3-{1-[6-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-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-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida;
- 10 {6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-ciclopropil-amina; (3-{6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-metanol;
- 1-(3-{6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-etanol;
- 15 {6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-amina;
- {6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-[4-(2-morfolin-4-il-fenil)-amina];
- 20 N-(3-{6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-acetamida;
- 1-(3-{6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propil)-pirrolidin-2-ona;
- benzo[1,3]dioxol-5-il-{6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;
- 25 {6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-piridin-3-il-amina; N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
- {6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-[6-metil-piridin-3-il]-amina;
- 30 N-(4-metil-3-{1-[6-(6-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
- N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-benzamida;
- 35 N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida;
- N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-3-(4-etil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida;
- 40 N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-benzamida;
- N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida;
- 45 N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida;
- N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida;
- 50 N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida;
- 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-{4-metil-3-[1-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida;
- 55 N-{4-metil-3-[1-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-benzamida;
- 3-(4-etil-piperazin-1-il)-N-{4-metil-3-[1-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida;
- 60 N-{4-metil-3-[1-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida;
- N-{4-metil-3-[1-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida;
- 65 N-{3-[1-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-

- benzamida;
- 3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[1-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida;
- 5 N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluorometil-benzamida;
- 10 N-{4-metil-3-[1-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluorometil-benzamida;
- N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida;
- 15 N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida;
- N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida;
- 20 N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-benzamida;
- N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-etil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida;
- 25 N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida;
- N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-morfolin-4-ilmetil-5-trifluorometil-benzamida;
- 30 N-ciclopropil-6-(2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-amina;
- 3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-5-metoxi-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-benzamida;
- 35 6-(2-((2,5-dimetoxifenil)amino)-1H-imidazol-1-il)-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-4-amina;
- 6-(2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-1H-imidazol-1-il)-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-4-amina;
- 6-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-1H-imidazol-1-il)-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-4-amina;
- 40 N-(4-metil-3-((1-(6-((4-morfolinofenil)amino)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N-(3-metoxi-5-((1-(6-((4-morfolinofenil)amino)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 45 3-((1-(6-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-((1-(6-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)benzamida;
- 50 3-((1-(6-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 3-((1-(6-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)-4-metil-N-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 55 N-(3-((1-(6-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)-4-metilfenil)-4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N-(3-((1-(6-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)-4-metilfenil)-3-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)benzamida;
- 60 N-(3-((1-(6-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)-4-metilfenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N-(3-((1-(6-aminopirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)-4-metilfenil)-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 65

- N-(3-((1-(6-aminopirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)-4-metilfenil)-3-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)benzamida;
- 5 N-(3-((1-(6-aminopirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)-4-metilfenil)-3-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida
- N-(3-((1-(6-aminopirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)-4-metilfenil)-4-(piperazin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 10 N-(3-((1-(6-aminopirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)-4-metilfenil)-4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N-(3-((1-(6-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)-4-metilfenil)-3-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
- 15 3-cloro-N-(3-((1-(6-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)-4-metilfenil)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)benzamida;
- 3-trifluorometil-N-(3-((1-(6-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)-4-metilfenil)-4-((4-piperazin-1-il)metil)benzamida;
- 20 N-(3-((1-(6-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)-4-metilfenil)-3-(4-idroxi-piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
- 25 N-(3-((1-(6-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)-4-metilfenil)-3-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-(trifluorometil)benzamida;
- N-(3-((1-(6-aminopirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)-4-metilfenil)-3-(4-idroxi-piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
- 30 N-(3-((1-(6-aminopirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)-4-metilfenil)-3-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-(trifluorometil)benzamida;
- 3-((1-(6-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)amino)-5-metoxi-N-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 35 N-{3-[1-(6-acetilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida;
- N-{3-[1-(6-metansulfonilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida;
- 40 N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-3-piperazin-1-ilmetil-5-trifluorometil-benzamida;
- N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-piperazin-1-ilmetil-5-trifluorometil-benzamida;
- 45 N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-5-metoxifenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida;
- N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-5-metoxifenil}-3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometil-benzamida;
- 50 N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-3-(piperidin-4-iloxi)-5-trifluorometil-benzamida;
- 55 N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(piperidin-4-iloxi)-5-trifluorometil-benzamida;
- N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-5-metoxifenil}-3-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida;
- 60 1-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-3-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-urea;
- 1-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-3-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-urea;
- 65

- {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido piridazin-4-carboxílico;
2-cloro-N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-isonicotinamida;
- 5 {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido furano-2-carboxílico;
{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 10 {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico;
N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-4-trifluorometil-benzamida;
N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-6-metil-nicotinamida;
- 15 {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 1-terc-butil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
N-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida;
- 20 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-(4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-5-trifluorometil-benzamida;
- 25 4-metil-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida;
N-(4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-5-trifluorometil-benzamida;
- 30 {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido pirazin-2-carboxílico;
{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico;
- 35 {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido quinoxalin-6-carboxílico;
{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 5-terc-butil-2-metil-4-morfolin-4-ilmetil-furano-3-carboxílico;
- 40 {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 2-bencil-5-terc-butil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 45 N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-3-(piperidin-4-ilamino)-5-trifluorometil-benzamida;
- 50 N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-3-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-benzamida;
{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 5-terc-butil-2-metil-furano-3-carboxílico;
- 55 {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 5-terc-butil-3-metil-furano-2-carboxílico;
{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 5-terc-butil-2-dietilamino-furano-3-carboxílico;
- 60 {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 5-terc-butil-4-dietilamino-2-metil-furano-3-carboxílico;
{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 5-terc-butil-tiofeno-2-
- 65 {3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 5-terc-butil-tiofeno-2-

carboxílico;

(4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-amida de ácido 5-terc-butil-3-metil-furano-2-carboxílico;

5

(4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-amida de ácido 5-terc-butil-tiofeno-2-carboxílico;

(4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-amida de ácido 5-terc-butil-2-metil-furano-3-carboxílico;

10

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

N-(4-metil-3-{1-[6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;

15

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

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

20

N-(4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;

N-(4-metil-3-{1-[6-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;

25

N-(3-{1-[6-(2,6-dimetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;

N-(4-metil-3-{1-[6-(2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;

N-(4-metil-3-{1-[6-(3-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;

30

N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida;

N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzamida;

35

N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-3-piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzamida;

40

N-{4-cloro-3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-benzamida;

N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-fluoro-fenil}-benzamida;

N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metilfenil}-benzamida;

45

N-{5-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-fluoro-fenil}-benzamida;

N-{5-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metilfenil}-benzamida;

50

N-{4-cloro-3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluorometil-benzamida;

N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-fluoro-fenil}-4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluorometil-benzamida;

55

N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metilfenil}-4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluorometil-benzamida;

N-{4-cloro-3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida;

60

N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-fluoro-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida;

65

- N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metilfenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida;
- N-{5-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-fluoro-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-
5 benzamida;
- N-{5-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metilfenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida;
- 10 N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metoxifenil}-benzamida;
- N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil}-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
- 3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-N-(3-trifluorometil-fenil)-bencenosulfonamida;
- 15 N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-fluoro-fenil}-3-dimetilamino-5-trifluorometil-benzamida;
- N-{5-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metilfenil}-3-dimetilamino-5-trifluorometil-
20 benzamida;
- N-{4-cloro-3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-dimetilamino-5-trifluorometil-benzamida;
- 25 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-5-trifluorometil-benzamida;
- 4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
- 30 3-(4-etil-piperazin-1-il)-N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-5-trifluorometil-benzamida;
- 4-cloro-N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
- 35 N-[3-(1-[6-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida;
- N-(4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
- 40 N-(3-{1-[6-(4,6-dimetil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
- 6-(6-{2-[2-metil-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-imidazol-1-il}-pirimidin-4-ilamino)-nicotinamida;
- 45 N-(4-metil-3-{1-[6-(5-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
- N-(3-{1-[6-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
- 4-cloro-N-{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida;
- 50 4-cloro-N-(4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
- (4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-amida de ácido 5-terc-butil-2-
55 metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- N-(3-{1-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
- N-(4-metil-3-{1-[6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
- 60 N-(3-{1-[6-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
- N-[4-metil-3-{1-[6-(2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil]-3-trifluorometil-
65 benzamida;

- N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
 N-{4-metil-3-[1-(4-metilamino-pirimidin-2-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida;
- 5 N-(4-metil-3-{1-[4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
 N-(3-{1-[6-(2-etil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
 N-(3-{1-[6-(3-dimetilamino-propilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
- 10 N-{3-[[1-(6-isopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metilfenil]-3-trifluorometil-benzamida;
 N-[3-(1-{6-[(furan-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il}-1H-imidazol-2-ilamino)-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida;
- 15 N-[4-metil-3-(1-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
 N-[3-(1-{6-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
- 20 N-(4-metil-3-{1-[6-(2-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
 N-(4-metil-3-{1-[6-(4-metil-pirimidin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
- 25 N-(3-{1-[6-(6-metoksi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
 N-{4-metil-3-[1-(6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida;
- 30 N-(3-{1-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
 N-(3-{1-[6-(3-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
 N-(3-{1-[6-(3-dimetilamino-etil-formamida-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
- 35 N-[4-metil-3-(1-{6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
 N-[4-metil-3-(1-{6-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
- 40 N-(4-metil-3-{1-[6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
 N-[4-metil-3-(1-{6-[(tiazol-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
- 45 N-[4-metil-3-(1-{6-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
 N-[4-metil-3-(1-{6-[(6-metil-pirazin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
- 50 N-(4-metil-3-{1-[6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
 N-(3-{1-[6-(3-imidazol-1-il-propilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
 N-(4-metil-3-{1-[6-(pirazin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
- 55 N-(3-{1-[6-(3-formamida-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida;
 4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida;
- 60 4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida;
 N-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida;
- 65 N-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-

benzamida;

{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 1-terc-butil-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico;

5

{3-[1-(6-ciclopropilamino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida de ácido 1-terc-butil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirazol-3-carboxílico;

N-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida;

10

N-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida;

N-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida;

15

N-(4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-benzamida; y

N-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida.

20

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 7.

Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en terapia.

8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad en un animal en el que la inhibición de la actividad de cinasa pueden inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de la enfermedad mediada por cinasa, en el que la enfermedad es una enfermedad proliferativa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad cardiovascular.

30

9. El compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento según la reivindicación 8, en el que la cinasa está seleccionada del grupo que consiste en Abl, BCR-Abl, PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, b-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK2 α y SAPK2 β .

35

10. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un animal en el que la actividad de cinasa de Abl, BCR-Abl, PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, b-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK2 α y/o SAPK2 β contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad, en el que la enfermedad es una enfermedad proliferativa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad cardiovascular

40

11. El compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer o un tumor.

45