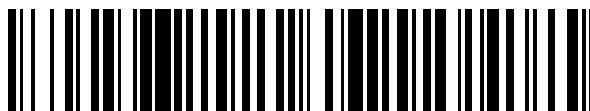


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 646**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2005 E 10183854 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2409969**

54 Título: **Derivados de úrea de pirimidina como inhibidores quinasa**

30 Prioridad:

24.06.2004 US 582425 P
16.06.2005 GB 0512324

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2013

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (50.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH y
IRM LLC (50.0%)

72 Inventor/es:

DING, QIANG;
GRAY, NATHANAEL SCHIANDER;
LI, BING;
LIU, YI;
SIM, TAEBO;
UNO, TETSUO;
ZHANG, GUOBAO;
PISSOT SOLDERMANN, CAROLE;
BREITENSTEIN, WERNER;
BOLD, GUIDO;
CARAVATTI, GIORGIO;
FURET, PASCAL;
GUAGNANO, VITO;
LANG, MARC;
MANLEY, PAUL W.;
SCHOEPFER, JOSEPH y
SPANKA, CARSTEN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 432 646 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de úrea de pirimidina como inhibidores quinasa

La invención se relaciona con compuestos, formulaciones, métodos y usos novedosos. Más particularmente se relaciona con compuestos, que se pueden describir como heteroaril aril ureas, útiles para el tratamiento de enfermedades dependientes de proteína quinasa, o para la fabricación de composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de dichas enfermedades. La invención se relaciona adicionalmente con métodos de uso de dichos compuestos en el tratamiento de dichas enfermedades, preparaciones farmacéuticas que comprenden heteroaril aril ureas, y procesos para la fabricación de heteroaril aril ureas. La invención se relaciona con otra materia objeto como se describe adelante.

10 ANTECEDENTES

Las proteínas quinasa (PK "por su sigla en inglés") son enzimas que catalizan la fosforilación de residuos serina, treonina o tirosina específicos en proteínas celulares. Estas modificaciones post-traduccionales de las proteínas de sustrato actúan como interruptor molecular que regula la proliferación celular, activación y/o diferenciación. Se ha observado actividad PK aberrante o excesiva en muchos estados de enfermedad que incluyen trastornos proliferativos benignos y malignos. En muchos casos, ha sido posible tratar enfermedades in vitro y en muchos casos in vivo, tal como trastornos proliferativos, al hacer uso de inhibidores PK.

Las quinasas se clasifican en dos grupos, aquellas específicas para fosforilar serina y treonina, y aquellas específicas para fosforilar tirosina. Algunas quinasas, denominadas como quinasas de "especificidad dual", son capaces de fosforilar la tirosina así como también los residuos de serina/treonina.

Las proteínas quinasa también se pueden caracterizar mediante su ubicación dentro de la célula. Algunas quinasas son proteínas del receptor de transmembrana capaces de unir los ligandos externos a la membrana celular. La unión de los ligandos altera la actividad catalítica de la proteína quinasa del receptor. Otras son proteínas no receptoras que carecen del dominio de transmembrana y aún otras son ectoquinasas que tienen un dominio catalítico en la porción extracelular (ecto) de una proteína de transmembrana o que se secretan como proteínas celulares extra solubles.

Muchas quinasas están implicadas en cascadas reguladoras en donde sus sustratos pueden incluir otras quinasas cuyas actividades se regulan por su estado de fosforilación. Sin embargo, la actividad de un efector en la dirección 3' se modula mediante fosforilación que resulta de activación de la ruta.

El receptor de proteína tirosina quinasa (RPTK) son una sub-clase de receptores que abarcan transmembranas dotadas con actividad de tirosina quinasa estimulable con ligando, intrínseca. La actividad RPTK se controla estrechamente. Cuando mutan o se alteran estructuralmente, los RPTK pueden llegar a ser oncoproteínas potentes, provocando transformación celular. En principio, para todo el RPTK implicado en cáncer, la desregulación oncogénica resulta del alivio o perturbación de uno o diversos mecanismos de autocontrol que aseguran la represión normal de los dominios catalíticos. Más de la mitad de los RPTK conocidos se han encontrado repetidamente en formas mutadas o sobreexpresadas asociadas con cánceres humanos (que incluyen casos esporádicos; Blume-Jensen et al., Nature 411: 355-365 (2001)).

La sobre-expresión de RPTK conduce a activación de quinasa constitutiva al reducir la concentración de dímeros. Ejemplos son Neu/ErbB2 y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR "por su sigla en inglés"), que se amplifican frecuentemente en carcinomas de mama y pulmón y los factores de crecimiento de fibroblastos (FGFR "por su sigla en inglés") asociados con trastornos proliferativos y esqueléticos (Blume-Jensen et al., 2001).

La angiogenia es el mecanismo mediante el cual se forman nuevas capilaridades de los vasos existentes. Cuando se requiera, el sistema vascular tiene el potencial de generar nuevas redes capilares con el fin de mantener el funcionamiento apropiado de tejidos y órganos. Sin embargo, la angiogenia en el adulto es bastante limitada, ocurriendo solo en el proceso de curación de heridas y neovascularización del endometrio durante menstruación. Véase Merenmies et al., Cell Growth & Differentiation, 8, 3-10 (1997). De otra parte, la angiogenia indeseada es una característica de diversas enfermedades, tal como retinopatías, soriasis, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad (AMD "por su sigla en inglés"), y cáncer (tumores sólidos). Folkman, Nature Med., 1, 27-31 (1995). Las proteínas quinasa que se ha mostrado están implicadas en el proceso angiogénico incluyen tres miembros de la familia tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento: VEGF-R2 (receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, también conocido como KDR (receptor del dominio de inserto de quinasa) y como FLK-1); FGF-R (receptor del factor de crecimiento de fibroblasto); y TEK (también conocido como Tie-2).

El TEK (también conocido como Tie-2) es una tirosina quinasa del receptor expresada solo en células endoteliales que se ha mostrado cumple una función en la angiogenia. La unión del factor angiopoyetina-1 resulta en

autofosforilación del dominio quinasa de TEK y resulta en un proceso de transducción de señal que parece mediar la interacción de células endoteliales con células de apoyo peri-endotelial, facilitando por lo tanto la maduración de los vasos sanguíneos nuevamente formados. El factor angiopoyetina- 2, de otra parte, parece antagonizar la acción de la angiopoyetina-1 en TEK e interrumpe la angiogenia. Maisonpierre et al., Science, 277, 55-60 (1997).

5 La administración de Ad-ExTek, un dominio extracelular expresado adenovírico soluble de Tie-2, inhibe la metástasis de tumor cuando se suministra al momento de extirpación quirúrgica de los tumores primarios en un modelo de ratón clínicamente relevante de metástasis de tumor (Lin et al., Proc Natl Acad Sci USA 95, 8829-8834 (1998)). La inhibición de la función Tie-2 por ExTek puede ser una secuencia de secuestro del ligando angiopoyetina y/o heterodimerización con el receptor Tie-2 natural. Este estudio demuestra que la interrupción de las rutas de
10 señalización Tie-2, primero, pueden ser bien toleradas en organismos saludables y, en segundo lugar, pueden proporcionar beneficio terapéutico.

El Cromosoma Filadelfia es una característica para la leucemia crónica mielogenosa (CML) y lleva un gen híbrido que contiene exones de terminal N del gen bcr y la parte principal del terminal C (exones 2-11) del gen c-abl. El producto de gen es una proteína 210 kD (p210 Bcr-Abl). La parte Abl de la proteína Bcr-Abl contiene la tirosina
15 quinasa abl que se regula estrechamente en el c-abl tipo natural, pero se activa constitutivamente en la proteína de fusión Bcr-Abl. Esta tirosina quinasa desregulada interactúa con múltiples rutas de señalización celular que conduce a la transformación y proliferación desregulada de las células (Lugo et al., Science 247, 1079).

También se han identificado las formas mutantes de la proteína Bcr-Abl. Se ha publicado una revisión detallada de las formas mutantes Bcr-Abl (Cowan-Jones et al, Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 2004, 4 285-299).

20 El EphB4 (también denominado HTK) y su ligando, la efrina B2 (HTKL) tiene funciones críticas en establecer y determinar las redes vasculares. En el epitelio venoso, el EphB4 se expresa específicamente, mientras, durante las etapas tempranas de desarrollo vascular, la efrina B2 se expresa específicamente y recíprocamente en las células endoteliales arteriales. Los genes disfuncionales conducen a letalidad embrionaria en ratones, y los embriones muestran defectos idénticos en la formación de conexiones capilares en caso de cualquier defecto de efrina B2 y
25 EphB4. Ambos se expresan en el primer sitio de hematopoyesis y desarrollo vascular durante embriogénesis. Se establece una función esencial para el desarrollo hematopoyético, endotelial, hemangioblástico y del mesodermo primitivo. La deficiencia de EphB4 resulta en una alteración en el resultado de diferenciación mesodérmica de mastocitos embrionarios. La expresión ectópica de EphB4 en tejido mamario resulta en arquitectura desordenada, función anormal de tejido y una predisposición a cáncer (véase por ejemplo N. Munarini et al., J. Cell. Sci. 115, 25-37 (2002)). A partir de estos y otros datos, se ha concluido que la expresión EphB4 inadecuada puede estar implicada
30 en la formación de cánceres y así se puede esperar que la inhibición de EphB4 sea una herramienta para combatir neoplasias malignas; por ejemplo cáncer y similares.

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

Ahora se reconoce que el receptor de tirosina quinasa de tirosina quinasa 3 similar a fms (FLT3) es un mediador crítico en la patogenia de algunas leucemias mieloides y linfoides. La activación de FLT3 en células leucémicas
45 mediante ligando FLT3 conduce a dimerización del receptor y transducción de señal en rutas que promueven el crecimiento celular e inhiben apoptosis (Blood, Vol. 98, No. 3, pp.885-887 (2001)).

El uso de inhibidores tirosina quinasa para terapia AML se ve obstaculizado por la adquisición de mutaciones en el dominio catalítico de la quinasa, y en el caso de BCR-ABL, estas mutaciones confieren resistencia a imatinib.

El FLT3 se expresa ampliamente en AML y algunos casos de leucemia linfocítica aguda. Activar las mutaciones en
50 FLT3 confiere un pobre riesgo en pacientes con AML. Sin embargo, el FLT3 es un objetivo promisorio para intervención terapéutica.

El receptor de tirosina quinasa de factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGFR), se expresa en una serie de tumores tal como cáncer de pulmón microcítico, cáncer de próstata, y glioblastoma así como también en los compartimientos estromales y vasculares de muchos tumores. La expresión de PDGF y los receptores PDGF
55 (PDGFR) se ha observado en cáncer pancreático (Ebert M et al., Int J Cancer, 62:529-535 (1995).

Factores de Crecimiento de Fibroblastos

El crecimiento normal, así como también reparación y remodelación del tejido, requiere control delicado y específico de factores de crecimiento activantes y sus receptores. Los Factores de Crecimiento de Fibroblastos (FGF) constituyen una familia de más de veinte polipéptidos relacionados estructuralmente que se regulan y expresan en forma desarrollada en una amplia variedad de tejidos. Los FGF estimulan la proliferación, migración y diferenciación celular y cumplen una función principal en el desarrollo del esqueleto y las extremidades, curación de heridas, reparación de tejido, hematopoyesis, angiogenia, y tumorigenía (revisado en Omitz, Novartis Found Svmp 232: 63-76; discussion 76-80, 272-82 (2001)).

La acción biológica de los FGF está mediada por receptores de superficie celular específicos que pertenecen a la familia RPTK de las proteínas quinasa. Estas proteínas consisten de un dominio de unión de ligando extracelular, un dominio de transmembrana único y un dominio de tirosina quinasa intracelular que experimenta fosforilación luego de la unión de FGF. Se han identificado cuatro FGFR hasta la fecha: FGFR1 (también denominado Flg, gen similar a *fms*, *fit-2*, *bFGFR*, *N-bFGFR* o *Cek1*), FGFR2 (también denominado Quinasa Expresada Bacteriana *Bek*, *KGFR*, *Ksam*, *Ksaml* y *Cek3*), FGFR3 (también denominado *Cek2*) y FGFR4. Todos los FGFR maduros comparten una estructura común que consiste de un péptido de señal de terminal amino, tres dominios similares a inmunoglobulina extracelular (dominio Ig I, dominio Ig II, dominio Ig III), con una región ácida entre los dominios Ig (el dominio "recuadro ácido"), un dominio de transmembrana, y los dominios de quinasa intracelular (Ullrich and Schlessinger, *Cell* 61: 203,1990; Johnson and Williams (1992) *Adv. Cancer Res.* 60: 1-41). Las distintas isoformas FGFR tienen diferentes afinidades de unión para los diferentes ligandos FGF, sin embargo el FGF8 (factor de crecimiento inducido por andrógeno) y FGF9 (factor de activación de células gliales) parece tener aumento de selectividad para FGFR3 (Chellaiah et al. *J Biol. Chem* 1994; 269: 11620).

Otra clase principal de sitios de unión de superficie celular incluye sitios de unión para heparan sulfatoproteoglicanos (HSPG) que se requieren para interacción de alta afinidad y activación de todos los miembros de la familia FGF. La expresión específica de tejido de variantes estructurales de sulfato de heparan confiere especificidad del ligando-receptor y actividad de los FGF.

Enfermedades Relacionadas con FGFR

Los descubrimientos recientes muestran que un número de crecimiento de anomalías esqueléticas, que incluyen acondroplasia, la forma más común de enanismo humano, resulta de mutaciones en el FGFR.

Las mutaciones específicas puntuales en diferentes dominios de FGFR3 se asocian con trastornos esqueléticos humanos dominantes autosómicos que incluyen hipocondroplasia, acondroplasia severa con retardo de desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN) y displasia tanatóforica (TD) (Cappellen et al., *Nature Genetics*, 23: 18-20 (1999); Webster et al., *Trends Genetics* 13 (5): 178-182 (1997); Tavormina et al., *Am. J. Hum. Genet.*, 64: 722-731 (1999)). Las mutaciones FGFR3 también se han descrito en dos fenotipos de craniosinostosis: craniosinostosis coronal de Muenke (Bellus et al., *Nature Genetics*, 14: 174 - 176 (1996); Muenke et al., *Am. J. Hum. Genet.*, 60: 555-564 (1997)) y síndrome de Crouzon con acantosis nigricans (Meyers et al., *Nature Genetics*, 11: 462-464 (1995)). El síndrome de Crouzon está asociado con mutaciones específicas puntuales en FGFR2 y ambas formas esporádicas y familiares de síndrome de Pfeiffer están asociadas con mutaciones en FGFR1 y FGFR2 (Galvin et al., *PNAS USA*, 93: 7894 - 7899 (1996); Schell et al., *Hum Mol Gen*, 4: 323-328 (1995)). Las mutaciones en FGFR resultan en activación constitutiva de los receptores mutados y aumento de la actividad del receptor de proteína tirosina quinasa, que presenta células y tejido incapaz de ser diferenciado.

Específicamente, la mutación de acondroplasia resulta en estabilidad mejorada del receptor mutado, disociación de la activación del receptor de regulación por disminución, que conduce a maduración restringida de condrocitos e inhibición de crecimiento óseo (revisado en Vajo et al., *Endocrine Reviews*, 21(1): 23-39 (2000)).

Se presenta evidencia acumulada para mutaciones que activan FGFR3 en diversos tipos de cáncer.

El FGFR3 activado constitutivamente en dos cánceres epiteliales comunes, vejiga y cervix, así como también en mieloma múltiple, es la primera evidencia de una función oncogénica para FGFR3 en carcinomas. Adicionalmente, un estudio muy reciente reporta la presencia de mutaciones activantes FGFR3 en una gran proporción de tumores de piel benignos (Logie et al., *Hum Mol Genet* 2005). El FGFR3 parece actualmente que es el oncogen más frecuentemente mutado en cáncer de vejiga en donde se muta en casi 50% de los casos totales de cáncer de vejiga y en aproximadamente 70 % de los casos tienen tumores superficiales de vejiga (Cappellen, et al., *Nature Genetics* 1999, 23: 19-20; van Rhijn, et al., *Cancer Research* 2001, 61: 1265-1268; Billerey, et al., *Am. J. Pathol.* 2001, 158:1955-1959, WO 2004/085676). La sobreexpresión aberrante FGFR3 como una consecuencia la translocación cromosómica t(4,14) se reporta en 10-25 % de los casos de mieloma múltiple (Chesi et al., *Nature Genetics* 1997, 16: 260-264; Richelda et al., *Blood* 1997, 90 :4061-4070; Sibley et al., *BJH* 2002, 118: 514 - 520; Santra et al., *Blood* 2003, 101: 2374 - 2476). Las mutaciones activantes FGFR3 se ven en 5-10 % de mielomas múltiples con t(4, 14) y

se asocian con evolución del tumor (Chesi et al., Nature Genetics 1997, 16: 260-264; Chesi et al., Blood, 97 (3): 729-736 (2001); Intini, et al, BJH 2001, 114: 362-364).

En este contexto, las consecuencias de la señalización FGFR3 parecen ser específicas de tipo celular. En los condrocitos, la hiperactivación FGFR3 resulta en inhibición de crecimiento (revisado en Omitz, 2001), mientras en la célula de mieloma contribuye a la evolución del tumor (Chesi et al., 2001).

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

Los trastornos que resultan de mutaciones FGFR3 también se describen en los documentos WO 03/023004 y WO 02/102972.

La amplificación y/o sobreexpresión de genes de FGFR1, FGFR2 y FGFR4 ha estado implicada en cáncer de mama (Penault-Llorca et al., Int J Cancer 1995; Theillet et al., Genes Chrom. Cancer 1993; Adnane et al., Oncogene 1991; Jaakola et al., Int J Cancer 1993; Yamada et al., Neuro Res 2002). La sobreexpresión de FGFR1 y FGFR4 también está asociada con adenocarcinomas pancreáticos y astrocitomas (Kobrin et al., Cáncer Research 1993; Yamanaka et al., Cáncer Research 1993; Shah et al., Oncogene 2002; Yamaguchi et al., PNAS 1994; Yamada et al., Neuro Res 2002). El cáncer de próstata también se ha relacionado con la sobreexpresión de FGFR1 (Giri et al., Clin Cáncer Res 1999).

Subsiste una necesidad insatisfecha de moléculas altamente selectivas capaces de bloquear la actividad del receptor de proteína tirosina quinasa constitutivo aberrante, en particular actividad FGFR, abordando así las manifestaciones clínicas asociadas con las mutaciones mencionadas anteriormente, y modulando diversas funciones biológicas.

En vista del gran número de inhibidores de proteína quinasa y la multitud de enfermedades proliferativas y otras enfermedades relacionadas con PK, subsiste una necesidad de proporcionar clases novedosas de compuestos que son útiles como inhibidores PK y así en el tratamiento de estas enfermedades relacionadas con la Proteína tirosina quinasa (PTK). Se requieren nuevas clases de compuestos que inhiben PK farmacéuticamente ventajosos.

Familia del Factor de Crecimiento Epidérmico y enfermedades relacionadas

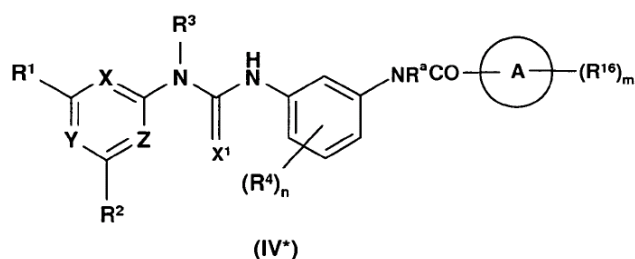
El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R) y la quinasa ErbB-2 son receptores de proteína tirosina quinasa que, junto con sus miembros de la familia ErbB-3 y ErbB-4, cumplen una función principal en la transmisión de señal en un gran número de células de mamífero, que incluyen células de humano, especialmente células epiteliales, células del sistema inmunológico y células del sistema nervioso central y periférico. Por ejemplo, en diversos tipos de células, la activación inducida por EGF del receptor relacionado con proteína tirosina quinasa es un prerrequisito para división celular y por lo tanto para la proliferación de la población celular. De manera más importante, la sobreexpresión del EGF-R (HER-1) y/o ErbB-2 (HER-2) se ha observado en fracciones sustanciales de muchos tumores humanos. Se encuentra que el EGF-R, por ejemplo, se sobreexpresa en cánceres de pulmón de célula no pequeña, carcinoma escamoso (cabeza y cuello), cánceres de mama, gástrico, de ovario, colon y próstata así como también en gliomas. Se encuentra que el ErbB-2 se sobre-expresa en carcinoma epidermoide (cabeza y cuello), cánceres de mama, gástrico, y de ovario así como también en gliomas.

Los documentos US 2004/014765 y US 2003/6069284 describen los compuestos inhibidores de quinasa de control (Chk-1) que son N,N'-di- ureas sustituidas, que se sustituyen por un grupo arilo y un grupo heteroarilo, incluyendo pirimidina.

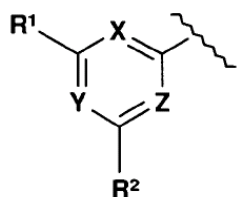
La citación de cualquier documento aquí no pretende ser una admisión de que dicho documento es de la técnica anterior pertinente, o material considerado para la patentabilidad de cualquier reivindicación de la presente solicitud. Cualquier declaración en cuanto al contenido o a la fecha de cualquier documento se basa en la información disponible al solicitante al momento de la presentación y no constituye una admisión en cuanto a la exactitud de dicha declaración.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (IV*):

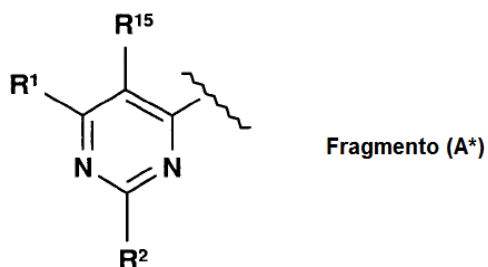


que contiene el siguiente fragmento denominado aquí adelante como el "anillo a mano izquierda":



el anillo a mano izquierda

- 5 en donde X es C-R¹⁵, y Y y Z son ambos N, con lo cual el anillo a mano izquierda tiene la estructura del Fragmento (A*):



m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

- 10 X¹ es oxígeno,

el anillo A es fenilo; y

- R¹, R², R³, R¹⁵ y R¹⁶, si están presentes, se seleccionan cada uno independientemente de una unidad estructural orgánica o inorgánica, en donde la unidad estructural inorgánica se selecciona de halo, especialmente cloro, hidroxilo, ciano, azo (N=N=N), nitro; y en donde la unidad estructural orgánica se sustituye o no se sustituye y se puede unir por medio de un ligador, -L²-, la unidad estructural orgánica se selecciona de hidrógeno; alifático C₁, C₂, C₃ o C₄; amino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; C(O)H u otro acilo; aciloxi; hidroxil sustituido; carboxi; sulfo; sulfamoilo; carbamoilo; un grupo cíclico sustituido o no sustituido, por ejemplo el grupo cíclico (si se sustituye o no se sustituye) puede ser cicloalquilo, por ejemplo ciclohexilo, fenilo, pirrol, imidazol, pirazol, isoxazol, oxazol, tiazol, piridazina, pirimidina, pirazina, piridilo, indol, isoindol, indazol, purina, indolizidina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, pteridina, quinolizidina, piperidilo, piperazinilo, pirrolidino, morfolinilo o tiomorfolinilo y, por ejemplo, hidroxil alifático C₁, C₂, C₃ o C₄ sustituido o hidroxil sustituido se puede sustituir mediante dichos grupos cíclicos sustituidos o no sustituidos,

- L² se selecciona independientemente de las unidades estructurales que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 átomos en la cadena seleccionados de C, N, O y S y se selecciona opcionalmente de (i) alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄, dicho grupo alquilo se interrumpe y/o termina opcionalmente por un enlace -O-, -C(O)- o -NR^a-; -O-; -S-; -C(O)-; ciclopropilo (se considera que tiene dos átomos en la cadena) y combinaciones químicamente apropiadas de los mismos; y -NR^a-, en donde R^a es hidrógeno, hidroxil, hidrocarbilo o hidrocarbilo, en donde hidrocarbilo se interrumpe opcionalmente por un

enlace -O- o -NH- y se selecciona de un grupo alifático que tiene 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo, u otro grupo carbocíclico; en donde la unidad estructural hidrocarbilo se sustituye o no se sustituye; cada R⁴ es igual o diferente y seleccionado de halógeno; hidroxil; hidroxil protegido; amino; amidino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; C(O)H u otro acilo; aciloxil; carboxil; sulfo; sulfamoilo; carbamoilo; ciano; azo; nitro; alifático C₁-C₇ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxil, hidroxil protegido, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, C(O)H u otro acilo, aciloxil, carboxil, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro; todos los mencionados anteriormente hidroxil, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxil, sulfo, grupos sulfamoilo y carbamoilo que a su vez se sustituyen opcionalmente en por lo menos un heteroátomo por uno o más grupos alifáticos C₁-C₇, o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres u óxidos N de los mismos.

Ahora se ha encontrado que los anteriores compuestos, que se pueden describir por pertenecer a la clase de heteroaril aril urea, muestran la inhibición de una serie de tirosinas quinasa de proteína.

Los compuestos de la invención son útiles en un método para tratar una enfermedad dependiente de la proteína quinasa en un animal de sangre caliente, por ejemplo un humano, que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (IV*) o una sal, éster u óxido N del mismo.

Se incluye en la invención el uso de un compuesto de la Fórmula (IV*) o una sal, éster u óxido N del mismo para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad dependiente de la proteína quinasa.

Como otro aspecto de la invención se pueden mencionar formulaciones farmacéuticas orales que comprenden los compuestos de la Fórmula (IV*) o sales, ésteres u óxidos N de los mismos. También se mencionan como un aspecto adicional las formulaciones farmacéuticas intravenosas que comprenden compuestos de la Fórmula (IV*) o sales, ésteres u óxidos N de los mismos.

En realizaciones del método mencionado anteriormente, el uso y formulaciones, el compuesto está en la forma del compuesto de la Fórmula (IV*) como tal. En otras realizaciones, el compuesto está en la forma de una sal, éster u óxido N del mismo. Sin embargo, en ciertas realizaciones el compuesto está en la forma de una sal mientras que en otras no está.

Los compuestos de la Fórmula (IV*) (o la fórmula de ejemplo de los mismos), se describen adelante en más detalle, especialmente muestran la inhibición de las proteínas quinasa por ejemplo proteínas tirosina quinasa. Como ejemplos de quinasa inhibidas por los compuestos de la descripción se puede mencionar FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4. Otra quinasa inhibida es el receptor de tirosina quinasa VEGF-R, en particular el receptor VEGF KDR (VEGF-R2). Los compuestos descritos son apropiados para la inhibición de uno o más de estos y/o otras proteínas tirosina quinasa y/o para la inhibición de mutantes de estas enzimas. En vista de estas actividades, los compuestos se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades relacionadas con, especialmente, actividad aberrante o excesiva de dichos tipos de quinasa, especialmente aquellas mencionadas.

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

El grado de protección incluye productos fraudulentos o falsificados que contienen o pretenden contener un compuesto de la invención independiente de si contienen de hecho dicho un compuesto e independiente de si cualquier dicho compuesto está contenido en una cantidad terapéuticamente efectiva. Se incluyen en el alcance de protección por lo tanto paquetes que incluyen una descripción o instrucciones que indican que el paquete contiene una especie o formulación farmacéutica o composición de la invención y un producto que es o comprende, o que pretende ser o comprender, dicha formulación, composición o especie.

A través de la descripción y las reivindicaciones de esta especificación, el singular abarca el plural a menos que el contexto requiera otra forma. En particular, en donde se utiliza el artículo indefinido, la especificación se entiende que contempla la pluralidad así como también singularidad, a menos que el contexto lo requiera de otra forma.

Los rasgos, enteros, características, compuestos, las unidades estructurales químicas o grupos descritos en conjunto con un aspecto particular, se entiende que la realización o ejemplo de la invención es aplicable a cualquier otro aspecto, realización o ejemplos descritos aquí a menos que sea incompatible con esto.

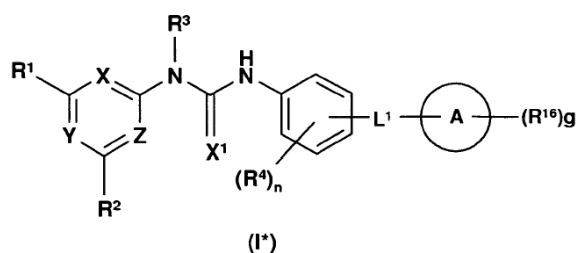
A través de la descripción y las reivindicaciones de esta especificación, las palabras "comprenden" y "contienen" y variaciones de las palabras, por ejemplo "que comprende" y "comprende", significa "que incluye pero no se limita a", y no pretenden excluir otras unidades estructurales (y no lo hacen),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

Los aspectos adicionales y realizaciones de la descripción se establecen en la siguiente descripción y reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5 La presente invención se relaciona con compuestos de la Fórmula (IV*) como se describió anteriormente y sales, ésteres u óxidos N de los mismos. Por lo tanto, en un aspecto, la invención proporciona productos que son compuestos de la Fórmula I y sales, ésteres u óxidos N de los mismos.

En esta descripción están los compuestos de la Fórmula (I*), y sales, ésteres, óxidos N o profármacos de los mismos:



10 en la que los compuestos de la Fórmula (I*) los radicales y símbolos tienen el siguiente significado:

g es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de N o C-R¹⁵, en donde por lo menos uno de X, Y y Z es N;

X¹ es oxígeno,

15 L¹ es un ligador;

ANILLO* A es un anillo mono o bicíclico; y

R¹, R², R³, R¹⁵ y R¹⁶, si están presentes, se seleccionan cada uno independientemente de una unidad estructural orgánica o inorgánica, en donde la unidad estructural inorgánica se selecciona especialmente de halo, especialmente cloro, hidroxilo, ciano, azo (N=N=N), nitro; y en donde la unidad estructural orgánica se sustituye o no se sustituye y se puede unir por medio de un ligador, -L²-, la unidad estructural orgánica se selecciona especialmente de hidrógeno; alifático inferior (especialmente alifático C₁, C₂, C₃ o C₄) por ejemplo alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior; amino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; C(O)H u otro acilo; aciloxi; hidroxil sustituido; carboxi; sulfo; sulfamoilo; carbamoilo; un grupo cíclico sustituido o no sustituido, por ejemplo el grupo cíclico (si se sustituye o no se sustituye) puede ser cicloalquilo, por ejemplo ciclohexilo, fenilo, pirrol, imidazol, pirazol, isoxazol, oxazol, tiazol, piridazina, pirimidina, pirazina, piridilo, indol, isoindol, indazol, purina, indolizidina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, pteridina, quinolizidina, piperidilo, piperazinilo, pirrolidino, morfolinilo o tiomorfolinilo y, por ejemplo, alifático inferior sustituido o hidroxil sustituido se puede sustituir mediante dichos grupos cíclicos sustituidos o no sustituidos,

20 L¹ y L² cada uno se selecciona independientemente de las unidades estructurales que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 átomos en la cadena (por ejemplo seleccionado de C, N, O y S) y se selecciona opcionalmente de (i) alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄, dicho grupo alquilo se interrumpe y/o termina opcionalmente por un enlace -O-, -C(O)- o -NR^a-; -O-; -S-; -C(O)-; ciclopropilo (se considera que tiene dos átomos en la cadena) y combinaciones químicamente apropiadas de los mismos; y -NR^a-, en donde R^a es hidrógeno, hidroxil, hidrocarbilo o hidrocarbilo, en donde hidrocarbilo se interrumpe opcionalmente por un enlace -O- o -NH- y, por ejemplo, se puede seleccionar de un grupo alifático (por ejemplo que tiene 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo 1, 2, 3, o 4), cicloalquilo, especialmente ciclohexilo, cicloalquenilo, especialmente ciclohexenilo, u otro grupo carbocíclico, por ejemplo fenilo; en donde la unidad estructural hidrocarbilo se sustituye o no se sustituye;

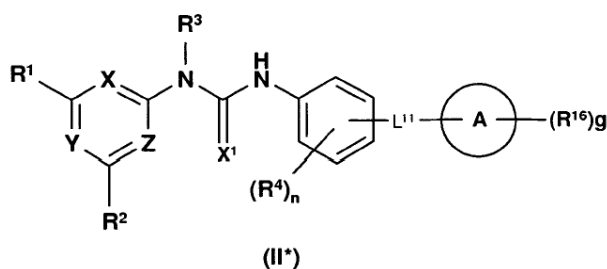
35 cada R⁴ es igual o diferente y seleccionado de una unidad estructural orgánica o inorgánica, por ejemplo, cada R⁴ es igual o diferente y seleccionado de halógeno; hidroxil; hidroxil protegido por ejemplo trialkilsililhidroxil; amino; amidino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; C(O)H u otro acilo; aciloxi; carboxi; sulfo; sulfamoilo; carbamoilo; ciano; azo; nitro; alifático C₁-C₇ opcionalmente sustituido por uno o más

- 5 halógenos y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxilo, hidroxilo protegido por ejemplo trialkilsililhidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, C(O)H u otro acilo, aciloxi, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro; todos los mencionados anteriormente hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, grupos sulfamoilo y carbamoilo que a su vez se sustituye opcionalmente en por lo menos un heteroátomo por uno o más grupos alifáticos C₁-C₇.

Las combinaciones químicamente apropiadas de -NR^a-; -O-; -S-; -C(O)-; ciclopropilo son combinaciones que forman una unidad estructural químicamente estable, tal como -NR^aC(O)-; -C(O)NR^a-; -C(O)O- y -OC(O)-, por ejemplo. En muchas clases de compuestos, L¹ no comprende ciclopropilo.

- 10 L¹ en particular se selecciona de -NR^aCO- y -CONR^a-.

En otra descripción, se proporciona un compuesto de la Fórmula (II*):



en donde L¹¹ se selecciona de -NR^aCO- y -CONR^a- y los otros símbolos son como se define en relación a la Fórmula (I*).

- 15 Frecuentemente, por lo menos uno de R¹, R² y R¹⁶ no es H; en los compuestos de ejemplo uno único de R¹, R² y R¹⁶ no es H. Normalmente R¹ no es H. La descripción incluye entre otros compuestos en los que por lo menos uno de R¹, R² y R¹⁶ es Rz*-L³-. Esta incluye una clase de compuestos en los que uno único de R¹, R² y R¹⁶ es Rz*-L³-, particularmente R¹. La descripción incluye una clase de compuestos en los que R² y R¹⁶ son H y R¹ no es H, por ejemplo es Rz*-L³- en donde L³ puede ser como se definió aquí anteriormente para L.
- 20 En particular, la presente descripción pertenece a los compuestos de la Fórmula I* en donde
- (a) todos de X, Y y Z son N,
- (b) uno de X, Y y Z es N,
- (c) dos o tres de X e Y son N, o
- (d) ambos de X y Z son N.
- 25 Los compuestos de la Fórmula I* y II* en particular son útiles para tratar AML por medio de la inhibición del dominio de tirosina quinasa de Flt-3. La presente invención incluye la descripción de un compuesto reivindicado para uso en un método para tratar una leucemia mieloide aguda (AML) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto reivindicado.

- 30 Las quinasas de serina/treonina Raf son componentes esenciales del módulo de señalización de Proteína Quinasa Activada por Ras/Mitógeno (MAPK) que controla un programa transcripcional complejo en respuesta al estímulo celular externo. El código de genes Raf para las proteínas quinasa específicas de serina-treonina altamente conservadas que se conocen por unirse al oncogen ras. Estos son parte de una ruta de transducción de señal que se considera consiste del receptor de tirosina quinasa, p21 ras, las proteínas quinasa Raf, quinasas Mek1 (ERK activador o MAPKK) y quinasas ERK (MAPK), que finalmente fosforilan los factores de transcripción. En esta ruta las quinasas Raf se activan por Ras y fosforilan y activan las dos isoformas de la Proteína Quinasa Activada por Mitógeno (denominado Mek1 y Mek2), que son quinasas treonina/tirosina de especificidad dual. Ambas isoformas Mek activan las Quinasas 1 y 2 Activadas por Mitógeno (MAPK, también denominado Quinasa 1 y 2 Regulada con Ligando Extracelular o Erk1 y Erk2). Los MAPK fosforilan muchos sustratos que incluyen los factores de transcripción y al hacer eso se establece su programa transcripcional. La participación de la quinasa Raf en la ruta
- 40 Ras/MAPK influencia y regula muchas funciones celulares tal como proliferación, diferenciación, supervivencia, transformación oncogénica y apoptosis.

Se han demostrado la función y posición esencial de Raf en muchas rutas de señalización a partir de estudios utilizando mutantes Raf inhibidores desregulados y dominantes en células de mamífero así como también de estudios que emplean organismos de modelo de técnicas bioquímicas y genéticas. En muchos casos, la activación de Raf por los receptores que estimulan la fosforilación de tirosina celular es dependiente de la actividad de Ras, que indica que el Ras funciona en la dirección 5' de Raf. Luego de activación, el Raf-1 luego fosforila y activa Mek1, que resulta en la propagación de la señal a efectores en la dirección 3', tal como MAPK (proteína quinasa activada por mitógeno) (Crews et al. (1993) Cell 74:215). Las quinasas serina/treonina Raf se consideran son los efectores Ras principales implicados en la proliferación de células de animal (Avruch et al. (1994) Trends Biochem. Sci. 19:279).

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

Recientes estudios han mostrado que la mutación B-Raf en la piel virgen es una etapa crítica en el inicio de neoplasia melanocítica (Pollock et. al., Nature Genetics 25: 1-2, 2002). Adicionalmente, la mayor parte de estudios recientes han podido comprobar que la mutación activante en el dominio de quinasa de B-Raf ocurre en aproximadamente 66 % de melanomas, 12 % de carcinoma de colon y 14 % de cáncer de hígado (Davies et. al., Nature 417:949-954, 2002) (Yuen et. al., Cancer Research 62:6451-6455, 2002) (Brose et. al., Cancer Research 62:6997-7000, 2002).

Los inhibidores de la ruta Raf/MEK/ERK en el nivel de las quinasas Raf pueden ser potencialmente efectivos como agentes terapéuticos contra tumores con tirosinas quinasa del receptor sobre-expresado o mutado, tirosina quinasas intracelulares activadas, tumores con Grb2 aberrantemente expresado (una proteína adaptadora que permite el estímulo de Ras por el factor de intercambio Sos) así como también tumores que presentan mutaciones activantes del Raf propiamente dicho. En los primeros ensayos clínicos un inhibidor de quinasa Raf-1, que también inhibe B-Raf, se ha mostrado como un agente terapéutico prometedor en terapia de cáncer (Crump, Current Pharmaceutical Design 8: 2243-2248, 2002; Sebastien et. al., Current Pharmaceutical Design 8: 2249-2253, 2002).

Se ha mostrado que la interrupción de la expresión de Raf en estirpes celulares a través de la aplicación de tecnología de ARN antisentido suprime la tumorigenicidad mediada por Ras y Raf (Kolch et al., Nature 349:416-428, 1991; Monia et al., Nature Medicine 2(6): 668-675, 1996).

Como ejemplos se pueden mencionar quinasas inhibidas por los compuestos de la descripción c-Abl y Bcr-Abl, en particular, se puede mencionar la inhibición de Bcr-Abl. Otra quinasa inhibida es el receptor de tirosina quinasa VEGF-R, en particular el receptor VEGF KDR (VEGF-R2). Los compuestos de la presente invención también inhiben las formas mutantes de las quinasas Bcr-Abl. Los compuestos descritos son apropiados para la inhibición de uno o más de estas y/o otras proteínas tirosina quinasa y/o la tirosina quinasa no receptora Raf, y/o para la inhibición de mutantes de estas enzimas. En vista de estas actividades, los compuestos se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades relacionadas con, especialmente, actividad aberrante o excesiva de dichos tipos de quinasas, especialmente aquellas mencionadas.

Por ejemplo, como inhibidores de la actividad del receptor de tirosina quinasa VEGF, los compuestos de la invención pueden inhibir principalmente el crecimiento de vasos sanguíneos y sin embargo, por ejemplo, son efectivos contra una serie de enfermedades asociadas con angiogenia desregulada, especialmente enfermedades provocadas por neovascularización ocular, especialmente retinopatías, tal como retinopatía diabética o degeneración macular relacionada con edad, soriasis, hemangioblastoma, tal como hemangioma, trastornos proliferativos de célula mesangial, tal como enfermedades renales crónicas o agudas, por ejemplo nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica o rechazo de trasplante, o especialmente enfermedad renal inflamatoria, tal como glomerulonefritis, especialmente glomerulonefritis mesangioproliferativa, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, nefroesclerosis hipertensiva, ateroma, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, diabetes, endometriosis, asma crónica, y especialmente enfermedades neoplásicas (tumores sólidos, pero también leucemias y otros "tumores líquidos", especialmente aquellos que expresan un c-Kit, KDR, Flt-1 o Flt-3), tal como especialmente cáncer de mama, cáncer del colon, cáncer de pulmón (especialmente cáncer de pulmón microcítico), cáncer de próstata o sarcoma de Kaposi. Un compuesto de la Fórmula I*, II*, III*, IV*, V*, VI*, VII*, VIII* o IX* (o la fórmula de ejemplo de los mismos) (o un óxido N del mismo) inhibe el crecimiento de tumores y es especialmente adecuado para evitar la propagación metastásica de tumores y el crecimiento de micrometástasis.

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

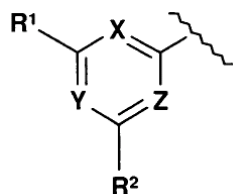
Otros mutantes Bcr-Abl incluyen Met244→Val, Phe317→Leu, Leu248→Val, Met343→Thr, Gly250→Ala, Met351→Thr, Gly250→Glu, Glu355→Gly, Gln252→His, Phe358→Ala, Gln252→Arg, Phe359→Val, Tyr253→His,

Val379→Ile, Tyr253→Phe, Phe382→Leu, Glu255→Lys, Leu387→Met, Glu255→Val, His396→Pro, Phe311→Ile, His396→Arg, Phe311→Leu, Ser417→Tyr, Thr315→Ile, Glu459→Lys y Phe486→Ser.

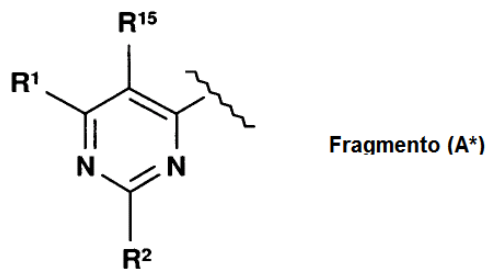
Los fragmentos estructurales y sustituyentes de los compuestos de la Fórmula (I*) ahora se describirán a su vez:

El Anillo a Mano Izquierda

- 5 El "anillo a mano izquierda" significa el fragmento:



En una clase de compuestos, dos de X, Y y Z son N, y en una sub-clase X y Y son N mientras en otro o X y Z son N; en una clase alternativa todos de X, Y y Z son N. Una clase particular consiste de compuestos en los que Y y Z son N, que forma así por medio de ejemplo el Fragmento (A*):



10

Sustituyente R¹⁵

Considerando ahora el anillo a mano izquierda sin restricción, es decir sin limitación al Fragmento (A*), el o cada R¹⁵ puede ser independientemente un grupo R¹, por ejemplo como se define más particularmente adelante, independientemente de la identidad de R¹.

- 15 En algunos compuestos el o cada R¹⁵ es independientemente H; hidroxilo; halo; amino o mono- o di-alquilamino; ciano; azo o nitro; un grupo alifático que tiene 1 a 7 átomos de carbono y opcionalmente interrumpido por un enlace -O- o -NH- y/o se enlaza al anillo a mano izquierda por dicho enlace y/o se sustituye por hidroxilo, halo, amino o mono- o di- alquilamino, ciano, azo o nitro; o acilo en donde la unidad estructural carbonilo se sustituye por dicho grupo alifático; hidroxilo, amino, mono- o dialquilamino, ciano, azo o nitro. Los grupos alquilo pueden tener por ejemplo 1 a 7, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.
- 20

Frecuentemente, R¹⁵ es H, halo, hidroxilo, amino, mono- o dialquilamino, alquilo (por ejemplo metilo), alquilo interrumpido por un enlace -O- o -NH- y/o se enlaza al anillo a mano izquierda por dicho enlace (por ejemplo para formar alcoxi, por ejemplo metoxi), trifluorometilo, hidroxilo, amino, mono- o dialquilamino; cualquier unidad estructural alquilo (interrumpido o no) normalmente tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

- 25 En una clase de compuestos, R¹⁵ es H o halo, particularmente H, F o Cl, por ejemplo es H o F. En una clase de compuestos particular, el o cada R¹⁵ es H.

La descripción anterior de R¹⁵ aplica por supuesto al Fragmento (A*) tanto como a otras estructuras de anillo a mano izquierda.

Sustituyente R²

- 30 De nuevo considerando el anillo a mano izquierda sin restricción, R² puede ser cualquier unidad estructural descrita anteriormente en relación con R¹⁵ (por ejemplo puede ser cualquier grupo R¹ como se describe más particularmente adelante) y por supuesto R² y R¹⁵ pueden ser iguales o diferentes.

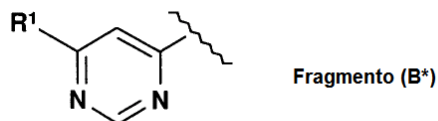
En algunos compuestos, R^2 y el o cada R^{15} son independientemente H; halo; un grupo alifático (por ejemplo que tiene 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo 1, 2, 3, o 4), el grupo alifático se interrumpe opcionalmente por un enlace -O- o -NH- y/o se enlaza al anillo a mano izquierda por dicho enlace y/o se sustituye por hidroxilo, halo, amino o mono- o di- alquilamino, acilo en donde la unidad estructural carbonilo se sustituye por dicho grupo alifático, trifluorometilo, hidroxilo, amino, mono- o di- alquilamino, ciano, azo o nitro.

Frecuentemente, R^2 y el o cada R^{15} son independientemente H, halo, alquilo, alquilo interrumpido por un enlace -O- o -NH- y/o se enlaza al anillo a mano izquierda por dicho enlace, trifluorometilo, hidroxilo, amino, mono- o di- alquilamino; cualquier unidad estructural alquilo (interrumpido o no) tiene normalmente 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

En una clase de compuestos, R^2 y el o cada R^{15} son independientemente H o halo, particularmente H, F o Cl, por ejemplo son H o F. En una clase de compuestos particular, R^2 y el o cada R^{15} son H.

La descripción anterior de R^2 y de R^2 y R^{15} aplican por supuesto al Fragmento (A*) tanto como las otras estructuras del anillo a mano izquierda.

Se entenderá de la descripción anterior que una estructura de anillo a mano izquierda particular es el Fragmento (B*):



Sustituyente R^1

Como se describió previamente, R^1 es una unidad estructural orgánica o inorgánica.

Como las unidades estructurales inorgánicas se pueden mencionar halo, hidroxilo, amino, ciano, azo (N=N=N) y nitro. F y Cl son halógenos de ejemplo.

La unidad estructural orgánica, designada Rz^* , se sustituye o no se sustituye y se puede unir por medio de un ligador, $-L^3-$, la unidad estructural orgánica se selecciona especialmente de hidrógeno;

alifático inferior (especialmente alifático C_1 , C_2 , C_3 o C_4) por ejemplo alquilo inferior, alqueno inferior, alquilo inferior, particularmente inferior y especialmente alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 ;

los grupos funcionales sustituidos o no sustituidos seleccionados de amino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; carboxi; sulfuro e hidroxilo, los sustituyentes de ejemplo son un grupo protector, dicho grupo alifático inferior, acilo particularmente alcanoilo inferior por ejemplo del que la parte alquilo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, carboxi, carboxi esterificado (por ejemplo esterificado por dicho grupo alifático inferior);

sulfamoilo; carbamoilo; C(O)H u otro acilo; aciloxi; en donde acilo es particularmente alcanoilo inferior por ejemplo del que la parte alquilo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono;

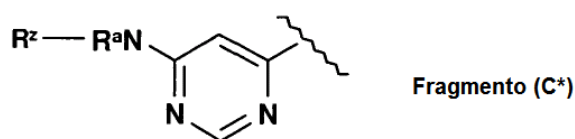
grupos cíclicos sustituidos o no sustituidos, por ejemplo el grupo cíclico (si se sustituye o no se sustituye) puede ser cicloalquilo, por ejemplo ciclohexilo, fenilo, pirrol, imidazol, pirazol, isoxazol, oxazol, tiazol, piridazina, pirimidina, pirazina, piridilo, indol, isoindol, indazol, purina, indolizidina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, pteridina, quinolizidina, piperidilo, piperazinilo, pirrolidino, morfolinilo o tiomorfolinilo y, por ejemplo, alifático inferior sustituido o hidroxilo sustituido se puede sustituir mediante dichos grupos cíclicos sustituidos o no sustituidos. Véase adelante para descripción particular las clases de unidad estructural Rz^* .

El ligador $-L^3-$ tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos en la cadena y se selecciona de alifático C_1 , C_2 , C_3 o C_4 (en particular alifático lineal, y alifático particularmente es alquilo) opcionalmente interrumpido y/o terminado por un enlace seleccionado del grupo que consiste de $-NR^a-$; -O-; -S-; -C(O)-; ciclopropilo (se considera que tiene dos átomos en la cadena) y combinaciones químicamente apropiadas de los mismos; $-NR^a-$; -O-; -S-; -C(O)-; ciclopropilo (se considera que tiene dos átomos en la cadena) y combinaciones químicamente apropiadas de los mismos; y $-NR^a-$, en donde R^a es hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo o hidrocarbilo, en donde hidrocarbilo tiene de 1 a 15 átomos de carbono (por ejemplo 1 a 7), se interrumpe opcionalmente por un enlace -O- o -NH- y, por ejemplo, se puede seleccionar de un grupo alifático (por ejemplo que tiene 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo 1, 2, 3, o 4, alifático particularmente es

alquilo), cicloalquilo, especialmente ciclohexilo, cicloalqueno, especialmente ciclohexeno, u otro grupo carbocíclico, por ejemplo fenilo; en donde la unidad estructural hidrocarbilo se sustituye o no se sustituye. Los sustituyentes de ejemplo son hidroxilo, halo, amino o mono- o di-(C₁-C₄) alquilamino, alcanilo inferior, trifluorometilo, ciano, azo o nitro. R^a es particularmente H.

- 5 En una clase de compuestos, R¹ incluye un ligador L³; en una sub-clase, el ligador es -NR^a, alquilo terminado en el anillo a mano izquierda mediante (es decir unido al anillo a mano izquierda mediante) -NR^a, alquilo terminado en su extremo remoto del anillo a mano izquierda mediante -NR^a, o alquilo interrumpido por -NR^a en donde alquilo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. En esta clase de compuestos, R^a es particularmente H. Un ligador preferido es -NH-.

En otras palabras, una estructura común del anillo a mano izquierda está representado por el Fragmento (C*):



- 10 en donde R^a es como se describió anteriormente y preferiblemente H, y R^z* es una unidad estructural orgánica sustituida o no sustituida como se mencionó anteriormente y como se describe adicionalmente adelante. También se mencionan compuestos en los que R^z* es H, es decir en los que R¹ es amino cuando R^a también es H, así como también variantes en los que R¹ es otro grupo básico sustituido o no sustituido, por ejemplo amidino, guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido o ureido.

- 15 Como se describió previamente, por lo tanto, R¹ en ciertos compuestos puede comprender una unidad estructural sustituida o no sustituida, opcionalmente unida al anillo a mano izquierda a un ligador L³. Sin embargo, R¹ en dichos compuestos se puede representar como R^z*-L³, en donde R^z* es una unidad estructural orgánica sustituida o no sustituida. Esto aplica igualmente a las estructuras del anillo a mano izquierda que no corresponden al Fragmento (C*) como aquellas que lo hacen.

- 20 R^z* es comúnmente una unidad estructural que contiene de 1 a 30 átomos en la cadena y/o átomos en el anillo seleccionados de C, N, O, S y Si y en los que uno o más hidrógenos se reemplazan opcionalmente por halógeno. Alternativamente se indican, dichos grupos R^z* tienen de 1 a 30 átomos valentes plurales seleccionados de C, N, O, S y Si así como también átomos monovalentes seleccionados de H y halo, por ejemplo seleccionados de H, F, Cl y Br, por ejemplo H, F y Cl. En algunos R^z* las unidades estructurales tienen de 1 a 25 átomos valentes plurales, por ejemplo 1 a 20, tal como 1 a 16, por ejemplo.

- 25 Se incluyen compuestos en los que R^z* contiene uno o una combinación de las unidades estructurales seleccionadas de las categorías 1), 2) y 3) adelante y opcionalmente una o más unidades estructurales seleccionadas de la categoría 4) adelante:

- 30 5) las unidades estructurales alifáticas, en particular tienen de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, particularmente las unidades estructurales alquilo o alqueno, por ejemplo alquilo;

- 6) anillos carbocíclicos, que se pueden saturar o no saturar (por ejemplo aromáticos), particularmente que se mencionan son anillos bicíclicos o monocíclicos y especialmente anillos monocíclicos que tienen 5 o 6 miembros en el anillo;

- 35 7) anillos heterocíclicos, que pueden ser saturados o no saturados (por ejemplo aromáticos), particularmente se mencionan anillos bicíclicos o monocíclicos y especialmente anillos monocíclicos que tienen 5 o 6 miembros en el anillo;

- 40 8) las unidades estructurales enlazadas se seleccionan de O, N, Si y C(O), en donde dos o más las unidades estructurales de enlace se pueden combinar para formar un grupo ligador más grande por ejemplo C(O)O, C(O)NH o OC(O)NH.

- 45 En estos compuestos, una pluralidad de unidades estructurales seleccionadas de 1), 2) y 3) se pueden ligar directamente o a través de una unidad estructural de enlace 4). Por supuesto, un compuesto puede contener una o más unidades estructurales de enlace. Las unidades estructurales de enlace tri- o más valentes tal como N y Si pueden servir para enlazar solo dos unidades estructurales seleccionadas de 1), 2) y 3), en las que las valencias restantes están ocupadas de forma adecuada por hidrógeno; alternativamente N o Si puede ligar tres de dichas unidades estructurales, o Si puede ligar cuatro dichas unidades estructurales. En donde R^z* contiene una pluralidad

de las unidades estructurales seleccionadas de 1), 2) y 3), las unidades estructurales pueden ser iguales o diferentes y puede ser independientemente seleccionado de categorías 1), 2) y 3).

Las unidades estructurales 1), 2) y 3) se pueden sustituir mediante uno o más sustituyentes seleccionado de, en particular, hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, C(O)H u otro acilo inferior, aciloxi inferior, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro, cuyo hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoilo, grupos carbamoilo y ciano a su vez se sustituye opcionalmente en por lo menos un heteroátomo por uno o, cuando sea posible, más grupos alifáticos C₁-C₇. Frecuentemente, pero no siempre, R^{z*} tiene 0, 1, 2, 3, o 4 dichos sustituyentes; algunas veces hay un gran número de sustituyentes como puede ocurrir, por ejemplo, cuando R^{z*} contiene uno o más grupos cíclico o alquilo perfluorinados, por ejemplo CF₃, así como también otros sustituyentes opcionales.

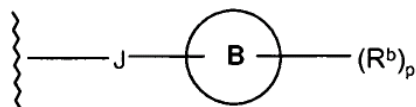
Las unidades estructurales particulares 1), 2) y 3) para mención son alquilo de cadena recta o ramificada, anillos carbocíclicos de 5- y 6 miembros (en particular fenilo y ciclohexilo), y anillos heterocíclicos de 5 y 6 miembros (en particular anillos de 5 miembros que contienen un heteroátomo, por ejemplo furano, tiofeno, pirrol; y anillos de 6 miembros que contienen uno o dos heteroátomos, por ejemplo piperidina, piperazina, morfolino, piridina, pirimidina y pirazina).

La descripción incluye compuestos de la Fórmula (I*) o (II*) en donde R¹ es de la fórmula R^{z*}-NR^a-, como se describió anteriormente, y R^{z*} se selecciona de

(i) -G-R^x en donde G es un enlace directo, C(=O) o C(=O)O y R^x se selecciona de H y las unidades estructurales alifáticas C₁-C₇,

(II*) -G-R^y en donde G es un enlace directo, C(=O) o C(=O)O y R^y se selecciona de alifático C₁-C₇ se sustituye por uno o más halógenos y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, C(O)H u otro acilo inferior, aciloxi inferior, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro, cuyo hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoilo, grupos carbamoilo y ciano a su vez se sustituye opcionalmente en por lo menos un heteroátomo por uno o, cuando sea posible, más grupos alifáticos C₁-C₇,

(iii) un grupo de la fórmula



en donde:

J representa un enlace directo, alquilo o alquilo terminado o interrumpido por C(=O) o C(=O)O, en donde J tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos en la cadena;

el anillo B representa un anillo mono o bicíclico, particularmente un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros;

p es 0, 1, 2; 3, 4 o 5, por ejemplo 0, 1 o 2;

el o cada R^b se selecciona independientemente de -L⁴ -NR^cR^d; -L⁴ -ANILLO* en donde ANILLO* es un anillo mono o bicíclico, particularmente un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido como se define adelante; halógeno; hidroxilo; hidroxilo protegido por ejemplo trialkilsililhidroxilo; amino; amidino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; C(O)H u otro acilo inferior; aciloxi inferior; carboxi; sulfo; sulfamoilo; carbamoilo; ciano; azo; o nitro; y alifático C₁-C₇ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxilo, hidroxilo protegido por ejemplo trialkilsililhidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, C(O)H u otro acilo inferior, aciloxi inferior, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro; todos de los cuales hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoilo, grupos carbamoilo y ciano a su vez se sustituye opcionalmente en por lo menos un heteroátomo por uno o, cuando sea posible, más grupos alifáticos C₁-C₇,

en donde L^4 es un enlace directo; un enlace seleccionado de -O-; -S-; -C(O)-; -OC(O)-; -NR^aC(O)-; -C(O)-NR^a -; -OC(O)-NR^a -; ciclopropilo y -NR^a-; o es un grupo alifático C₁-C₇ opcionalmente interrumpido y/o terminado en un extremo único o ambos extremos por dicho enlace (R^a es como se definió previamente y normalmente H); y

5 en donde R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, y alifático C₁-C₇ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, por un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxilo, hidroxilo protegido por ejemplo trialkilsililhidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, C(O)H u otro acilo inferior, aciloxi inferior, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro, cuyo hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoilo, grupos carbamoilo y ciano a su vez se sustituye opcionalmente en por lo menos un heteroátomo por uno o más grupos alifáticos C₁-C₇, o

15 R^c y R^d junto con su nitrógeno adyacente forman un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido como se describe adelante, dichos anillos opcionalmente sustituidos independientemente uno del otro se sustituye por 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionado de halógeno; hidroxilo; hidroxilo protegido por ejemplo trialkilsililhidroxilo; amino; amidino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; C(O)H u otro acilo inferior; aciloxi inferior; carboxi; sulfo; sulfamoilo; carbamoilo; ciano; azo; nitro; alifático C₁-C₇ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxilo, hidroxilo protegido por ejemplo trialkilsililhidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, C(O)H u otro acilo inferior; aciloxi inferior carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro; todos los mencionados anteriormente hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, grupos sulfamoilo y carbamoilo que a su vez se sustituye opcionalmente en por lo menos un heteroátomo por uno o, cuando sea posible, más grupos alifáticos C₁-C₇ (por ejemplo, por lo tanto, un anillo se puede sustituir mediante un grupo alcoxi, por ejemplo metoxi o etoxi).

25 Todavía considerando los compuestos en donde R¹ es de la fórmula Rz*-NR^a- y Rz* se selecciona de las categorías (i), (ii) y (iii) anteriores, alifático tiene frecuentemente 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono y es frecuentemente lineal, pero algunas veces ramificado. En una clase de compuestos, alifático es alquilo, por ejemplo alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono; alquilo lineal es más común, independiente del número de átomos de carbono.

30 En una sub-clase de los compuestos de categoría anterior (i), -G- es un enlace directo y R^x es H o a dicho grupo alifático y más particularmente R^x es H o alquilo, por ejemplo alquilo lineal o ramificado tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono; alquilo lineal es más común, independiente del número de átomos de carbono. Esta sub-clase por lo tanto comprende compuestos en los que R¹ es amino o mono o di-alquilamino. Se incluyen miembros de esta sub-clase en los que R^x es no H pero dicho grupo alifático.

35 En otra sub-clase de categoría (i), compuestos -G- es C(=O) o C(=O)O y R^x es H o dicho grupo alifático y más particularmente R^x es H o alquilo, por ejemplo alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, alquilo lineal es más común, independiente del número de átomos de carbono. Se incluyen miembros de esta sub-clase en los que R^x no es H pero dicho grupo alifático. Se pueden mencionar metilo como un grupo R^x de ejemplo. Se entenderá que en algunos compuestos de esta sub-clase -G- es C(=O) mientras en otros compuestos G es C(=O)O. Los grupos R¹ formados por esta subclase se pueden mencionar alcanoilamino, particularmente acetilamino (-NHC(O)Me), y alcóxicarbonilamino, particularmente metoxicarbonilamino (-NHC(O)OMe).

Se apreciará de los dos párrafos precedentes que la descripción incluye la categoría (i) compuestos en los que R^x no es H pero a dicho grupo alifático en el caso de alquilo, por ejemplo alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

45 Un género particular de compuestos son aquellos en los que R^a es como se definió previamente, por ejemplo se selecciona de hidrógeno y grupos alifáticos, particularmente grupos alquilo (por ejemplo en cualquier caso tienen 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo 1, 2, 3, o 4, y R¹ se selecciona del grupo que consiste de:

50 1) las unidades estructurales caen dentro de la categoría (i) anteriormente, en donde -G- es un enlace directo y R^x es H o a dicho grupo alifático, y alifático tiene frecuentemente 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono y es normalmente lineal, pero algunas veces ramificado. En un subgénero de estos compuestos, alifático es alquilo, por ejemplo alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono; alquilo lineal es más común, independiente del número de átomos de carbono;

2) las unidades estructurales de la fórmula Rz*-NR^a-, en donde Rz* es acilo; aciloxi; en donde acilo es particularmente alcanoil inferior por ejemplo del que la parte alquilo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono;

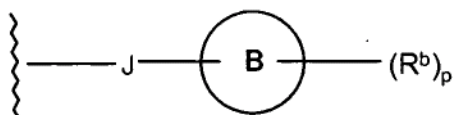
3) las unidades estructurales caen dentro de la categoría (i) anterior, en donde -G- es C(=O) o C(=O)O y R^x es H o a dicho grupo alifático y más particularmente R^x es H o alquilo, por ejemplo alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, alquilo lineal es más común, independiente del número de átomos de carbono. Se incluyen miembros de esta sub-clase en los que R^x no es H pero dicho grupo alifático; se pueden mencionar metilo como un grupo R^x de ejemplo;

4) alquilo C₁, C₂, C₃ o haloalquilo C₄, C₁, C₂, C₃ o C₄ (por ejemplo trifluorometilo), halo (por ejemplo F o Cl), hidroxilo, alcoxi (por ejemplo metoxi), ciano, azo (N=N=N) o nitro.

En muchos compuestos de este género, R^a es H. Comúnmente, Rz* es como se define en la sub-clase 1) o 3) del párrafo anterior, por ejemplo es H; alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄; alcanoil C₁, C₂, C₃ o C₄; o alcoxicarbonilo del que la parte alcoxi tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

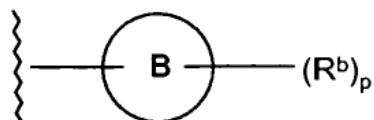
Los compuestos particulares que caen en la categoría (ii) son aquellos en los que -G- es un enlace directo. También se mencionan en la categoría (ii) compuestos en los que -G- es C(=O) o C(=O)O.

Volviendo ahora a aquellos compuestos en los que Rz* es una categoría del grupo (iii), es decir es de la fórmula



el anillo B es normalmente un anillo carbocíclico o heterocíclico de 6 miembros, particularmente fenilo, ciclohexilo o ciclohexenilo. De estos, se prefiere fenilo. En otros casos, el anillo B es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 miembros. Otros residuos de ejemplo forman el anillo B son piridilo y pirimidilo.

J es frecuentemente un enlace directo, formando así el Fragmento H de la fórmula:



Fragmento H

El entero p puede ser 0.

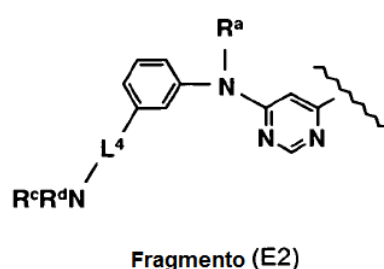
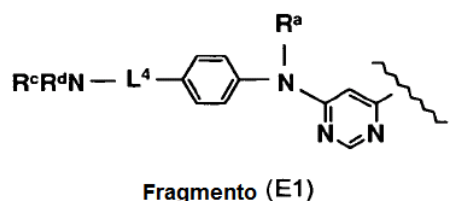
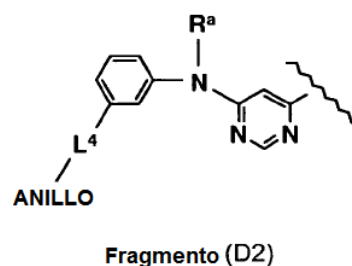
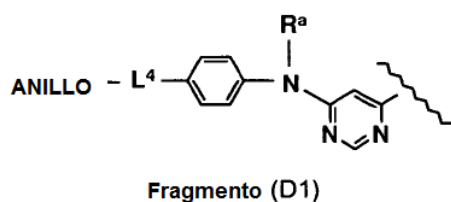
El entero p es frecuentemente 1. En donde p es mayor de uno, todos los grupos R^b o todos los grupos R^b excepto uno son frecuentemente halógeno (en particular F o Cl), metilo o trifluorometilo. También se menciona a este respecto son hidroxilo y amino. Frecuentemente, un grupo R^b único se selecciona de -L⁴ -NR^cR^d y -L⁴ -ANILLO* y hay 0, 1 o 2 sustituyentes adicionales que no son -L⁴ -NR^cR^d o -L⁴ -ANILLO* pero son, por ejemplo, halógeno (en particular F o Cl), alquilo inferior (por ejemplo metilo), alcoxi inferior (por ejemplo metoxi), hidroxilo, amino o trifluorometilo.

De acuerdo a lo anterior, la invención incluye compuestos en los que Rz* es, por ejemplo un anillo carbocíclico de 6 miembros (en particular fenilo) que se sustituye por 1, 2, 3, 4 o 5 halógenos, por ejemplo seleccionado de F, Cl y Br; normalmente, dichos anillos fenilo son mono o di-sustituidos, por ejemplo son 2- y/o 4 que se sustituyen por F o 3 se sustituyen por Cl. En algunos casos de sustitución plural por halógeno, todos los halógenos son iguales. Sin embargo, en una clase de compuestos Rz* es un anillo monocíclico, particularmente un anillo carbocíclico de 6 miembros (en particular fenilo), únicamente sustituido por uno o más halógenos, particularmente seleccionado de F y Cl; algunas veces el o cada halógeno es F pero en algunos otros casos el o cada halógeno es Cl.

En otra clase de compuestos, Rz* es un anillo monocíclico, particularmente un anillo carbocíclico de 6 miembros (en particular fenilo), se sustituye por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, por ejemplo 1 o 2 sustituyentes, seleccionados de alquilo, alcoxi, alcanoil, alcanoiloxi, haloalquilo, amino, mono- o di- alquilamino, ciano, halógeno, hidroxilo o hidroxilo protegido, en donde alquilo o la parte alquilo de alcoxi y alcanoil(oxi) tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono; los sustituyentes de ejemplo en este caso son metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, trifluorometilo, ciano, F, Cl y OH. Ciertos dichos anillos tienen 0, 1 o 2 sustituyentes, por ejemplo 0 o 1.

En una clase de compuestos, L^4 es un enlace directo, alquilo lineal, alquilo lineal terminado adyacente el anillo A por dicho enlace, o es dicho enlace. En una sub-clase, cualquier dicho enlace es -O-, -C(O)- o un enlace directo, del que -O- y un enlace directo se puede mencionar particularmente, por ejemplo -O-.

- 5 La descripción incluye una clase de compuestos en los que el anillo A es un anillo de 6 miembros, particularmente fenilo, ciclohexilo o ciclohexenilo y tiene uno o dos sustituyentes R^b seleccionados independientemente de $-L^4 -NR^cR^d$ y $-L^4 -ANILLO^*$, como se definió previamente. En una subclase, existe un sustituyente único en, en particular, la posición 3 o la posición 4 seleccionada de $-L^4 -NR^cR^d$ y $-L^4 -ANILLO^*$ de tal manera que el anillo a mano izquierda tiene una estructura que corresponde a los Fragmentos (D1), (D2), (E1) o (E2):



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

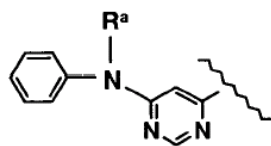
15 En algunas descripciones, el anillo fenilo de los fragmentos anteriores (u otro anillo que reemplaza fenilo) tiene 1, 2, 3 o 4 sustituyentes adicionales, por ejemplo seleccionados de halógeno (en particular F o Cl), metilo, metoxi o trifluorometilo, por ejemplo 1 o 2 de dichos sustituyentes. También se mencionan a este respecto hidroxilo y amino.

20 L^4 es como se describió previamente, es decir un enlace directo; un enlace seleccionado de -O-; -S-; -C(O)-; -OC(O)-; -N RaC (O)-; -C(O)-NR^a -; -OC(O)-NR^a -; ciclopropilo y -NR^a-; o alifático C₁-C₇ opcionalmente interrumpido y/o terminado en un extremo único o ambos extremos por dicho enlace (R^a es como se definió previamente y normalmente H). Cualquier unidad estructural alifática es frecuentemente alquilo, por ejemplo alquilo u otro alifático que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, como en el caso de una sub-clase de ligadores L^2 en los que las unidades estructurales alifáticas son metilo, etilo o n-propilo.

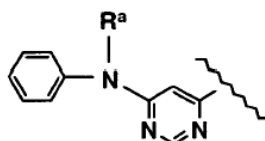
25 En fragmentos particulares (D) y (E), L^4 es un enlace directo, alquilo lineal, alquilo lineal terminado adyacente al anillo fenilo en las representaciones anteriores de los fragmentos por dicho enlace, o es dicho enlace; en forma adecuada pero no necesariamente cualquier dicho enlace es -O- o -C(O)-, del que -O- se pueden mencionar particularmente. Sin embargo, los fragmentos anteriores (D) y (E) pueden comprender sub-fragmentos -

Ph-NR^cR^d, -Ph-ANILLO*, -Ph-O-alquil-NR^cR^d, -Ph-O-alquil-ANILLO*, -Ph-alquil-NR^cR^d, -Ph-alquil-RI NG*, y también se mencionan los sub-fragmentos -Ph-O-NR^cR^d, -Ph-O-ANILLO*, -Ph-C(O)-NR^cR^d y -Ph-C(O)-ANILLO*, en donde, en todos estos sub-fragmentos que contienen alquilo, alquilo puede ser por ejemplo metilo, etilo o n-propilo, o n-butilo.

- 30 En algunas descripciones L^4 es H, proporcionando así el fragmento (E3) y (E4):



Fragmento (E3)



Fragmento (E4)

Considerando ahora en más detalle los fragmentos (D1) y (D2), estos contienen una unidad estructural ANILLO* que es una unidad estructural cíclica y en muchos casos un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido como se definió previamente. Los anillos de ejemplo se saturan, por ejemplo ciclopentano o ciclohexano. En compuestos particulares, ANILLO* es un heterociclo de 5 o 6 miembros, que contiene frecuentemente uno o dos heteroátomos, normalmente seleccionados de O y N; en una subclase, los heterociclos contienen uno o dos nitrógenos y, en donde se presenta un único nitrógeno, opcionalmente un oxígeno. Los heterociclos particulares incluyen un nitrógeno que no es un elemento de un enlace doble y estos son más particularmente heterociclos saturados. Como heterociclos se pueden mencionar pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolino; en algunos compuestos, ANILLO* es piperidina que tiene su nitrógeno en la posición 4 con relación a L². Como ya se describió, ANILLO* se puede sustituir y, en una clase de compuestos, se sustituye por 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, por ejemplo seleccionado de grupos alifáticos C₁-C₇, opcionalmente sustituido como se describió anteriormente, y menos frecuentemente alifático C₁-C₇-oxi. Cualquier grupo alifático es frecuentemente alquilo (cadena recta o ramificada), por ejemplo alquilo u otro alifático que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, como en el caso de una subclase de los Fragmentos (D1) y (D2) que tienen sustituyentes que son metilo, etilo o n-propilo. Los sustituyentes de ejemplo en ANILLO* incluyen alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄ de cadena recta o ramificada tal como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o t-butilo, del que se puede mencionar particularmente metilo, halógeno (en particular F o Cl) y alcoxi C₁, C₂, C₃ o C₄; también se pueden mencionar hidroxilo y amino. Las unidades estructurales alquilo se pueden sustituir o no sustituir, por ejemplo por halógeno (en particular F o Cl) o en algunos casos por hidroxilo o amino.

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

Considerando ahora en más detalle los fragmentos (E1) y (E2), estos contienen una unidad estructural NR^cR^d. R^c y R^d son como se describió previamente. En una clase de estos fragmentos, R^c y R^d son iguales o diferentes (pero más usualmente son iguales) y seleccionados de grupos alifáticos C₁-C₇, por ejemplo C₁-C₄, opcionalmente sustituido como se describió anteriormente. Cuando se pueden mencionar las unidades estructurales alquilo alifáticas R^c y R^d, por ejemplo que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, como en el caso de una subclase del Fragmentos (E1) y (E2) que tienen sustituyentes que son metilo, etilo o n-propilo. Las unidades estructurales alquilo u otros alifáticos se pueden sustituir por ejemplo mediante amino o mono- o di- (C₁-C₄) alquilamino, o por ejemplo mediante un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido como se describió previamente, o no se sustituye. Sin embargo, las unidades estructurales L⁴ NR^cR^d particulares son -OCH₂NMe₂, -OCH₂NEt₂, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂NEt₂, -OCH₂CH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂CH₂NEt₂, -CH₂NMe₂, -CH₂NEt₂, -CH₂CH₂NMe₂, -CH₂CH₂NEt₂, -CH₂CH₂CH₂NMe₂, y -CH₂CH₂CH₂NEt₂.

En algunos compuestos, R^c y R^d pueden contener cada uno independientemente una unidad estructural carbonilo. En donde uno de R^c o R^d contiene una unidad estructural carbonilo, la unidad estructural carbonilo puede formar, por ejemplo, un enlace amida con el nitrógeno. Los derivados que incluyen un enlace amida incluyen las unidades estructurales que terminan en un residuo de ácido carbocíclico o un éster, por ejemplo un alquil éster, por ejemplo un metil o etil éster. Normalmente los compuestos que contienen una unidad estructural carbonilo son de la forma de un éster. Normalmente, cuando uno de R^c o R^d contienen una unidad estructural carbonilo, el otro de R^c o R^d es hidrógeno.

En una clase de los Fragmentos, L⁴ es un enlace directo y R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -C(Oralquilo), -C(O)-alquilo en donde alquilo se puede sustituir o no sustituir. Normalmente, alquilo es alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄ tal como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o t-butilo, del que se puede mencionar particularmente metilo.

En otra clase de los Fragmentos (E1) y (E2), R^c y R^d junto con el nitrógeno adyacente forman una unidad estructural heterocíclica (normalmente un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros), opcionalmente sustituido como se describió previamente. Además del nitrógeno de la unidad estructural NR^cR^d, el anillo heterocíclico puede contener por lo

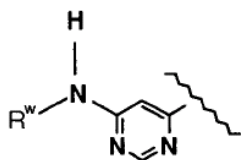
menos un heteroátomo adicional, y frecuentemente exactamente un heteroátomo adicional, en cualquier caso normalmente seleccionado de O y N; en una subclase, los heterociclos contienen uno o dos nitrógenos y, en donde se presenta un único nitrógeno, opcionalmente un oxígeno. Los heterociclos particulares incluyen un nitrógeno que no es un elemento de un enlace doble y estos son más particularmente heterociclos saturados. Como heterociclos se pueden mencionar pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolino; de estos los heterociclos particulares son piperazina y morfolino. Como ya se describió, el heterociclo se puede sustituir y, en una clase de compuestos, se sustituye por 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, por ejemplo seleccionados de grupos alifáticos C₁-C₇, opcionalmente sustituidos como se describió anteriormente, y menos frecuentemente alifático C₁-C₇-oxi. Cualquier grupo alifático es frecuentemente alquilo (cadena recta o ramificada), por ejemplo alquilo u otro alifático que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, como en el caso de una sub-clase de fragmentos cíclicos (E1) y (E2) que tienen sustituyentes que son metilo, etilo o n-propilo. Los sustituyentes de ejemplo en fragmentos cíclicos (E1) y (E2) incluyen alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄ de cadena recta o ramificada tal como, por ejemplo, metilo, etilo n-propil, isopropilo o t-butolo, del que se puede mencionar particularmente metilo, halógeno (en particular F o Cl) y alcoxi C₁, C₂, C₃ o C₄; también se pueden mencionar hidroxilo y amino. Las unidades estructurales alquilo se pueden sustituir o no sustituir, por ejemplo por halógeno (en particular F o Cl) o en algunos casos por hidroxilo o amino.

En algunas clases de fragmentos cíclicos (E1) y (E2) (es decir fragmentos en los que R^c y R^d junto con el nitrógeno adyacente forman un anillo), existen 0, 1, 2, 3, 4 o 5 dichos sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, alcanoil, alcanoiloxi, haloalquilo, amino, mono- o di-alquilamino, ciano, halógeno, hidroxilo o hidroxilo protegido, en donde alquilo o la parte alquilo de alcoxi y alcanoil(oxi) tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono; los sustituyentes de ejemplo en este caso son metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, trifluorometilo, ciano, F, Cl y OH. Ciertos fragmentos cíclicos tienen 0, 1 o 2 sustituyentes, por ejemplo 0 o 1.

Las unidades estructurales L⁴ NR^cR^d particulares son -Pip, -Morf, -OCH₂Pip, -OCH₂Morf, -OCH₂CH₂Pip, -OCH₂CH₂Morf, -OCH₂CH₂CH₂Pip, -OCH₂CH₂CH₂Morf, -CH₂Pip, -CH₂Morf, -CH₂CH₂Pip, -CH₂CH₂Morf, -CH₂CH₂CH₂Pip, y -CH₂CH₂CH₂Morf. También se pueden mencionar -C(O)Pip y -C(O)Morf. La abreviatura "Pip" representa piperazina y "Morf" representa morfolino, y estos anillos se pueden sustituir como se describió previamente. En particular piperazina es opcionalmente N sustituida. Piperazina y morfolino se puede sustituir mediante un grupo alifático C₁-C₇ como se mencionó en el párrafo anterior, por ejemplo una unidad estructural C₁, C₂, C₃ o C₄ de cadena recta o ramificada seleccionada de alquilo y haloalquilo tal como, por ejemplo, metilo, trifluorometilo, etilo n-propilo, isopropilo o t-butilo, del que metilo y trifluorometilo son de ejemplo. Como se describió anteriormente, R^a es en particular hidrógeno.

Entre las clases de compuestos que se mencionan particularmente están aquellas en las que el anillo a mano izquierda tiene una estructura que corresponde al Fragmento (D1*) o (E1). Particularmente de ejemplo son dichos compuestos que tienen un Fragmento (E1*) en los que R^c y R^d junto con el nitrógeno adyacente forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros como se describió anteriormente. Estos anillos se pueden sustituir como se describió previamente. En particular estos son opcionalmente N sustituidos por un grupo alifático C₁-C₇ como se mencionó anteriormente, por ejemplo una unidad estructural C₁, C₂, C₃ o C₄ de cadena recta o ramificada seleccionada de alquilo y haloalquilo tal como, por ejemplo, metilo, trifluorometilo, etilo, n-propilo, isopropilo o t-butilo, del que metilo y trifluorometilo son de ejemplo. Como se describió anteriormente, R^a es en particular hidrógeno.

Se apreciará de lo anterior que la descripción incluye compuestos que tienen un anillo a mano izquierda que tiene la estructura del siguiente fragmento (F*):



Fragmento (F)

en donde R^w se selecciona del grupo que consiste de:

(i) H; alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄; alcanoil C₁, C₂, C₃ o C₄; o alcocarbonilo del que la parte alcoxi tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono,

(ii) 4 - fenilo o 4 - fenilo se sustituye por -L⁴ NR^cR^d, en donde -L⁴ NR^cR^d es como se definió previamente y en particular es:

(a) -Pip, -Morf, -OCH₂Pip, -OCH₂Morf, -OCH₂CH₂Pip, -OCH₂CH₂Morf, -OCH₂CH₂CH₂Pip, -OCH₂CH₂CH₂Morf, -CH₂Pip, -CH₂Morf, -CH₂CH₂Pip, -CH₂CH₂Morf, -CH₂CH₂CH₂Pip, o -CH₂CH₂CH₂Morf, o es -C(O)Pip o -C(O)Morf, en donde "Pip" y "Morf" son como se describe en el penúltimo párrafo; o

5 (b) -OCH₂NMe₂, -OCH₂NEt₂, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂NEt₂, -OCH₂CH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂CH₂NEt₂, -CH₂NMe₂, -CH₂NEt₂, -CH₂CH₂NMe₂, -CH₂CH₂NEt₂, -CH₂CH₂CH₂NMe₂, o -CH₂CH₂CH₂NEt₂.

En ciertos compuestos, R^w es H, formilo, acetilo o metoxicarbonilo.

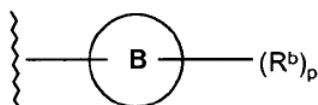
En las descripciones, los anillos pirimidina de los Fragmentos (D1), (D2), (E1), (E2) y (F) se reemplazan por un anillo piridina o triazina.

Sustituyente R³

10 El sustituyente R³ es como se describió previamente en relación con la Fórmula (I*) o (II*).

En las descripciones, R³ se selecciona de H, grupos R^b, y las categorías (i), (ii) y (iii) descritas anteriormente en relación con Rz*, independientemente de la identidad de Rz*. En una clase de descripciones, R³ es H o un grupo alifático C₁-C₇, por ejemplo alquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada tal como, por ejemplo, metilo, etilo o n-propilo, del que metilo es de ejemplo. En otros compuestos, R³ es un grupo alifático C₁-C₇ (por ejemplo alquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada tal como, por ejemplo, metilo, etilo o n-propilo) que se sustituye por un anillo mono o bicíclico, particularmente un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 5 o 6 miembros, por ejemplo mediante fenilo, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolino, tiofeno, furano, pirrol, piridina, pirazina o pirano. R³ puede ser por lo tanto alquilo de cadena recta (u otro grupo alifático de cadena recta, por ejemplo en cualquier caso que tiene hasta 4 átomos de carbono) sustituido en su extremo libre mediante dicho un anillo mono o bicíclico.

20 En una clase de compuestos R³ es una unidad estructural categoría (iii), es decir, es en particular una unidad estructural que tiene la estructura del Fragmento H:



Fragmento H

como se describió previamente. La identidad de R³ es independiente de aquella de Rz*, como ya se indicó.

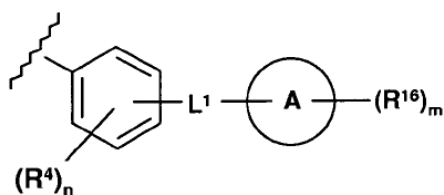
25 Sin embargo, como compuestos particulares, se pueden mencionar aquellos en los que justo uno de Rz* y R³ es una unidad estructural categoría (iii). En una subclase, uno de Rz* y R³ es una unidad estructural categoría (iii) y el otro es H; que se menciona a este respecto son compuestos en los que R³ es una unidad estructural categoría (iii) y R¹ es NH₂, o alternativamente mono- o di-alquil amino.

30 Cuando R³ es una unidad estructural categoría (iii), que puede tener una estructura que corresponde a las estructuras categoría (iii) encontradas en los Fragmentos (D1), (D2), (E1), (E2) o (F), como se describió previamente.

En muchos compuestos R³ es H; en donde no es H es frecuentemente alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄ (por ejemplo etilo o metilo). También puede ser, por ejemplo, dicho grupo alquilo sustituido, por ejemplo en un extremo libre del mismo, mediante un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; normalmente el anillo se satura, por ejemplo se puede seleccionar de piperidina, piperizina, tiazolidina, morfolino y tiomorfolino.

35 El Anillo a Mano Derecha

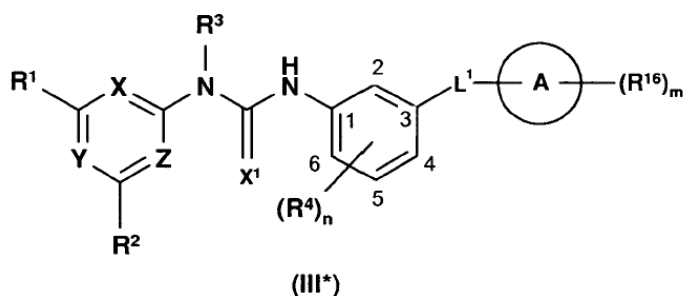
El "anillo a mano derecha" significa el Fragmento (G*):



Fragmento G

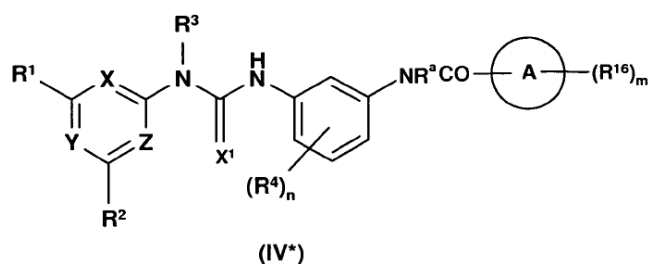
Se ha mencionado previamente que: n es 0, 1, 2, 3 o 4; m es m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; cada R^4 es igual o diferente y seleccionado de las unidades estructurales orgánicas e inorgánicas; L^1 es un ligador; el anillo A es un anillo mono o bicíclico; y cada R^{16} es igual o diferente y seleccionado de las unidades estructurales orgánicas e inorgánicas.

- 5 El entero m es normalmente 1. Normalmente, se presenta un grupo L^1 en la posición 3 del anillo fenilo con relación a L^1 . De acuerdo a lo anterior, los compuestos preferidos descritos son de la Fórmula (III*):



(III*)

- 10 En las Fórmulas (I*) y (II*), L^1 es normalmente un ligador L^{11} seleccionado de $-NR^aCO-$ y $-CONR^a-$, en los que R^a es como se definió previamente y es normalmente H o alquilo menor (por ejemplo 1, 2, 3 o 4C), particularmente H. L^1 es más especialmente $-NR^aCO-$, por ejemplo $-NHCO-$, para formar los compuestos de la presente invención de la Fórmula (IV*):



(IV*)

El entero n es frecuentemente 0, 1, 2 o 3, por ejemplo 0, 1 o 2. En una clase de compuestos, n es 0; en otra, n es 1.

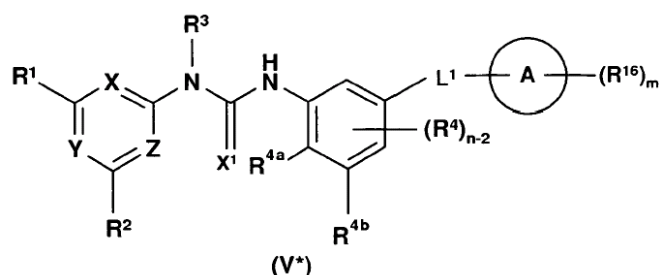
- 15 En las realizaciones, cada R^4 es igual o diferente y seleccionado de halógeno; hidroxilo; hidroxilo protegido por ejemplo trialquilsililhidroxilo; amino; amidino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; C(O)H u otro acilo; aciloxi; carboxi; sulfo; sulfamoilo; carbamoilo; ciano; azo; nitro; alifático C_1-C_7 opcionalmente sustituido por uno o más halógenos y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxilo, hidroxilo protegido por ejemplo trialquilsililhidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, C(O)H u otro acilo, aciloxi, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro; todos los mencionados anteriormente
- 20 hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, grupos sulfamoilo y carbamoilo que a su vez se sustituyen opcionalmente en por lo menos un heteroátomo por uno o, cuando sea posible, más grupos alifáticos C_1-C_7 (por ejemplo, por lo tanto, R^4 puede ser un grupo alcoxi, por ejemplo metoxi o etoxi).

- 25 R^4 se selecciona particularmente de hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi inferior, alquilo inferior, trifluorometilo y halo, en particular F o Cl. R^4 también puede ser Br. Alquilo y la parte alquilo de alcoxi puede ser ramificada o, más usualmente, de cadena recta, y frecuentemente tiene 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono, como por ejemplo en el caso de metilo, etilo, metoxi y etoxi. R^4 se selecciona especialmente de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo, por ejemplo se selecciona de Cl, F, metilo, metoxi y trifluorometilo, como en aquellos compuestos en donde R^4 es Cl, F,

metilo o metoxi. En ciertos compuestos, R^4 es metilo o metoxi, del que se puede mencionar metilo en particular. En algunos de los compuestos mencionados en este párrafo, cloro es el único halógeno, en algunos otros el flúor es el único halógeno. Se recuerda al lector que, cuando existe una pluralidad de grupos R^4 , estos pueden ser iguales o diferentes.

- 5 En una clase de compuestos particular, n es 1, es decir se presenta un grupo R^4 único, tal como metilo, metoxi o trifluorometilo, por ejemplo.

Se incluyen compuestos en los que se presenta un grupo R^4 en una o ambas posiciones orto, con relación a la unidad estructural urea ($-NR^3C(O)NH-$). También se incluyen en la invención compuestos en los que se presenta un grupo R^4 único (por ejemplo metilo, metoxi o trifluorometilo), que está en la posición 6 con relación a la unidad estructural urea. De acuerdo a lo anterior, existen los compuestos incluidos de la fórmula (V^*):



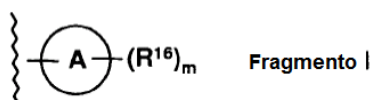
en donde R^{4a} y R^{4b} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo (especialmente F o Cl), alquilo, haloalquilo o alcoxi, en donde alquilo y la parte alquilo de alcoxi son de cadena recta o ramificada y frecuentemente tienen 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono; en las realizaciones, R^{4a} y R^{4b} se puede seleccionar adicionalmente de hidroxilo y amino. Normalmente R^{4a} es H, alquilo, haloalquilo, o alcoxi, por ejemplo H, alquilo inferior, haloalquilo inferior o alcoxi inferior, tal como H, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi o etoxi, por ejemplo. En una clase de compuestos particular R^{4a} es H, metilo o metoxi o, en otra clase es trifluorometilo. Normalmente, R^{4b} es H o alcoxi, tal como metoxi o etoxi, por ejemplo.

Se incluyen las realizaciones en las que por lo menos uno de R^{4a} o R^{4b} no es H así como también las realizaciones en los que ambos de R^{4a} o R^{4b} son H. En una clase particular de compuestos, uno de R^{4a} o R^{4b} es H y el otro no es H.

Frecuentemente, no hay grupo R^4 . Por ejemplo, en compuestos particulares no hay grupo R^4 , y (i) R^{4a} es metilo o metoxi o, en algún caso, trifluorometilo y R^{4b} es H, o (ii) R^{4a} es H y R^{4b} es metoxi.

En las realizaciones, cada R^{16} es igual o diferente y seleccionado de halógeno; hidroxilo; hidroxilo protegido por ejemplo trialquilsililhidroxilo; amino; amidino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; C(O)H u otro acilo; aciloxi; carboxi; sulfuro; sulfamoilo; carbamoilo; ciano; azo; nitro; alifático C_1-C_7 opcionalmente sustituido por uno o más halógenos y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxilo, hidroxilo protegido por ejemplo trialquilsililhidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, C(O)H u otro acilo, aciloxi, carboxi, sulfuro, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro; todos los mencionados anteriormente hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfuro, grupos sulfamoilo y carbamoilo que a su vez se sustituye opcionalmente en por lo menos un heteroátomo por uno o, cuando sea posible, más grupos alifáticos C_1-C_7 (por ejemplo, por lo tanto, R^{16} puede ser un grupo alcoxi, por ejemplo metoxi o etoxi).

El anillo A y cualesquier sustituyentes R^{16} se denominarán para conveniencia posteriormente como el Fragmento I:



35

El anillo A es fenilo.

El entero m es frecuentemente 0, 1, 2 o 3, por ejemplo 0, 1 o 2, como en el caso de compuestos en donde m es 0 o 1. El anillo A es un anillo de 6 miembros, y hay frecuentemente un sustituyente en la posición 3 o 4.

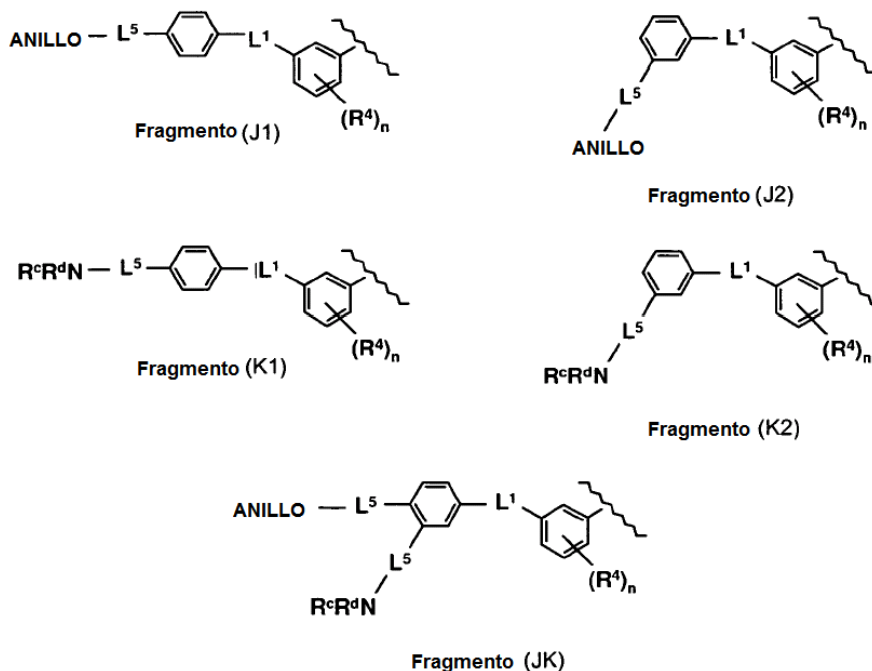
El entero m es frecuentemente 1. En donde m es mayor de 1, todos los grupos R^{16} excepto 1 son frecuentemente halógeno (en particular F o Cl), metilo o trifluorometilo. También se mencionan a este respecto hidroxilo y amino. Frecuentemente un grupo R^{16} único se selecciona de $-L^5-NR^cR^d$ y $-L^5-ANILLO^*$ y existen 0, 1 o 2 sustituyentes adicionales que no son $-L^5-NR^cR^d$ o $-L^5-ANILLO^*$ pero son, por ejemplo, halógeno (en particular F o Cl), alquilo inferior (por ejemplo metilo), alcoxi inferior (por ejemplo metoxi), hidroxilo, amino o trifluorometilo.

De acuerdo con lo anterior, la invención incluye compuestos en los que R^{16} es, por ejemplo un anillo carbocíclico de 6 miembros (en particular fenilo) se sustituye por 1, 2, 3, 4 o 5 halógenos, por ejemplo seleccionados de F, Cl y Br; normalmente, dichos anillos fenilo son mono- o di-sustituidos, por ejemplo R^2 y/o 4 sustituido por F o 3 sustituido por Cl. En algunos casos de sustitución plural por halógeno, todos los halógenos son iguales. Sin embargo, en una clase de compuestos R^{16} es un anillo monocíclico, particularmente un anillo carbocíclico de 6 miembros (en particular fenilo), sustituido únicamente por uno o más halógenos, particularmente seleccionados de F y Cl; algunas veces V o cada halógeno es F pero en algunos otros casos V o cada halógeno es Cl.

En otra clase de compuestos, R^{16} es un anillo monocíclico, particularmente un anillo carbocíclico de 6 miembros (en particular fenilo), se sustituye por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, por ejemplo 1 o 2 sustituyentes, seleccionados de alquilo, alcoxi alcanoilo, alcanoiloxi, halo alquilo, amino, mono- o di-alquilo amino, ciano, halógeno, hidroxilo o hidroxilo protegido, en donde alquilo o la parte alquilo de alcoxi y alcanoilo (oxi) tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono; los sustituyentes de ejemplo en este caso son metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, trifluorometilo, ciano, F, Cl y OH. Ciertos dichos anillos tienen 0, 1 o 2 sustituyentes, por ejemplo 0 o 1.

En una clase de compuestos, L^5 es un enlace directo, alquilo lineal, alquilo lineal terminado por una unidad estructural ANILLO*. En una subclase, L^5 es -O- o -C(O)- o alquilo lineal que tiene 1, 2, 3, o 4, átomos de carbono en la cadena, o que $-CH_2-$ se puede mencionar particularmente como $-C(O)-$.

La invención incluye una clase de compuestos en los que el anillo A es fenilo, y tiene 1 o 2 sustituyentes R^{16} seleccionados independientemente de $-L^5-NR^cR^d$ y $-L^5-ANILLO^*$, como se definió previamente. En una subclase, se presenta un sustituyente único en, en particular, la posición 3 o la posición 4 seleccionada de $-L^5-NR^cR^d$ y $-L^5-ANILLO^*$ de tal manera que el anillo a mano derecha tiene una estructura que corresponde a los Fragmentos (J1), (J2), (K1), (K2) o (JK):



En algunas realizaciones, el anillo fenilo de los fragmentos anteriores (J1), (J2), (K1), (K2) o (JK) tiene 1, 2, 3 o 4 sustituyentes adicionales, por ejemplo seleccionados de halógeno (en particular F o Cl), metilo, metoxi o trifluorometilo, por ejemplo 1 o 2 de dichos sustituyentes. También se mencionan a este respecto hidroxilo y amino.

L^5 es como se describió previamente, que es un enlace directo; un enlace seleccionado de -O-; -S-; -C(O)-; -OC(O)-; -N R^a C (O)-; -C(O)-NR^a -; -OC(O)-NR^a -; ciclopropilo y -NR^a-; o alifático C_1-C_7 opcionalmente interrumpido y/o terminado en un extremo único o ambos extremos por dicho enlace (R^a es como se definió previamente y

normalmente H). Cualquier unidad estructural alifática es frecuentemente alquilo, por ejemplo alquilo u otro alifático que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, como en el caso de una sub-clase de ligadores L^2 en los que las unidades estructurales alifáticas son metilo, etilo o n-propilo.

En fragmentos particulares (J) y (K), L^2 es un enlace directo, alquilo lineal, alquilo lineal terminado adyacente al anillo fenilo en las representaciones anteriores de los fragmentos por dicho enlace, o es dicho enlace; en forma adecuada pero no necesariamente cualquier dicho enlace es -O- o -C(O)-, del que -O- se puede mencionar particularmente. Sin embargo, los fragmentos anteriores (J) y (K) pueden comprender los sub-fragmentos - Ph-NR^cR^d, -Ph-ANILLO*, -Ph-O-alquil-NR^cR^d, -Ph-O-alquil-ANILLO*, -Ph-alquil-NR^cR^d, -Ph-alquil-RI NG*, y también se pueden mencionar sub-fragmentos -Ph-O-NR^cR^d, -Ph-O-ANILLO*, -Ph-C(O)- NR^cR^d y -Ph-C(O)-ANILLO*, en donde, en todos estos subfragmentos que contienen alquilo, alquilo pueden ser por ejemplo metilo, etilo o n-propilo, o n-butilo.

En el fragmento (JK), el ligador L^5 puede ser igual o diferente.

Considerando ahora en más detalle los fragmentos (K1) y (K2), estos contienen una unidad estructural ANILLO* que es una unidad estructural cíclica y en muchos casos un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido como se definió previamente. Los anillos de ejemplo se saturan, por ejemplo ciclopentano o ciclohexano. En compuestos particulares, ANILLO* es un heterociclo de 5 o 6 miembros, que contiene frecuentemente uno o dos heteroátomos, normalmente seleccionados de O y N; en una subclase, los heterociclos contienen uno o dos nitrógenos y, cuando se presenta un único nitrógeno, opcionalmente un oxígeno. Los heterociclos particulares incluyen un nitrógeno que no es un elemento de un enlace doble y estos son más particularmente heterociclos saturados. Como heterociclos se pueden mencionar pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolino; en algunos compuestos, ANILLO* es piperidina que tiene su nitrógeno en la posición 4 con relación a L^2 . Como ya se describió, ANILLO* se puede sustituir y, en una clase de compuestos, se sustituye por 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, por ejemplo seleccionados de grupos alifáticos C₁-C₇, opcionalmente sustituidos como se describió anteriormente, y menos frecuentemente alifático C₁-C₇-oxi. Cualquier grupo alifático es frecuentemente alquilo (cadena recta o ramificada), por ejemplo alquilo u otro alifático que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, como en el caso de una subclase de los Fragmentos (H1) y (H2) que tienen sustituyentes que son metilo, etilo o n-propilo. Los sustituyentes de ejemplo en ANILLO* incluyen alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄ de cadena recta o ramificada tal como, por ejemplo, metilo, etilo n-propilo, isopropilo o t-butilo, del que se puede mencionar particularmente metilo, halógeno (en particular F o Cl) y alcoxi C₁, C₂, C₃ o C₄; también se pueden mencionar hidroxilo y amino. Las unidades estructurales alquilo se pueden sustituir o no sustituir, por ejemplo por halógeno (en particular F o Cl) o en algunos casos por hidroxilo o amino.

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

Considerando ahora en más detalle los fragmentos (J1) y (J2), estos contienen una unidad estructural NR^cR^d. R^c y R^d son como se describió previamente. En una clase de estos fragmentos, R^c y R^d son iguales o diferentes (pero más usualmente son iguales) y seleccionados de C₁-C₇, por ejemplo grupos alifáticos C₁-C₄, opcionalmente sustituidos como se describió anteriormente. Como las unidades estructurales alifáticas R^c y R^d se pueden mencionar alquilo, por ejemplo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, como en el caso de una subclase de los Fragmentos (J1) y (J2) que tienen sustituyentes que son metilo, etilo o n-propilo. Alquilo u otras unidades estructurales alifáticas se pueden sustituir por ejemplo por amino o mono- o di- (C₁-C₄) alquilamino, o por ejemplo mediante un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido como se describió previamente, o no se sustituye. Sin embargo, las unidades estructurales particulares L^2 NR^cR^d son - OCH₂NMe₂, -OCH₂NEt₂, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂NEt₂, -OCH₂CH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂CH₂NEt₂, -CH₂NMe₂, -CH₂NEt₂, -CH₂CH₂NMe₂, -CH₂CH₂NEt₂, -CH₂CH₂CH₂NMe₂, y -CH₂CH₂CH₂NEt₂.

En otra clase de Fragmentos (J1) y (J2), R^c y R^d junto con el nitrógeno adyacente forman una unidad estructural heterocíclica (normalmente un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros), opcionalmente sustituido como se describió previamente. Además del nitrógeno de la unidad estructural NR^cR^d, el anillo heterocíclico puede contener por lo menos un heteroátomo adicional, y frecuentemente exactamente un heteroátomo adicional, en cualquier caso normalmente seleccionado de O y N; en una subclase, los heterociclos contienen uno o dos nitrógenos y, en donde se presenta un único nitrógeno, opcionalmente un oxígeno. Los heterociclos particulares incluyen un nitrógeno que no es un elemento de un enlace doble y estos son más particularmente heterociclos saturados. Como heterociclos se pueden mencionar pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolino; de estos los heterociclos particulares son piperazina y morfolino. Como ya se describió, el heterociclo se puede sustituir y, en una clase de compuestos, se sustituye por 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, por ejemplo seleccionados de grupos alifáticos C₁-C₇, opcionalmente sustituidos como se describió anteriormente, y menos frecuentemente alifático C₁-C₇-oxi. Cualquier grupo alifático es frecuentemente alquilo (cadena recta o ramificada), por ejemplo alquilo u otro alifático que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, como en el caso de una sub-clase de fragmentos cíclicos (K1) y (K2) que tienen sustituyentes que son

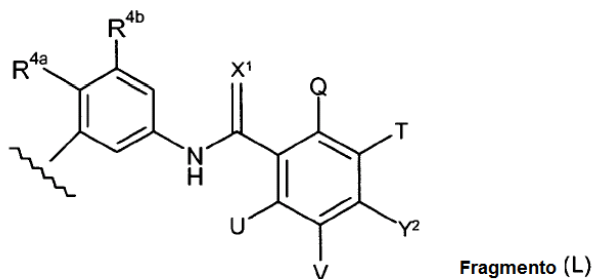
metilo, etilo o n-propilo. Los sustituyentes de ejemplo en fragmentos cíclicos (K1) y (K2) que incluyen alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄ de cadena recta o ramificada tal como, por ejemplo, metilo, etilo n-propilo, isopropilo o t-butilo, del que se puede mencionar particularmente metilo, halógeno (en particular F o Cl) y alcoxi C₁, C₂, C₃ o C₄; también se pueden mencionar hidroxilo y amino. Las unidades estructurales alquilo se pueden sustituir o no sustituir, por ejemplo por halógeno (en particular F o Cl) o en algunos casos por hidroxilo o amino.

En algunas clases de fragmentos cíclicos (J1) y (J2) (es decir fragmentos en los que R^c y R^d junto con el nitrógeno adyacente forman un anillo), existen 0, 1, 2, 3, 4 o 5 de dichos sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, alcanilo, alcanilo, haloalquilo, amino, mono- o di- alquilamino, ciano, halógeno, hidroxilo o hidroxilo protegido, en donde alquilo o la parte alquilo de alcoxi y alcanilo(oxi) tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono; los sustituyentes de ejemplo en este caso son metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetil, trifluorometilo, ciano, F, Cl y OH. Ciertos fragmentos cíclicos tienen 0, 1 o 2 sustituyentes, por ejemplo 0 o 1.

Las unidades estructurales L²NR^cR^d particulares son -Pip, -Morf, -OCH₂Pip, -OCH₂Morf, -OCH₂CH₂Pip, -OCH₂CH₂Morf, -OCH₂CH₂CH₂Pip, -OCH₂CH₂CH₂Morf, -CH₂Pip, -CH₂Morf, -CH₂CH₂Pip, -CH₂CH₂Morf, -CH₂CH₂CH₂Pip, y -CH₂CH₂CH₂Morf. También se pueden mencionar -C(O)Pip y -C(O)Morf. La abreviatura "Pip" representa piperazina y "Morf" representa morfolino, y estos anillos se pueden sustituir como se describió previamente. En particular piperazina es opcionalmente N sustituido. Piperazina y morfolino se puede sustituir mediante un grupo alifático C₁-C₇ como se mencionó en el párrafo anterior, por ejemplo una unidad estructural C₁, C₂, C₃ o C₄ de cadena recta o ramificada seleccionada de alquilo y haloalquilo tal como, por ejemplo, metilo, trifluorometilo, etilo n-propilo, isopropilo o t-butilo, del que metilo y trifluorometilo son de ejemplo. Como se describió anteriormente, R^a es en particular hidrógeno.

Entre las clases de compuestos que se mencionan particularmente están aquellas en las que el anillo a mano izquierda tiene una estructura que corresponde al Fragmento (J1) o (K1). Particularmente son de ejemplo dichos compuestos que tienen un Fragmento (K1) en los que R^c y R^d junto con el nitrógeno adyacente forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros como se describió anteriormente. Estos anillos se pueden sustituir como se describió previamente. En particular son opcionalmente N sustituidos por un grupo alifático C₁-C₇ como se mencionó anteriormente, por ejemplo una unidad estructural C₁, C₂, C₃ o C₄ de cadena recta o ramificada seleccionada de alquilo y haloalquilo tal como, por ejemplo, metilo, trifluorometilo, etilo n-propilo, isopropilo o t-butilo, del que metilo y trifluorometilo son de ejemplo. Como se describió anteriormente, R^a es en particular hidrógeno.

Se mencionan anillos a mano derecha que corresponden al Fragmento (L):



en donde:

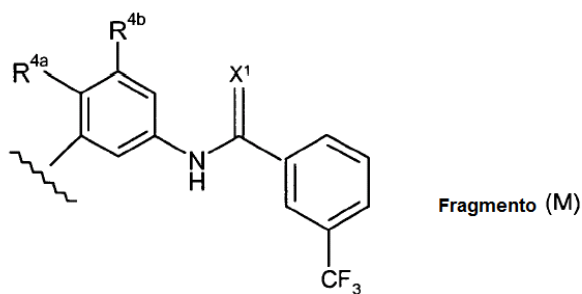
R^{4a} y R^{4b} son como se definió previamente;

Q y U son iguales o diferentes y seleccionados de H, F y Cl, por ejemplo son ambos H;

T y V son iguales o diferentes y seleccionados de H, metilo, trifluorometilo y metoxi, por ejemplo de H y trifluorometilo, como en caso en donde uno de T y V es H y el otro es trifluorometilo;

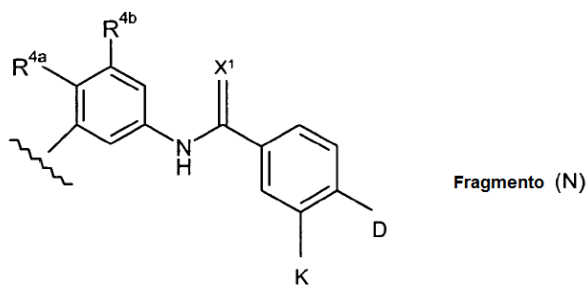
Y² se selecciona de H, alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄ (por ejemplo metilo o etilo), que se puede sustituir o no sustituir, por ejemplo en un extremo libre del mismo, por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por alquilo 1C, 2C, 3C o 4C; normalmente el anillo opcionalmente sustituido se satura y se puede seleccionar de, por ejemplo, piperidina, 4 - (C₁-C₄) alquilpiperidina, piperazina, 4 - (C₁-C₄)alquilpiperazina, tiazolidina, morfolino o tiomorfolino.

Un anillo a mano derecha particular es el Fragmento (M):



en donde R^{4a} y R^{4b} son como se definió previamente.

Se mencionan los anillos a mano derecha que corresponden al Fragmento (N):



5 en donde:

R^{4a} y R^{4b} son como se definió previamente;

K se selecciona de H, metilo, trifluorometilo y metoxi, y en particular es H o trifluorometilo; y

10 D se selecciona de alquilo 1C, 2C, 3C y 4C, y alquilo 1C, 2C, 3C o 4C se sustituye por piperidina, 4 - alquilpiperidina (C₁-C₄), piperazina, 4 - alquilpiperazina (C₁-C₄), tiazolidina, morfolino o tiomorfolino. Un grupo D particular D es 4 - metilpiperazina; por ejemplo en muchos compuestos D es 4 - metilpiperazina y K es H o trifluorometilo.

En los fragmentos L y N, alquilo es particularmente alquilo lineal y en muchos casos es metilo.

Cualquier fórmula descrita aquí puede tener su anillo a mano derecha ilustrado reemplazado por un anillo a mano derecha de la Fórmula L, M o N.

Los Compuestos de la Fórmula (I*) Descritos

15 Se ha descrito anteriormente cómo los compuestos de la Fórmula (I*) tienen los siguientes dominios variables:

- anillo a mano izquierda
- R^3
- anillo a mano derecha.

20 Se han descrito diversas unidades estructurales particulares para cada uno de estos dominios variables y se apreciará que cualquier combinación de dichas unidades estructurales es permisible.

Se mencionan compuestos que tienen las siguientes combinaciones, entre muchas otras:

ES 2 432 646 T3

Anillo a mano izquierda	R ³	Anillo a mano derecha
Fragmento (A*)	H, alquilo C ₁ -C ₄ o alquilo C ₁ -C ₄ sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (B*)	H, alquilo C ₁ -C ₄ o alquilo C ₁ -C ₄ sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (C*)	H, alquilo C ₁ -C ₄ o alquilo C ₁ -C ₄ sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (C*), R ^a =H, Rz [*] =categoría (i) o (ii)	H, alquilo C ₁ -C ₄ o alquilo C ₁ -C ₄ sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (C*), R ^a =H, Rz [*] =categoría (i) o (ii)	La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (D1*)	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (C*), R ^a =H, Rz [*] =categoría (i) o (ii)	La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (D2*)	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (C*), R ^a =H, Rz [*] =categoría (i) o (ii)	La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (E1*)	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido

ES 2 432 646 T3

(continuación)

Anillo a mano izquierda	R ³	Anillo a mano derecha
Fragmento (C*), R ^a =H, Rz [*] =categoría (i) o (ii)	La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (E2*).	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (C*), R ^a =H, Rz [*] =categoría (i) o (ii)	La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (E3).	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (C*), R ^a =H, Rz [*] =categoría (i) o (ii)	La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (E4).	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (C*), R ^a =H, Rz [*] =categoría (i) o (ii)	La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (F*).	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (C*), R ^a =H, Rz [*] =categoría (iii)	alquilo C ₁ -C ₄ o alquilo C ₁ -C ₄ sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (C*), R ^a =H, Rz [*] =categoría (i) o (ii)	H, alquilo C ₁ -C ₄ o alquilo C ₁ -C ₄ sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido

(continuación)

Anillo a mano izquierda	R^3	Anillo a mano derecha
Fragmento (C*), $R^a=H$, $Rz^*=$ categoría (i) o (ii)	La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (D1*)	$n = 1, 2, 3, \text{ o } 4$. $R^4 =$ seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (C*), $R^a=H$, $Rz^*=$ categoría (i) o (ii)	La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (D2*)	$n = 1, 2, 3, \text{ o } 4$. $R^4 =$ seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (C*), $R^a=H$, $Rz^*=$ categoría (i) o (ii)	La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (E1*).	$n = 1, 2, 3, \text{ o } 4$. $R^4 =$ seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (C*), $R^a=H$, $Rz^*=$ categoría (i) o (ii)	La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (E2*).	$n = 1, 2, 3, \text{ o } 4$. $R^4 =$ seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (C*), $R^a=H$, $Rz^*=$ categoría (i) o (ii)	La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (E3).	$n = 1, 2, 3, \text{ o } 4$. $R^4 =$ seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (C*), $R^a=H$, $Rz^*=$ categoría (i) o (ii)	La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (E4).	$n = 1, 2, 3, \text{ o } 4$. $R^4 =$ seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido

ES 2 432 646 T3

(continuación)

Anillo a mano izquierda	R ³	Anillo a mano derecha
Fragmento (C*), R ^a =H, Rz*=categoría (i) o (ii)	La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (F*).	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxil, metilo, metoxil, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (C*), R ^a =H, Rz*=categoría (iii)	alquilo C ₁ -C ₄ o alquilo C ₁ -C ₄ substituted by un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxil, metilo, metoxil, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (D1*)	alquilo C ₁ -C ₄ o alquilo C ₁ -C ₄ sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxil, metilo, metoxil, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (D2*)	alquilo C ₁ -C ₄ o alquilo C ₁ -C ₄ sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxil, metilo, metoxil, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (E1*)	alquilo C ₁ -C ₄ o alquilo C ₁ -C ₄ sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxil, metilo, metoxil, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (E2*)	alquilo C ₁ -C ₄ o alquilo C ₁ -C ₄ sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxil, metilo, metoxil, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (E3)	alquilo C ₁ -C ₄ o alquilo C ₁ -C ₄ sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxil, metilo, metoxil, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (E4)	alquilo C ₁ -C ₄ o alquilo C ₁ -C ₄ sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxil, metilo, metoxil, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido

(continuación)

Anillo a mano izquierda	R ³	Anillo a mano derecha
Fragmento (F*)	alquilo C ₁ -C ₄ o alquilo C ₁ -C ₄ sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxil, metilo, metoxil, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (C*); R _a typically = H, R _z *=categoría (iii)	H	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxil, metilo, metoxil, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (D1*); R _a typically = H,	H	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxil, metilo, metoxil, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (D2*); R ^a normalmente = H,	H	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxil, metilo, metoxil, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (E1*); R ^a normalmente = H,	H	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxil, metilo, metoxil, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (E2*); R ^a normalmente = H,	H	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxil, metilo, metoxil, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido
Fragmento (F*)	H	n = 1, 2, 3, o 4. R ⁴ = seleccionado de Cl, F, hidroxil, metilo, metoxil, trifluorometilo, y alquilo sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido

ES 2 432 646 T3

(continuación)

Anillo a mano izquierda	R^3	Anillo a mano derecha
Fragmento (A*)	H, alquilo C ₁ -C ₄ o alquilo C ₁ -C ₄ sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R ⁴ es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (B*)	H, alquilo C ₁ -C ₄ o alquilo C ₁ -C ₄ sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R ⁴ es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (C*)	H, alquilo C ₁ -C ₄ o alquilo C ₁ -C ₄ sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R ⁴ es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (C*), Rz*=categoría (i) o (ii)	R ^a =H, H, alquilo C ₁ -C ₄ o alquilo C ₁ -C ₄ sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R ⁴ es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (C*), Rz*=categoría (i) o (ii)	R ^a =H, La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (D1*)	R ⁴ es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (C*), Rz*=categoría (i) o (ii)	R ^a =H, La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (D2*)	R ⁴ es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (C*), Rz*=categoría (i) o (ii)	R ^a =H, La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (E1*).	R ⁴ es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (C*), Rz*=categoría (i) o (ii)	R ^a =H, La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (E2*).	R ⁴ es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (C*), Rz*=categoría (i) o (ii)	R ^a =H, La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (E3).	R ⁴ es el Fragmento (L), (M) o (N).

ES 2 432 646 T3

(continuación)

Anillo a mano izquierda	R^3	Anillo a mano derecha
Fragmento (C*), $R^a=H$, $Rz^*=$ categoría (i) o (ii)	La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (E4).	R^4 es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (C*), $R^a=H$, $Rz^*=$ categoría (i) o (ii)	La unidad estructural de la categoría (iii), que tiene por ejemplo una estructura que corresponde a la estructura de la categoría (iii) del Fragmento (F*).	R^4 es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (C*), $R^a=H$, $Rz^*=$ categoría (iii)	alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R^4 es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (D1*)	alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R^4 es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (D2*)	alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R^4 es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (E1*)	alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R^4 es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (E2*)	alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R^4 es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (E3)	alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R^4 es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (E4)	alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R^4 es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (F*)	alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 sustituido por un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido	R^4 es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (C*), R^a normalmente = H, $Rz^*=$ categoría (iii)	H	R^4 es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (D1*); R^a normalmente = H,	H	R^4 es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (D2*); R^a normalmente = H,	H	R^4 es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (E1*); R^a normalmente = H,	H	R^4 es el Fragmento (L), (M) o (N).

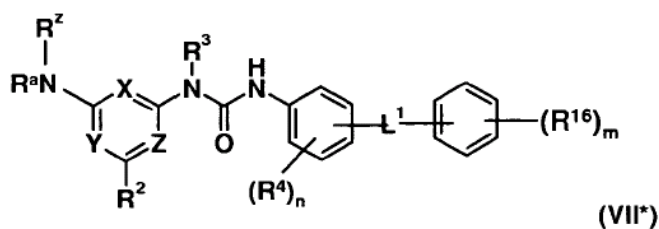
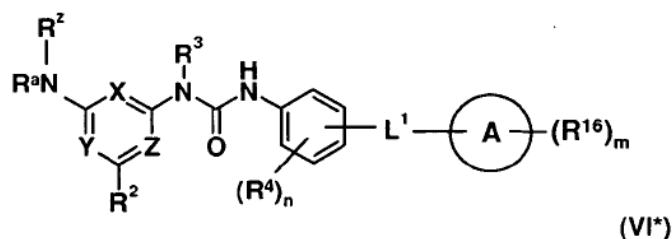
(continuación)

Anillo a mano izquierda	R ³	Anillo a mano derecha
Fragmento (E2*); R ^a normalmente = H,	H	R ⁴ es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (E3); R ^a normalmente = H,	H	R ⁴ es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (E4); R ^a normalmente = H,	H	R ⁴ es el Fragmento (L), (M) o (N).
Fragmento (F*)	H	R ⁴ es el Fragmento (L), (M) o (N).

Cuando R³ es un anillo opcionalmente sustituido, los sustituyentes son como se describió previamente, por ejemplo metilo, etilo, metoxi, trifluorometilo, amino o hidroxilo.

- 5 Cuando sea apropiado, cada fila de la tabla anterior proporciona apoyo para una reivindicación de patente individual, presentada por sí misma o con una o más de otras reivindicaciones, cada una corresponde a una fila respectiva de la tabla. El texto anterior proporciona apoyo para las reivindicaciones dependientes en dichas reivindicaciones al describir las sub-classes de las características respectivas o combinaciones de características de cada fila. Para cada fila en la Tabla, se puede escribir una reivindicación o reivindicaciones de patente para proteger individualmente una sub-clase o sub-classes de la materia objeto representada por la fila.
- 10

Se entenderá de lo anterior que un sub-conjunto de los compuestos de la Fórmula (I*) son de las siguientes Fórmulas (VI*) y (VII*):



- 15 En las Fórmulas (VI*) y (VII*), es frecuentemente el caso que dos de X, Y y Z son N y que R³ y R² son H, por ejemplo en muchos compuestos X es CH, Y y Z son N y R² es H. Alternativamente, todos de X, Y y Z son N y R² es H. El anillo A es normalmente fenilo o un análogo completamente o parcialmente hidrogenado del mismo. Alternativamente puede ser un heterociclo, normalmente de seis miembros, por ejemplo piridina o pirimidina. El entero m puede ser 0, 1 o 2, por ejemplo 1. En algunos casos existen una o más unidades estructurales R^b que son F o Cl, como se describió previamente, por ejemplo solo las unidades estructurales R^b puede ser una o dos unidades
- 20 estructurales seleccionadas de F y Cl.

De acuerdo a lo anterior, las Fórmulas (VI*) y (VII*) abarcan las siguientes sub-classes, entre otras:

- 1) Uno de X, Y y Z son N, R¹⁵ y R² son H, el anillo A es fenilo o un análogo completamente o parcialmente hidrogenado del mismo, m es 0, 1 o 2, por ejemplo 1;

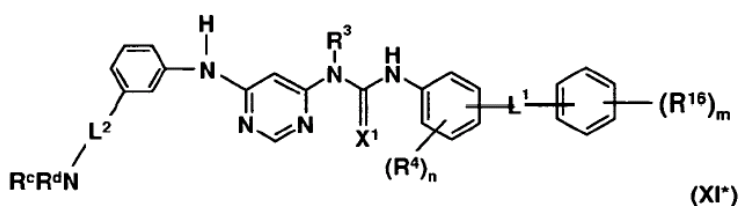
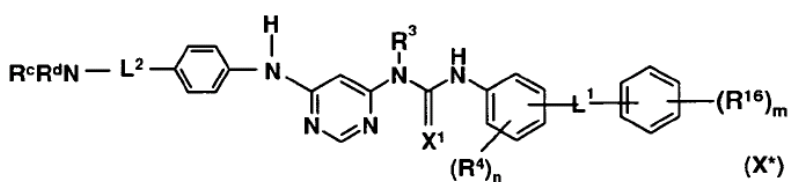
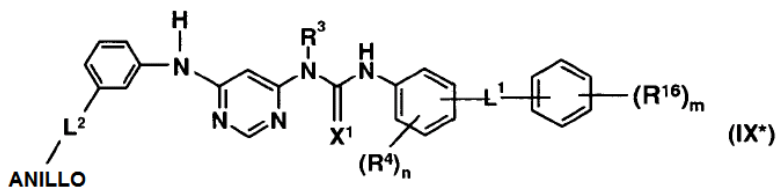
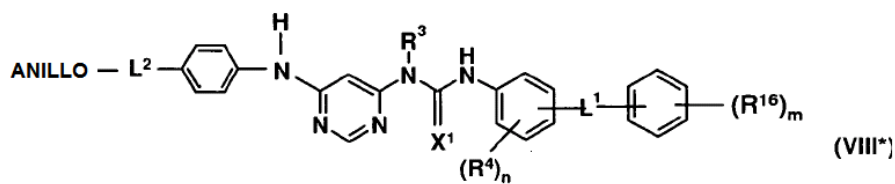
- 2) Uno de X, Y y Z son N, R¹⁵ y R² son H, el anillo A es un heterociclo, normalmente de seis miembros, por ejemplo piridina o pirimidina, m es 0, 1 o 2, por ejemplo 1;
- 3) Dos de X, Y y Z son N, R¹⁵ y R² son H, el anillo A es fenilo o un análogo completamente o parcialmente hidrogenado del mismo, m es 0, 1 o 2, por ejemplo 1;
- 5 4) Dos de X, Y y Z son N, R¹⁵ y R² son H, el anillo A es un heterociclo, normalmente de seis miembros, por ejemplo piridina o pirimidina, m es 0, 1 o 2, por ejemplo 1;
- 5) Todos de X, Y y Z son N, R² es H, el anillo A es fenilo o un análogo completamente o parcialmente hidrogenado del mismo, m es 0, 1 o 2, por ejemplo 1;
- 10 6) Todos de X, Y y Z son N, R² es H, el anillo A es un heterociclo, normalmente de seis miembros, por ejemplo piridina o pirimidina, m es 0, 1 o 2, por ejemplo 1;
- 7) X es CH, Y y Z son N, R² es H, el anillo A es fenilo o un análogo completamente o parcialmente hidrogenado del mismo, m es 0, 1 o 2, por ejemplo 1;
- 8) X es CH, Y y Z son N, R² es H, el anillo A es un heterociclo, normalmente de seis miembros, por ejemplo piridina o pirimidina, m es 0, 1 o 2, por ejemplo 1.
- 15 En algunos casos de las sub-clases 1), 2), 3) 4), 5) y 6) existen una o más unidades estructurales R^b que son F o Cl, como se describió previamente, por ejemplo solo las unidades estructurales R^b pueden ser una o dos unidades estructurales seleccionadas de F y Cl.

Más comúnmente, el anillo A se sustituye por una o dos unidades estructurales R^b (y normalmente una única unidad estructural R^b) que comprende -L²-ANILLO* o -L²-NR^cR^d, y opcionalmente otros sustituyentes (por ejemplo numeración 1, 2 o 3) seleccionados de por ejemplo halógeno; hidroxil; hidroxil protegido por ejemplo trialkilsililhidroxil; amino; amidino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; C(O)H u otro acilo inferior; aciloxil inferior; carboxil; sulfo; sulfamoilo; carbamoilo; ciano; azo; nitro; cuyos sustituyentes a su vez se sustituyen opcionalmente en por lo menos un heteroátomo por uno o, cuando sea posible, más grupos alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄. Los sustituyentes adicionales particulares en el anillo A son Halógeno, alquilo inferior (por ejemplo metilo), alcoxi inferior (por ejemplo metoxil), hidroxil, amino o trifluorometilo.

20

25

También se mencionan por lo tanto los compuestos de las siguientes Fórmulas (VIII*), (IX*), (X*) y (XI*):



en donde

5 $L^2NR^cR^d$ es en particular -Pip, -Morf, -OCH₂Pip, -OCH₂Morf, -OCH₂CH₂Pip, -OCH₂CH₂Morf, -OCH₂CH₂CH₂Pip, -OCH₂CH₂CH₂Morf, -CH₂Pip, -CH₂Morf, -CH₂CH₂Pip, -CH₂CH₂Morf, -CH₂CH₂CH₂Pip, y -CH₂CH₂CH₂Morf, o es -C(O)Pip o -C(O)Morf (o por supuesto estos heterociclos se reemplazan por otros descritos aquí, o en otras realizaciones R^c y R^d forman una estructura no cíclica como se describió previamente);

10 $L^2ANILLO^*$ es en particular -ANILLO*, -OCH₂ANILLO*, -OCH₂CH₂ANILLO*, -OCH₂CH₂CH₂ANILLO*, -CH₂ANILLO*, -CH₂CH₂ANILLO*, -CH₂CH₂CH₂ANILLO*, o is -C(O)ANILLO*, en donde ANILLO* es en particular pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolino, o puede ser otra unidad estructural de ANILLO* descrita aquí;

10 R³ es como se describió previamente y es particularmente pero no necesariamente H;

R⁴ es como se describió previamente y es particularmente pero no necesariamente seleccionado de Cl, F, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo;

L¹ es en particular -NR^aCO- y -CONR^a-;

15 R¹⁶ es como se describió previamente pero es particular alquilo sustituido, en donde los sustituyentes son el particular flúor y piperizina,

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5, por ejemplo es 1 o 2;

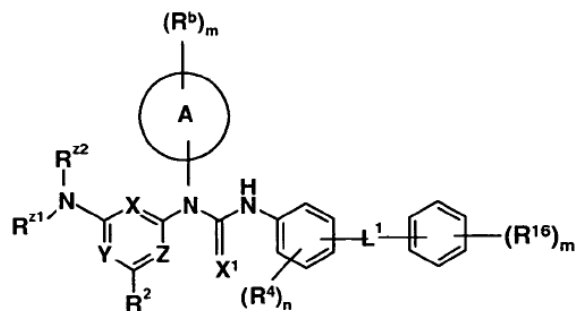
n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5, por ejemplo es 1, 2, 3, o 4.

20 En las realizaciones, ANILLO* o un heterociclo formado por $L^2NR^cR^d$ se sustituye por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, por ejemplo 1 o 2 sustituyentes, seleccionado de alquilo, alcoxi, alcanilo, alcaniloalcoxi, haloalquilo, amino, mono- o di-alquilamino, ciano, halógeno, hidroxilo o hidroxilo protegido, en donde alquilo o la parte alquilo de alcoxi y alcaniloalcoxi

tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono; los sustituyentes de ejemplo en este caso son metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, trifluorometilo, ciano, F, Cl y OH. La piperazina o piperadina sustituida por N-alquilo son de ejemplo, como son las unidades estructurales ANILLO* como una clase que se sustituye por uno o dos sustituyentes o más, seleccionados de alquilo y haloalquilo (por ejemplo trifluorometilo). Como una alternativa para sustitución, no puede haber sustitución.

5

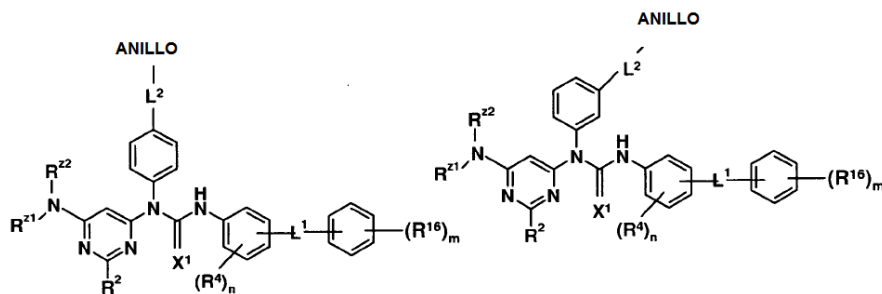
Otra descripción comprende los compuestos de la Fórmula (XXI*):



(XXI*)

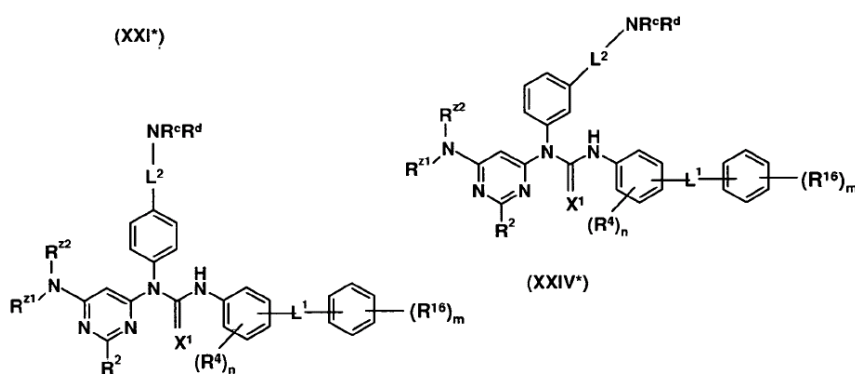
en donde R_z^{*1} y R_z^{*2} se seleccionan de hidrógeno y cadena recta o ramificada alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo o etilo. En las realizaciones, uno de R_z^{*1} y R_z^{*2} es hidrógeno y más particularmente ambos son Hidrógeno. Es frecuentemente el caso que X es CH, Y y Z son N y R² es H. Las clases de compuestos particulares son de las Fórmulas (XXI*), (XXII*), (XXIII*) y (XXIV*):

10



(XXI*)

(XXII*)



(XXIII*)

(XXIV*)

en donde R_z^{*1} y R_z^{*2} se seleccionan de hidrógeno y cadena recta o ramificada alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo o etilo, y L²NR^cR^d, L²ANILLO*, R³ y R⁴ son como se describe en relación con las Fórmulas (IV*)-(VII*).

15

La descripción incluye clases de compuestos que corresponden a las Fórmulas (IV*), (V*), (VI*), (VII*), (XXI*), (XXII*), (XXIII*) y (XXIV*) en las que el anillo pirimidina se reemplaza por un anillo triazina.

Sustituyentes

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

"Sustituido", cuando se utiliza para una unidad estructural, significa que uno o más átomos de hidrógeno en la unidad estructural respectiva, especialmente hasta 5, más especialmente 1, 2 o 3 de los átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente uno del otro por el número correspondiente de sustituyentes que preferiblemente se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo o propilo, halo-alquilo inferior, por ejemplo trifluorometilo, arilo C₆-C₁₆, especialmente fenil piridina.

15 Arilo C₆-C₁₆ no se sustituye o se sustituye por uno o más, especialmente 1, 2 o 3 unidades estructurales seleccionadas de, por ejemplo, alquilo inferior, halógeno, carboxi, alcoxi carbonilo inferior, hidroxilo, hidroxilo esterificado o eterificado, alcoxi inferior, fenil-alcoxi inferior, alcanaoilo inferior, alcanaoilo inferior, amino, amino mono- o di-sustituido, halo, halo-alquilo inferior, por ejemplo trifluorometilo, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, N,N- carbamoilo disustituido o N-mono sustituido, N- alquilcarbamoilo inferior, N-(hidroxilo- alquilo inferior)-carbamoilo, tal como N-(2-hidroxietil)-carbamoilo, ciano, ciano-alquilo inferior y nitro;

20 Los sustituyentes también incluyen hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, especialmente ciclopropilo o ciclohexilo, hidroxilo-cicloalquilo C₃-C₈, tal como hidroxilo-ciclohexilo, heterociclilo con 5 o 6 átomos del anillo y 1 a 3 heteroátomos del anillo seleccionados de O, N y S, especialmente piperidinilo, especialmente piperidin- 1- ilo, piperazinilo, especialmente piperazin- 1- ilo, morfolinilo, especialmente morfolin- 1- ilo, hidroxilo, alcoxi inferior, por ejemplo metoxi, halo-alcoxi inferior, especialmente 2,2,2-trifluoroetoxi, fenilalcoxi inferior, amino-alcoxi inferior, tal como 2-eminoetoxi; alcanaoilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, tal como hidroximetilo o 2-hidroxietilo, amino, amino mono- o di-sustituido, carbamoilo-alcoxi inferior, N- alquilcarbamoilo inferior -alcoxi inferior o N,N-di- alquilcarbamoilo inferior-alcoxi inferior, amidino, ureido, mercapto, N-hidroxilo-amidino, guanidino, amidino-alquilo inferior, tal como 2-amidinoetilo, N-hidroxiamidino-alquilo inferior, tal como N-hidroxilo-amidino-metilo o -2-etilo, halógeno, por ejemplo fluoro, cloro, bromo o iodo, carboxi, carboxi esterificado, alcoxi carbonilo inferior, fenilo-, naftilo- o fluorenilo- alcoxi carbonilo inferior, tal como benciloxicarbonilo, benzoilo inferior, alcanaoilo, sulfo, alcanosulfonilo inferior, por ejemplo metanosulfonilo (CH₃-S(O)₂-), alquiltio inferior, feniltio, fenil- alquiltio inferior, alquilfeniltio inferior, alquilsulfonilo inferior, fenilsulfonilo, fenil- alquilsulfonilo inferior, alquilfenilsulfonilo inferior, halógeno- alquilmercapto inferior, halógeno- alquilsulfonilo inferior, tal como especialmente trifluorometanosulfonilo, dihidroxibora (-B(OH)₂), fosfona (-P(=O)(OH)₂), hidroxilo-fosforil alcoxi inferior o di-fosforil alcoxi inferior, carbamoilo, mono- o di- alquilcarbamoilo inferior, mono- o di-(hidroxilo- alquilo inferior)-carbamoilo, sulfamoilo, mono- o di- alquilaminosulfonilo inferior, nitro, ciano-alquilo inferior, tal como cianometilo, y ciano, alquenilo inferior, alquinilo inferior.

35 No hace falta decir que los sustituyentes están solo en las posiciones en donde son químicamente posibles, el experto en la técnica es capaz de decidir (experimentalmente o teóricamente) sin esfuerzo inapropiado con sustituciones que son posibles y que lo son. Por ejemplo, los grupos amino o hidroxilo con hidrógeno libre pueden ser inestables si se unen a los átomos de carbono con enlaces insaturados (por ejemplo olefínicos). Adicionalmente, por supuesto se entenderá que los sustituyentes como se mencionó anteriormente por sí mismos pueden sustituir por cualquier sustituyente, sometido a la restricción mencionada anteriormente para sustituciones apropiadas como lo reconoce el experto.

Otras definiciones

Los términos generales utilizados aquí anteriormente y después tienen preferiblemente dentro del contexto de esta descripción los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa:

45 El prefijo "inferior" denota un radical que tiene hasta y que incluye un máximo de 7 átomos en la cadena, especialmente hasta y que incluye un máximo de 4 átomos en la cadena. Las clases de alquilo y alifático particulares comprenden 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los radicales en cuestión son lineales o ramificados con una única ramificación o múltiples ramificaciones.

50 Alquilo inferior es preferiblemente alquilo con y que incluye 1 hasta y que incluye 7 átomos de carbono, preferiblemente 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, y es lineal o ramificado; por ejemplo, alquilo inferior es butilo, tal como n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tertbutilo, propilo, tal como n-propilo o isopropilo, etilo o metilo. El alquilo inferior de ejemplo es metilo, propilo o tert-butilo.

Cuando se utiliza la forma plural para compuestos, sales, y similares, esto significa también un compuesto único, sal, o similares.

Pueden estar presentes cualesquier átomos de carbono asimétricos en la configuración (R)-, (S)- o (R, S), preferiblemente en la configuración (R)- o (S). Los radicales que tienen cualquier insaturación se presentan en la forma cis-, trans- o (cis, trans). Los compuestos así pueden estar presentes como mezclas de isómeros o como isómeros puros, preferiblemente como enantiómeros-diestereómeros puros.

5 La invención también se relaciona con posibles tautómeros de los compuestos descritos.

En vista de la relación cercana entre las heteroaril aril ureas en forma libre y en la forma de sus sales, que incluyen aquellas sales que se pueden utilizar como intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, tautómeros o mezclas tautoméricas y sus sales, cualquier referencia aquí anteriormente o adelante a estos compuestos, se entiende que se refiere también a los tautómeros de estos compuestos, o sales de cualquiera de estos, cuando sea apropiado y conveniente y si no se menciona de otra forma.

Los tautómeros, por ejemplo, pueden estar presentes en casos en donde amino o hidroxilo, cada uno con por lo menos un hidrógeno unido, se unen a los átomos de carbono que se unen a los átomos adyacentes mediante enlaces dobles (por ejemplo tautomerismo ceto-enol o imina-enamina).

15 Cuando se menciona "un compuesto ..., un tautómero del mismo; o una sal del mismo" o similares, esto significa "un compuesto ..., un tautómero del mismo, o una sal del compuesto o el tautómero".

Acilo significa un radical orgánico que corresponde al residuo de, por ejemplo, un ácido orgánico del que se ha retirado el grupo hidroxilo, es decir, un radical que tiene la fórmula R-C(O)-, en donde R puede ser en particular alifático o alifático sustituido, o por ejemplo puede ser un anillo mono o bicíclico sustituido o no sustituido. Sin embargo, R se puede seleccionar de alquilo inferior C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, grupo bencilo o fenetilo, entre otros. El acilo de ejemplo es alquil-carbonilo. Ejemplos de grupos acilo, incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, propionilo y butirilo. El acilo inferior es por ejemplo formilo o alquilcarbonilo inferior, en particular acetilo.

Alifático puede tener hasta 20, por ejemplo hasta 12, átomos de carbono y es lineal o ramificado una o más veces; se prefiere alifático inferior, especialmente alifático C₁-C₄. Las unidades estructurales alifáticas pueden ser alquilo, alquenilo o alquinilo; alquenilo y alquinilo pueden contener uno o más, por ejemplo uno o dos, enlaces carbono-carbono insaturados.

Alquilo puede tener hasta 20, por ejemplo hasta 12, átomos de carbono y es lineal o ramificado una o más veces; se prefiere alquilo inferior, especialmente alquilo C₁-C₄, en particular metilo, etilo o i-propilo o t-butilo. En donde alquilo se puede sustituir mediante uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de aquellos mencionados anteriormente bajo el título "Sustituyentes". No sustituir alquilo, preferiblemente alquilo inferior, se prefiere especialmente. El término alquilo también abarca cicloalquilo como se define adicionalmente adelante:

Alquilo se puede interrumpir opcionalmente por uno o más heteroátomos en la cadena, por ejemplo -O-, formando así, por ejemplo, en enlace éter.

Cicloalquilo es preferiblemente cicloalquilo C₃-C₁₀, especialmente ciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, cicloalquilo no se sustituye o se sustituye por uno o más, especialmente 1, 2 o 3, sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de los sustituyentes definidos anteriormente bajo el título "Sustituyentes".

Alquenilo puede tener uno o más enlaces dobles y preferiblemente tiene 2 a 20, más preferiblemente hasta 12, átomos de carbono; es lineal o ramificado una o más veces (en la medida que sea posible en vista del número de átomos de carbono). Se prefiere alquenilo C₂-C₇, especialmente alquenilo C₃ o C₄, tal como alilo o crotilo. Alqueno no se puede sustituir o no sustituir, especialmente por uno o más, más especialmente hasta tres, de los sustituyentes mencionados anteriormente bajo el título "Sustituyentes". Sustituyentes tal como amino o hidroxilo (con hidrógeno disociable libre) preferiblemente no se unen a los átomos de carbono que participan en un enlace doble, y también otros sustituyentes que nos son suficientemente estables se excluyen preferiblemente. Se prefiere no sustituir alquenilo, en particular alquenilo C₂-C₇.

Alquinilo es preferiblemente una unidad estructural con uno o más enlaces triples y preferiblemente tiene 2 a 20, más preferiblemente hasta 12, átomos de carbono; es lineal o ramificado uno o más veces (mientras que sea posible en vista del número de átomos de carbono). Se prefiere alquinilo C₂-C₇, especialmente alquinilo C₃ o C₄, tal como etinilo o propin-2-ilo. Alquinilo no se puede sustituir o sustituir, especialmente por uno o más, más especialmente hasta tres, de los sustituyentes mencionados anteriormente bajo el título "Sustituyentes". Sustituyentes tal como amino o hidroxilo (con hidrógeno disociable libre) preferiblemente no se unen a los átomos de carbono que participan en un enlace triple, y también otros sustituyentes que no son suficientemente estables se excluyen preferiblemente. Se prefiere no sustituir alquinilo, en particular alquinilo C₂-C₇.

Un grupo arilo es un radical aromático y puede ser heterocíclico o carbocíclico. Preferiblemente, arilo es carbocíclico y se une a la molécula por medio de un enlace ubicado en un átomo de carbono de anillo aromático del radical (o se une opcionalmente por medio de un grupo de ligado, tal como -O- o -CH₂-). Preferiblemente arilo tiene un sistema de anillo de no más de 16 átomos de carbono y es preferiblemente mono- bi- o tricíclico y se puede sustituir completamente o parcialmente, por ejemplo se sustituye mediante por lo menos dos sustituyentes. Preferiblemente, arilo se selecciona de fenilo, naftilo, indenilo, azuleno y antrilo, y es preferiblemente en cada caso no sustituir o alquilo inferior, especialmente metilo, etilo o n-propilo, halo (especialmente fluoro, cloro, bromo o iodo), halo-alquilo inferior (especialmente trifluorometilo), hidroxilo, alcoxi inferior (especialmente metoxi), halo-alcoxi inferior (especialmente 2,2,2-trifluoroetoxi), amino-alcoxi inferior (especialmente 2-amino-etoxi), alquilo inferior (especialmente metilo o etil) carbamoilo, N-(hidroxiinferior alquil)-carbamoilo (especialmente N-(2-hidroxi-etil)-carbamoilo) y/o sulfamoil- arilo sustituido, especialmente un fenilo no sustituido o de forma correspondiente sustituido. También, los grupos heterocíclicos se pueden mencionar aquí, como se define adelante.

Cualquier grupo carbocíclico especialmente comprende 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono del anillo y puede ser aromático (arilo) o no aromático. En donde el carbociclo no es aromático, puede ser saturado o no saturado. Especialmente los carbociclos preferidos son fenilo, ciclohexilo y ciclopentilo.

Heterocíclico (o grupo heterocíclico) es preferiblemente un radical heterocíclico que es insaturado, saturado o parcialmente saturado y es preferiblemente un monocíclico o en un aspecto más amplio de la invención anillo bicíclico o tricíclico; tiene 3 a 24, más preferiblemente 4 a 16 átomos del anillo. Los heterociclos pueden contener uno o más, preferiblemente uno a cuatro, especialmente uno o dos heteroátomos que forman el anillo seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo preferiblemente tiene 4 a 12, especialmente 5 a 7 átomos del anillo. Los heterociclos no se pueden sustituir o sustituir por uno o más, especialmente 1 a 3, sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de los sustituyentes definidos anteriormente bajo el título "Sustituyentes". El heterociclo especialmente es un radical seleccionado del grupo que consiste de oxirano, azirino, 1,2-oxatolano, imidazolilo, tiano, furilo, tetrahydrofurilo, pirano, tiopirano, tiantreno, isobenzofuranilo, benzofuranilo, cromo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, pirrolidino, imidazolilo, imidazolidino, benzimidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirazolidino, piraniolo, tiazolilo, isotiazolilo, ditiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidino, piperidilo, especialmente piperidino-1-ilo, piperazinilo, especialmente piperazino-1-ilo, piridazinilo, morfolino, especialmente morfolino, tiomorfolino, especialmente tiomorfolino, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, benzimidazolilo, cumarilo, indazolilo, triazolilo, tetrazolilo, purinilo, 4H-quinolizino, isoquinolilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, decahydroquinolilo, octahydroisoquinolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, pftalazino, naftiridino, quinoxalilo, quinazolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridino, carbazolilo, β-carbolino, fenantridino, acridino, perimidino, fenantrolino, furazano, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, cromo, isocromano y cromo, cada uno de estos radicales no se sustituyen o se sustituyen por uno a dos radicales seleccionados del grupo que consiste de alquilo inferior, especialmente metilo o tert-butilo, alcoxi inferior, especialmente metoxi, y halo, especialmente bromo o cloro. Se prefiere no sustituir heterociclo, especialmente piperidilo, piperazinilo, tiomorfolino o morfolino.

Cualquier grupo heterocíclico especialmente comprende cinco o seis átomos en la cadena de los que por lo menos uno es un heteroátomo seleccionado de N, O u S. Especialmente los heterociclos preferidos son piridina, pirrolidina, piperidina y morfolino.

El amino mono o disustituido puede ser un grupo amino que se sustituye por uno o más de los sustituyentes como se menciona bajo el encabezado "Sustituyentes" y puede formar un grupo amina secundario o terciario y/o es especialmente un amino y que tiene la fórmula NR^k₂, NR^kOH, NR^kCOR^k (por ejemplo NHCO-alquilo), NR^kCOOR^k (por ejemplo NR^kCOO-alquilo), NR^kC(NR^k)H (por ejemplo NHC(NH)H), NR^kC(NR^k)NR^kOH (por ejemplo NHC(NH)NHOH), NR^kC(NR^k)NR^kCN, (por ejemplo NHC(NH)NHCN), NR^kC(NR^k)NR^k-COR^k, (por ejemplo NHC(NH)NHCOR^k), NR^kC(NR^k)NR^kR², (por ejemplo NHC(NH)NHR^k), N(COOR^k)C(NH₂)=NCOOR^k, (por ejemplo N(COOR^k)C(NH₂)=NCOOR^k), en donde cada R^k se selecciona independientemente de los sustituyentes como se enumera bajo el encabezado "Sustituyentes" y se puede seleccionar especialmente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, alquilo inferior, tal como metilo; hidroxilo-alquilo inferior, tal como 2-hidroxi-etilo; halo-alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, tal como metoxi etilo; alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heterociclo, alcanilo inferior, tal como acetilo; benzoilo; benzoilo sustituido, fenilo, fenil-alquilo inferior, tal como bencilo o 2-feniletilo. Cualquier grupo R^k se puede sustituir mediante los sustituyentes como se define bajo el encabezado "Sustituyentes" y los sustituyentes se pueden seleccionar de, preferiblemente uno o dos de, nitro, amino, halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcoxi carbonilo inferior, inferior alcanilo, y carbamoilo; y fenil-alcoxicarbonilo inferior.

Como tal, los grupos amino sustituidos de ejemplo son N- alquilamino inferior, tal como N-metilamino, N,N-di-alquilamino inferior, N- alquilaminoamino inferior -alquilo inferior, tal como aminometilo o 2-aminoetilo, hidroxilo-alquilamino inferior, tal como 2-hidroxi-etilamino o 2-hidroxi-propilo, alcoxi inferior-alquilo inferior, tal como metoxi etilo, fenil- alquilamino inferior, tal como bencilamino, N,N-di- alquilamino inferior, N -fenil- alquilo inferior -N- alquilamino inferior, N,N-di- alquilfenilamino inferior, alcanoilamino inferior, tal como acetilamino, benzoilamino, fenil-alcoxi carbonilamino inferior, carbamoilo o aminocarbonilamino, amino- alquilo inferior -oxifenil-amino, sulfamoilfenilamino,

[N-(hidroxi-inferior alquil)-carbamoil] -fenilamino. Un ejemplo de un amino sustituido es un amino que se sustituye por un 4 - ciclohexilo sustituido, por ejemplo ciclohexan- 4 - ol.

El amino disustituido también puede ser alquileo inferior -amino, por ejemplo pirrolidino, 2-oxopirrolidino o piperidino; oxaalquileo inferior -amino, por ejemplo morfolino, o azaalquileo inferior -amino, por ejemplo piperazino o N- piperazino sustituido, tal como N-metilpiperazina, N-metoxicarbonilpiperazino, N,N- carbamoilo disustituido o N-mono sustituido, N- alquilcarbamoilo inferior o N-(hidroxi-inferior alquil)-carbamoilo, tal como N-(2-hidroxi-etil)-carbamoilo. También se contempla que un alcanaoilamino se extiende a un carbamato, tal como metil éster de ácido carbámico.

Halógeno (halo) es especialmente flúor, cloro, bromo, o yodo, especialmente flúor, cloro, o bromo más especialmente cloro o flúor.

Hidroxi eterificado es especialmente alquiloxi C₈-C₂₀, tal como n-deciloxi, alcoxi inferior (preferido), tal como metoxi, etoxi, isopropiloxi, o tert-butiloxi, fenil-alcoxi inferior, tal como benciloxi, feniloxi, halógeno-alcoxi inferior, tal como trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, o alcoxi inferior que se sustituye por heteroarilo mono- o bicíclico que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, preferiblemente alcoxi inferior que se sustituye por imidazolilo, tal como 1 H-imidazol- 1- il, pirrolilo, benzimidazolilo, tal como 1-benzimidazolilo, piridilo, especialmente 2-, 3- o 4 - piridilo, pirimidinilo, especialmente 2 -pirimidinilo, pirazinilo, isoquinolinilo, especialmente 3-isoquinolinilo, quinolinilo, indolilo o tiazolilo.

El hidroxilo esterificado es especialmente alcanaoilo inferior, benzoiloxi, alcoxi carbonilo inferior, tal como tert-butoxicarbonilo, o fenil-alcoxi carbonilo inferior, tal como benciloxicarbonilo.

Carboxi esterificado es especialmente alcoxycarbonilo inferior, tal como tert-butoxicarbonilo, isopropoxycarbonilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, fenil-alcoxycarbonilo inferior, o feniloxicarbonilo.

Alcanoilo es alquilcarbonilo, especialmente alcanilo inferior, por ejemplo acetilo. La parte alquilo del grupo alcanilo se puede sustituir para formar una unidad estructural R¹⁰.

N-Mono- o N,N- carbamoilo sustituido especialmente se sustituye por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo inferior, fenil-alquilo inferior y hidroxi-alquilo inferior, o alquileo inferior, oxaalquileo inferior o aza- alquileo inferior opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno terminal.

Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) (o la fórmula de ejemplo de los mismos), especialmente si se forman de grupos formadores de sal.

Los grupos formadores de sal son grupos o radicales que tienen propiedades básicas o ácidas. Los compuestos que tienen por lo menos un grupo básico o por lo menos un radical básico, por ejemplo amino, un grupo amino secundario que no forma un enlace de péptido o un radical piridilo, puede formar sales de adición ácidas, por ejemplo con ácidos inorgánicos, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o un ácido fosfórico, o con ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos adecuados, por ejemplo ácidos mono- o di-carboxílicos alifáticos, tal como ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico o ácido oxálico, o aminoácidos tal como arginina o lisina, ácidos carbocíclicos aromáticos, tal como ácido benzoico, ácido 2-fenoxi-benzoico, ácido 2-acetoxi-benzoico, ácido salicílico, ácido 4 - aminosalicílico, ácidos carbocíclicos aromáticos-alifáticos, tal como ácido mandélico o cinnámico, ácidos carbocíclicos heteroaromáticos, tal como ácido nicotínico o ácido isonicotínico, ácidos sulfónicos alifáticos, tal como metano-, etano- o ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, o ácidos sulfónicos aromáticos, por ejemplo benceno-, p-tolueno- o ácido naftaleno-2-sulfónico. Cuando están presentes varios grupos básicos se pueden formar sales de adición mono- o poli-ácidas.

Los compuestos que tienen grupos ácidos, un grupo carboxi o un grupo hidroxilo fenólico, pueden formar sales de metal o amonio, tal como sales de metal alcalino o sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio con amoniaco o aminas orgánicas adecuadas, tal como monoaminas terciarias, por ejemplo trietilamina o tri-(2-hidroxi-etil-amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo N-etil-piperidina o N,N'-dimetilpiperazina. Son posibles mezclas de sales.

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

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

- Dichas sales se forman, por ejemplo, como sales de adición ácida, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, de compuestos de la Fórmula (I) (o una fórmula de ejemplo de los mismos) con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4 -aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinnámico, ácido metano- o etano-sulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2-, 3- o 4 - metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilosulfámico, ácido N -metil-, ácido N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tal como ácido ascórbico.
- En la presencia de radicales cargados negativamente, tal como carboxi o sulfo, también se pueden formar sales con bases, por ejemplo sales de metal o amonio, tal como sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio con amoniaco o aminas orgánicas adecuadas, tal como monoaminas terciarias, por ejemplo trietilamina o tri(2-hidroxietil)amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo N-etil-piperidina o N,N'- dimetilpiperazina.
- Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, un compuesto de la Fórmula (I) (o una fórmula de ejemplo de los mismos) también puede formar sales internas.

Para propósitos de aislamiento o purificación también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (en donde es aplicable en la forma de preparaciones farmacéuticas), y por lo tanto se prefieren estas.

En vista de la relación cercana entre los compuestos novedosos en forma libre y aquellos en la forma de sus sales, que incluyen aquellas sales que se pueden utilizar como intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos libres aquí anteriormente y adelante se entiende que también se denomina a las sales correspondientes, según sea apropiado o conveniente.

- Los compuestos de la Fórmula (I) (o las Fórmulas de ejemplo de los mismos) y óxidos N de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas, como se describió aquí anteriormente y adelante.

Biología

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

- Prueba para actividad contra Bcr-Abl:

La estirpe celular progenitora mielóide de murino 32Dcl3 transfectada con el vector de expresión p210 Bcr-Abl pGDp210Bcr/Abl (32D-bcr/abl) se obtiene de J. Griffin (Dana Faber Cancer Institute, Boston, MA, USA). La célula expresa la proteína de fusión Bcr-Abl con una quinasa abl constitutivamente activa y factor de crecimiento proliferado independiente. Las células se expanden en RPMI 1640 (AMIMED), 10 % de suero de becerro fetal, 2 mM glutamina (Gibco) ("medio completo"), y se prepara una solución de trabajo al congelar alícuotas de 2×10^6 células por matraz en medio de congelamiento (95 % de FCS, 5 % de DMSO (SIGMA)). Después de descongelar, las células se utilizan durante máximo 10 -12 pasajes para los experimentos. El dominio de anticuerpo antiabl SH3 cat. # 06-466 de Upstate Biotechnology se utiliza para ELISA. Para la detección de fosforilación bcr-abl, se utiliza el anticuerpo anti-fosfotirosina Ab PY20, marcado con fosfatasa alcalina (PY10(AP)) de ZYMED (cat. # 03-7722). Como compuesto de comparación y referencia, se utiliza (N-{5-[4 - (4 - metil -piperazino-metil)benzoilamido]-2-metilfenil]-4 - (3-piridil)-2 -pirimidina-amina, en la forma del sal de metano sulfonato (monomesilato) (ST1571) (comercializado Gleevec® o Glivec®, Novartis). Una solución madre de 10 mM se prepara en DMSO y se almacena a -20 °C. Para los ensayos celulares, la solución madre se diluye en medio completo en dos etapas (1 : 100 y 1 : 10) para producir una concentración de partida de 10 mM seguido por preparación de diluciones seriales de tres veces en medio completo. No se encuentran problemas de solubilidad utilizando este procedimiento. Los compuestos de prueba se tratan de forma análoga. Para el ensayo, 200'000 células 32D-bcr/abl en 50 µl se siembran por pozo en placas de cultivo de tejido de fondo redondo de 96 pozos. Se agregan 50 µl por pozo de diluciones seriales de tres veces del compuesto de prueba a las células en triplicado. La concentración final del rango de compuesto de prueba por ejemplo de 5 mM abajo de 0.01 mM. Se utilizan células no tratadas como control. El compuesto se incuba junto con las células durante 90 min a 37 °C, 5 % de CO₂, seguido por centrifugación de las placas de cultivo de tejido a 1300

rpm (centrífuga Beckman GPR) y el retiro de los sobrenadantes mediante aspiración cuidadosa teniendo cuidado de no retirar ninguna de las células sedimentadas. Los gránulos celulares se lisan mediante la adición de 150 ml de regulador de lisis (50 mM Tris/HCl, pH 7.4, 150 mM cloruro de sodio, 5 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 % de NP-40 (detergente no iónico, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania), 2 mM orto-vanadato de sodio, 1 mM fenilmetil sulfoniilfluoruro, 50 mg/ml de aprotinina y 80 mg/ml de leupeptina) y se utiliza inmediatamente para ELISA o se almacena congelado a -20 °C hasta uso. El anticuerpo de dominio anti-abl SH3 se cubre a 200 ng en 50 ml de PBS por pozo para placas ELISA negras (placas negras Packard HTRF-96; 6005207) durante la noche a 4 °C. Después de lavado 3x con 200 ml/pozo de PBS que contiene 0.05 % de Tween 20 (PBST) y 0.5 % de TopBlock (Juro, Cat. # TB 232010), se bloquean los sitios de unión de proteína residual con 200 ml/pozo de PBST, 3 % de TopBlock durante 4 h hasta temperatura ambiente, seguido por incubación con 50 ml de lisados de células tratadas con el compuesto de prueba o no tratadas (20 mg de proteína total por pozo) durante 3-4 h a 4 °C. Después de lavado, se agrega 3 x 50 ml/pozo PY20(AP) (Zymed) diluido a 0.5 mg/ml en regulador de bloqueo y se incuba durante la noche (4° C). Para todas las etapas de incubación, las placas se cubren con sellantes de placa (Costar, cat. # 3095). Finalmente, las placas se lavan otras tres veces con regulador de lavado y una vez con agua desionizada antes de la adición de 90 ml/pozo del sustrato AP CPDStar RTU con Emerald II. Las placas ahora se sellan con Packard Top Seal™ -Los sellantes de placa (cat. # 6005185) se incuban durante 45 min hasta temperatura ambiente en la oscuridad y se cuantifica la luminiscencia al medir conteos por segundo (CPS) con un Contador de Centelleo de Microplaca Top Count Packard (Top Count). Para la versión optimizada final del ELISA, 50 ml de los lisados de las células crecen, se tratan y se lisan en placas de cultivo de tejido de 96 pozos, se transfieren directamente de estas placas a las placas ELISA que se precubren con 50 ng/pozo del dominio ant-abl-SH3 policlonal de conejo AB 06-466 de Upstate. La concentración de la anti-fosfotirosina AB PY20 (AP) se puede reducir a 0.2 mg/ml. El lavado, bloqueo e incubación con el sustrato luminiscente son como se hizo anteriormente. La cuantificación se logra como sigue: La diferencia entre la lectura de ELISA (CPS) obtenida con los lisados de las células 32D-bcr/abl no tratadas y la lectura para el fondo del ensayo (todos los componentes, pero sin lisado celular) se calcula y se toma como 100 % que refleja la proteína bcr-abl constitutivamente fosforilada presente en estas células. La actividad del compuesto en la actividad de quinasa bcr-abl se expresa como el porcentaje de reducción de la fosforilación bcr-abl. Los valores para el IC₅₀ se determinan de las curvas de respuesta de dosis mediante inter- o extrapolación gráfica. Los compuestos de la invención aquí muestran preferiblemente valores IC₅₀ en el rango de 15 nM a 500 mM, más preferiblemente 15nM a 200 mM.

Para ensayos celulares, los compuestos se disuelven en DMSO y se diluyen con medio completo para producir una concentración de partida de 10 mM seguido por preparación de diluciones seriales 3 veces en medio completo. Las células 32D o Ba/F3 que expresan los mutantes wt'-Bcr-Abl o Bcr-Abl (por ejemplo T-315-I) se siembran en 200'000 células en 50 µL de medio completo se siembran por pozo en placas de cultivo de tejido de fondo redondo de 96 pozos. Se agregan 50 µL por pozo de diluciones seriales 3 veces del compuesto de prueba a las células en triplicados. Las células no tratadas se utilizan como control. El compuesto se incuba junto con las células durante 90 min a 37° C, 5% CO₂, seguido por centrifugación de las placas de cultivo de tejido a 1300 rpm (centrífuga Beckmann GPR) y el retiro de los sobrenadantes mediante aspiración cuidadosa tiene cuidado de no retirar ninguna de las células sedimentadas. Los gránulos celulares se lisan mediante la adición de 150 mL de regulador de lisis (50 mM Tris/HCl, pH 7.4, 150 mM cloruro de sodio, 5 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1% de NP-40, 2 mM orto-vanadato de sodio, 1 mM PMSF, 50 mg/mL de aprotinina y 80 mg/mL de leupeptina) y utilizado inmediatamente para ELISA o se almacena congelado en las placas a -20° C hasta uso.

El dominio anti-abl-SH3 policlonal de conejo Ab 06-466 de Upstate se cubre a 50 ng en 50 µl de PBS por pozo en placas ELISA negras (placas negras Packard HTRF-96; 6005207) durante la noche a 4 °C. Después de lavar 3 veces con 200 mL/ pozo de PBS que contiene 0.05 % de Tween20 (PBST) y 0.5 % de TopBlock (Juro), se bloquean los sitios de unión de proteína residual con 200 mL/pozo de PBST, 3% de TopBlock durante 4 h hasta temperatura ambiente seguido por incubación con lisados de 50 L de células tratadas con compuesto o no tratadas (20 mg de proteína total por pozo) durante 3-4 h a 4° C. Después de 3 lavados, 50 mL/pozo de anti-fosfotirosina Ab PY20(AP) marcada con fosfatasa alcalina (Zymed) diluida a 0.2 mg/mL en regulador de bloqueo se agrega y de incuba durante la noche (4°C). Para todas las etapas de incubación las placas se cubren con sellantes de placa (Costar). Finalmente, las placas se lavan otras tres veces con regulador de lavado y una vez con agua desionizada antes de la adición de 90 mL/pozo del sustrato AP CDPStar RTU con Emerald II. Las placas, ahora selladas con Packard TopSeal™-Los sellantes de placa, se incuban durante 45 min hasta temperatura ambiente en la oscuridad y se cuantifica la luminiscencia al medir los conteos por segundo (CPS) con un Contador de Centelleo de Microplaca Top Count Packard (Top Count).

La diferencia entre la lectura de ELISA (CPS) obtenida con los lisados de células 32D-Bcr/Abl no tratadas y la lectura para el fondo del ensayo (todos los componentes, pero sin lisado celular) se calcula y se toma como 100 % que refleja la proteína Bcr-Abl constitutivamente fosforilada presente en estas células. La actividad del compuesto en la actividad de quinasa Bcr-Abl se expresa como el porcentaje de reducción de la fosforilación Bcr-Abl. Los valores para el IC₅₀ (e IC₉₀) se determinan de las curvas de respuesta de dosis mediante extrapolación gráfica.

Los compuestos de la invención aquí muestran preferiblemente valores IC₅₀ por debajo de 500nM para la inhibición de autofosforilación y la inhibición de la proliferación independiente IL-3 de mutantes Bcr-Abl en células transfectadas Ba/F3, en particular T3151.

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

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

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

10 Las células Ba/F3.p210 y las células 32D cl3 hematopoyéticas de murino, (células 32D p210) se obtienen al transfectar la estirpe celular Ba/F3 hematopoyética de murino dependiente de IL-3 con un vector pGD que contiene cADN p210BCR-ABL (B2A2).

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

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

15 Sattler M, Salgia R, Okuda K, Uemura N, Durstin MA, Pisick E, et al. (1996) The proto-oncogene product p120CBL and the adaptor proteins CRKL and c-CRK link c-ABL, p190BCR-ABL and p210BCR-ABL to the phosphatidylinositol-3' quinase pathway. Oncogene 12, 839-46.

Okuda K, Golub TR, Gilliland DG, Griffin JD. (1996) p210BCR-ABL, p190BCR-ABL, y TEL/ABL activan similar señal transducción en líneas celulares hematopoyéticas. Oncogene 13, 1147-52.

Prueba para actividad contra c-KIT

20 El vector donante de baculovirus pFbacG01 GIBCO se utiliza para generar un baculovirus recombinante que expresan los aminoácidos 544 - 976 de la región de aminoácido de los dominios de quinasa citoplásmicos del c-Kit humano. Las secuencias codificantes para el dominio citoplásmico del c-Kit se amplifican mediante PCR de una colección de c-ADN de útero humano (Clontech). El fragmento de ADN amplificado y el vector pFbacG01 se hacen compatibles para ligación mediante digestión con BamH1 y EcoRI. La ligación de estos fragmentos de ADN resulta en el C-Kit de plásmido donante de baculovirus. La producción de los virus, la expresión de las proteínas en células Sf9 y la purificación de las proteínas fusionadas GST se realizan como sigue:

30 Producción de virus: El vector de transferencia c-Kit pFbacG01 que contiene el dominio quinasa c-Kit se transfecta en la estirpe celular DH10Bac (GIBCO) y las células transfectadas se ponen en placas agar selectivas. Las colonias sin inserción de la secuencia de fusión en el genoma vírico (llevado por la bacteria) son azules. Las colonias blancas únicas se recogen y el ADN vírico (bácmido) se aísla de las bacterias mediante procedimientos de purificación estándar. Las células Sf9 o las células Sf21 del American Type Culture Collection luego se transfectan en matraces de 25 cm² con ADN vírico utilizando el reactivo Cellfectina.

35 Determinación de la expresión de proteína a escala pequeña en células Sf9: El medio que contiene virus se recolecta del cultivo celular transfectado y se utiliza para infección para aumentar su título. El medio que contiene el virus obtenido después de dos rondas de infección se utiliza para expresión de proteínas a gran escala. Para la expresión de proteínas a gran escala se siembran placas de cultivo de tejido de ronda de 100 cm² con 5 x 10⁷ células/placa y se infectan con 1 mL del medio que contiene virus (aproximadamente 5 MOI). Después de 3 días las células se raspan de la placa y se centrifugan a 500 rpm durante 5 min. Los gránulos celulares de 10-20, placas de 100 cm², se resuspenden en 50 mL de regulador de lisis enfriado en hielo (25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1% de NP-40, 1 mM DTT, 1 mM PMSF). Las células se agitan en hielo durante 15 min y luego se centrifugan a 5000 rpm durante 20 min.

45 Purificación de la proteína etiquetada GST: El lisado celular centrifugado se carga en una columna de 2 mL de glutatona-sefarosa (Pharmacia) y se lava tres veces con 10 mL de 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 mM NaCl. La proteína etiquetada GST se eluye por 10 aplicaciones (1 mL cada una) de 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM glutatona reducida, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10 % de Glicerol y se almacena a -70° C.

50 Ensayo de quinasa: Los ensayos de proteína quinasa tirosina con el c-Kit GST purificado se llevan a cabo en un volumen final de 30 µL que contiene 200-1800 ng de proteína de enzima (dependiendo de la actividad específica), 20 mM Tris-HCl, pH 7.6, 3 mM MnCl₂, 3 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 10 µM Na₃VO₄, 5 µg/mL de poli(Glu, Tyr) 4:1, 1% de DMSO, 1.0 µM ATP y 0.1 µCi [³³P] ATP. La actividad se evalúa en la presencia o ausencia de inhibidores, al medir la incorporación de ³³P de [³³P] ATP en el sustrato poli(Glu,Tyr) 4:1. En ensayo (30 µL) se lleva a cabo en

placas de 96 pozos hasta temperatura ambiente durante 20 min bajo las condiciones descritas adelante y se termina mediante la adición de 20 μL de 125 mM EDTA. Posteriormente, se transfiere 40 μL de la mezcla de reacción en la membrana Immobilon-PVDF (Millipore, Bedford, MA, USA) previamente remojada durante 5 min con metanol, se enjuaga con agua, luego se remoja durante 5 min con 0.5 % de H_3PO_4 y se monta en un múltiple de vacío con la fuente de vacío desconectada. Después de manchar todas las muestras, el vacío se conecta y cada pozo se enjuaga con 200 μL de 0.5 % de H_3PO_4 . Las membranas se retiran y se lavan 4 x en un agitador con 1.0 % de H_3PO_4 y una vez con etanol. Las membranas se contabilizan después de secado hasta temperatura ambiente, montado en una estructura de 96 pozos Packard TopCount, y la adición de 10 μL /pozo de Microscint TM (Packard). Se calculan los valores IC_{50} mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto en duplicado, en cuatro concentraciones (usualmente 0.01, 0.1, 1 y 10 μM). Se define una unidad de la actividad de la proteína quinasa se define como 1 nmol de ^{33}P ATP transferido de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$ ATP a la proteína de sustrato por minuto por mg de proteína a 37 °C.

Prueba para actividad contra EphB4

La eficacia de los compuestos de la fórmula I como inhibidores o quinasas del receptor Efrina B4 (EphB4) se puede demostrar como sigue:

Generación de vectores de expresión de fusión GST Bac-to-Bac™ (Invitrogen Life Technologies, Basilea, Suiza): las regiones codificantes citoplásmicas completas de la clase EphB se amplifican mediante PCR de colecciones de cADN derivadas de placenta o cerebro humano, respectivamente. Se generan baculovirus recombinantes que expresan la región de aminoácido 566-987 del receptor humano EphB4 (Base de datos SwissProt, No. de Acceso P54760). La secuencia GST se clona en el vector pFastBaC1® (Invitrogen Life Technologies, Basilea, Suiza) y PCR amplificado. Los dominios del receptor EphB4 que codifican los cADN, respectivamente se clonan en el marco 3' prima para la secuencia GST en este vector modificado Fastback para generar los vectores donantes pBac-to-Bac™. Las colonias únicas que surgen de la transformación se inoculan para dar cultivos durante la noche para preparación de plásmido a escala pequeña. En análisis de restricción de enzima del ADN de plásmido revela diversos clones que contienen insertos del tamaño esperado. Mediante secuenciamiento automático los insertos y aproximadamente 50 bp de las secuencias de vector de flanqueo se confirman en ambas hebras.

Producción de virus: Los virus para cada una de las quinasas se hacen de acuerdo con el protocolo suministrado por GIBCO si no se indica de otra forma. En resumen, los vectores de transferencia que contienen los dominios quinasa se transfectan en la estirpe celular DH10Bac (GIBCO) y se ponen en placas en placas agar selectivas. Las colonias sin la inserción de la secuencia de fusión en el genoma vírico (llevado por la bacteria) son azules. Las colonias blancas únicas se recogen y el ADN vírico (bácmido) se aísla de la bacteria mediante procedimientos de purificación de plásmido estándar. Las células Sf9 o las células Sf21 luego se transfectan en matraces de 25 cm^2 con el ADN vírico utilizando reactivo de Cellfectina de acuerdo con el protocolo.

Purificación de quinasas etiquetadas GST: El lisado celular centrifugado se carga en una columna de 2 mL de glutationa-sefarosa (Farmacia) y se lava tres veces con 10 μL de 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2mM EDTA, 1 mM DTT, 200 mM NaCl. Las proteínas etiquetadas GST luego se eluyen mediante 10 aplicaciones (1 mL cada una) de 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM glutationa reducida, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10 % de Glicerol y se almacenan a -70° C.

Ensayos de proteína quinasa: Las actividades de las proteínas quinasa se evalúan en la presencia o ausencia de inhibidores, al medir la incorporación de ^{33}P de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ en un polímero de ácido glutámico y tirosina (poli(Glu, Tyr)) como un sustrato. Se llevan a cabo ensayos de quinasa con GST-EphB purificado (30ng) durante 15-30 min hasta temperatura ambiente en un volumen final de 30 μL que contiene 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl_2 , 3-50 mM MnCl_2 , 0.01 mM Na_3VO_4 , 1 % de DMSO, 1 mM DTT, 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de poli(Glu,Tyr) 4:1 (Sigma; St. Louis, Mo., USA) y 2.0-3.0 μM ATP ($\gamma\text{-}^{33}\text{P}$ -ATP 0.1 μCi). El ensayo se termina mediante la adición de 20 μL de 125 mM EDTA. Posteriormente, 40 μL de la mezcla de reacción se transfieren en la membrana Immobilon-PVDF (Millipore, Bedford, MA, USA) previamente enjuagado durante 5 min con metanol, se enjuaga con agua, luego se enjuaga durante 5 min con 0.5 % de H_3PO_4 y se monta en el múltiple de vacío con fuente de vacío desconectada. Después de manchar todas las muestras, se conecta vacío y cada pozo se enjuaga con 200 μL de 0.5 % de H_3PO_4 . Las membranas se retiran y se lavan 4 x en un agitador con 1.0 % de H_3PO_4 , una vez con etanol. Las membranas se cuentan después de secado hasta temperatura ambiente, montadas en una estructura de 96 pozos Packard TopCount, y la adición de 10 μL /pozo de Microscint™ (Packard). Los valores IC_{50} se calculan mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto en duplicado, en cuatro concentraciones (usualmente 0.01, 0.1, 1 y 10 μM). Se define una unidad de actividad de la proteína quinasa como 1 nmol de ^{33}P ATP transferido de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$ ATP a la proteína de sustrato por minuto por mg de proteína a 37 °C.

Prueba para actividad contra EGF-R:

La inhibición de la actividad de la tirosina quinasa EGF-R se puede demostrar utilizando métodos conocidos, por ejemplo utilizando el dominio intracelular recombinante del receptor EGF [EGF-R ICD; véase, por ejemplo, E. McGlynn et al., *Europ. J. Biochem.* 207, 265-275 (1992)]. Comparado con el control sin inhibidor, los compuestos de

la Fórmula I inhiben la actividad de la enzima en 50 % (IC_{50}), por ejemplo en una concentración de 0.0005 a 0.5 μ M, especialmente de 0.001 a 0.1 μ M.

Así como también o en lugar de inhibir la actividad de la tirosina quinasa EGF-R, los compuestos de la Fórmula I también inhiben otros miembros de esta familia de receptores, como ErbB-2. La actividad inhibitoria (IC_{50}) está aproximadamente en el rango de 0.001 a 0.5 μ M. La inhibición de la tirosina quinasa ErbB-2 (HER-2) se puede determinar, por ejemplo, en forma análoga al método utilizado para proteína tirosina quinasa EGF-R [véase C. House et al., *Europ. J. Biochem.* 140, 363-367 (1984)]. La quinasa ErbB-2 se puede aislar, y se determina su actividad, por medio de protocolos conocidos per se, por ejemplo de acuerdo con T. Akiyama et al., *Science* 232, 1644 (1986).

10 Prueba para actividad contra VEGF-R2 (KDR):

La inhibición de la autofosforilación del receptor inducido por VEGF se puede confirmar con experimentos adicionales in vitro en células tal como células CHO transfectadas, que expresa permanentemente el receptor VEGF-R2 humano (KDR), se siembran en medio de cultivo completo (con 10% de suero de becerro fetal = FCS) en placas de cultivo celular de 6 pozos y se incuban a 37° C bajo 5% de CO_2 hasta que muestran aproximadamente 80 % de confluencia. Los compuestos que se prueban luego se diluyen en el medio de cultivo (sin FCS, con 0.1 % de albúmina de suero bovino) y se agregan a las células. (Controles comprenden medio sin compuestos de prueba). Después de dos horas de incubación a 37° C, se agrega VEGF recombinante; la concentración final VEGF es 20 ng/ml. Después de cinco minutos adicionales de incubación a 37° C, las células se lavan dos veces con PBS enfriado en hielo (solución salina regulada con fosfato) y se lisan inmediatamente en 100 μ l de regulador de lisis por pozo. Los lisados luego se centrifugan para retirar los núcleos celulares, y las concentraciones de proteína de los sobrenadantes se determinan utilizando un ensayo de proteína comercial (BIORAD). Los lisados luego se pueden utilizar inmediatamente o, si es necesario, se almacenan a -20° C.

Se lleva a cabo un ELISA intercalado para medir la fosforilación VEGF-R2: un anticuerpo monoclonal a VEGFR2 (por ejemplo Mab 1495.12.14; preparado por H. Towbin, Novartis o anticuerpo monoclonal comparable) se inmoviliza en placas negras ELISA (OptiPlate™ HTRF-96 de Packard). Las placas luego se lavan y los sitios de unión de proteína libres restantes se saturan con 3 % de TopBlock® (Juro, Cat. # TB232010) en solución salina regulada con fosfato con Tween 20® (monolaurato polioxi-etileno(20)sorbitano, ICI/Uniquema) (PBST). Los lisados celulares (20 μ g de proteína por pozo) luego se incuban en estas placas durante la noche a 4° C junto con un anticuerpo antifosfotirosina acoplado con fosfatasa alcalina (PY20:AP de Zymed). Las (placas se lavan de nuevo y la) unión del anticuerpo antifosfotirosina para el receptor fosforilado capturado luego se demuestra utilizando un sustrato luminiscente AP (CDP-Star, listo para uso, con Emerald II; Applied Biosystems). La luminiscencia se mide en un Contador de Centelleo de Microplaca Packard Top Count. La diferencia entre la señal del control positivo (estimulado con VEGF) y que del control negativo (no estimulado con VEGF) corresponde a la fosforilación VEGF-R2 inducida por VEGF (= 100 %). La actividad de las sustancias probadas se calcula como el porcentaje de inhibición de fosforilación VEGF-R2 inducida por VEGF, en donde la concentración de sustancia que induce la mitad de la inhibición máxima se define como el IC_{50} (dosis inhibitoria para 50 % de inhibición).

Prueba para actividad contra las proteínas quinasa Ret recombinantes (Ret-Men2A), Tie-2 (Tek) y FGFR3-K650E:

La clonación y expresión de proteínas quinasa recombinantes: (Ret); El vector donante de Baculovirus pFB-GSTX3 se utiliza para generar un Baculovirus recombinante que expresa la región de aminoácido 658-1072 del dominio quinasa intra-citoplásmico del Ret-Men2A humano que corresponde al dominio de quinasa tipo natural de Ret. La secuencia codificante para el dominio citoplásmico de Ret se amplifica mediante PCR del plásmido pBABE puro RET-Men2A que se recibe del Dr. James Fagin, College of Medicine, University of Cincinnati (Novartis collaboration). Los fragmentos de ADN amplificados y el vector pFB-GSTX3 se hacen compatibles para ligación mediante digestión con Sall y KpnI. La ligación de estos fragmentos de ADN resultan en el plásmido donante de baculovirus pFB-GX3-Ret(-Men2A).

(Tie-2/Tek): El vector donante de baculovirus pFbacG01 se utiliza para generar un baculovirus recombinante que expresa los aminoácidos 773-1124 de la región de aminoácido del dominio de quinasa citoplásmico del Tek humano, N-terminalmente fusionado a GST (Proporcionado por Dr. Marmé, Institute of Molecular Medicine, Freiburg, Alemania con base en Research Collaboration). Se vuelve a clonar Tek en el vector de transferencia pFbacG01 mediante escisión EcoRI y ligación en EcoRI digerido pFbacG01 (FBG-Tie2/Tek).

(FGFR- 3- K650E): El vector donante de baculovirus pFastBacGST2 se utiliza para generar un baculovirus recombinante que expresa (aa) los aminoácidos 411-806 de la región aminoácido del dominio citoplásmico de FGFR-3 humano, N terminalmente fusionado a GST (Proporcionado por Dr. Jim Griffin, Dana Farber Cancer Institute, Boston, USA con base en a Research Collaboration). Los aminoácidos 411-806 que codifican el ADN se amplifican mediante PCR, insertado en el vector pFastBac-GT2 para producir pFB-GT2-FGFR3-wt. Este plásmido a su vez se utiliza para generar un vector que codifica FGFR3 (411-806) con una mutación a K650 utilizando el Equipo de Mutagenia dirigida a Sitio Stratagene XL para producir pFB-GT2-FGFR3-K650E. La producción de los virus, la

expresión de las proteínas en células Sf9 y la purificación de las proteínas fusionadas GST se realizan como se describe en las siguientes secciones.

Producción del virus: Los vectores de transferencia que contienen los dominios quinasa se transfectan en la estirpe celular DH10Bac (GIBCO) y se ponen en placas en placas agar selectivas. Las colonias sin inserción de la secuencia de fusión en el genoma vírico (llevado por la bacteria) son azules. Las colonias blancas se recogen y el ADN vírico (bácmido) aislado de la bacteria mediante procedimientos de purificación de plásmido estándar. Las células Sf9 o las células Sf21 luego se transfectan en matraces de 25 cm² con el ADN vírico utilizando reactivo Cellfectina.

Determinación de expresión de proteína a escala pequeña en células Sf9: El medio que contiene virus se recolecta del cultivo celular transfectado y se utiliza para infección para aumentar su título. Se utiliza el medio que contiene virus obtenido después de dos rondas de infección para expresión de proteína a gran escala. Para expresión de proteína a gran escala se siembran placas de cultivo de tejido redondas de 100 cm² con 5 x 10⁷ células/placa y se infectan con 1 mL de medio que contiene virus (aproximadamente 5 MOI). Después de 3 días las células se raspan de la placa y se centrifugan a 500 rpm durante 5 min. Los gránulos celulares de 10-20, placas de 100 cm², se resuspenden en 50 mL de regulador de lisis enfriado en hielo (25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1% de NP-40, 1 mM DTT, 1 mM MP MSF). Las células se agitan en hielo durante 15 min y luego se centrifugan a 5000 rpm durante 20 min.

Purificación de proteínas etiquetadas GST: El lisado celular centrifugado se carga en una columna de 2 mL de glutatona-sefarsosa y se lavan tres veces con 10 mL de 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 mM NaCl. Las proteínas etiquetadas GST luego se eluyen mediante 10 aplicaciones (1 mL cada uno) de 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM glutatona reducida, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10 % de Glicerol y se almacena a -70°C.

Medición de la actividad de enzima: Los ensayos de la proteína tirosina quinasa con GST-Ret, GST-Tek o GSTFGFR- 3-K650E purificado se llevan a cabo en un volumen final de 30 mL con concentraciones finales de los siguientes componentes: Ret incluidos 15 ng de GST-Ret, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 1 mM MnCl₂, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 3 µg/mL de poli(Glu, Tyr) 4:1, 1 % de DMSO y 2.0 µM ATP (γ-[³³P]-ATP 0.1 µCi). El Tek incluye 150 ng de GST-Tek, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 3 mM MnCl₂, 3 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.01 mM Na₃VO₄, 250 µg/mL de PEG 20'000, 10 µg/mL de poli(Glu, Tyr) 4:1, 1 % de DMSO y 4.0 µM ATP (γ-[³³P]-ATP 0.1 µCi). EL FGFR- 3- K650E incluye 10 ng de GST- FGFR- 3- K650E, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 3 mM MnCl₂, 3 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.01 mM PEG 20'000, 10 µg/mL de poli(Glu, Tyr) 4:1, 1% de DMSO y 4.0 µM ATP (γ-[³³P]-ATP 0.1 µCi). La actividad se evalúa en la presencia o ausencia de inhibidores, al medir la incorporación de ³³P de [γ-³³P] ATP en poli(Glu, Tyr) 4:1. El ensayo se lleva a cabo en placas de 96 pozos hasta temperatura ambiente durante 30 min bajo las condiciones descritas adelante y se terminan mediante la adición de 50 µL de 125 mM EDTA. Posteriormente, se transfieren 60 µL de la mezcla de reacción transferida en la membrana Immobilon-PVDF (Millipore) previamente enjuagado durante 5 min con metanol, se enjuaga con agua, luego se enjuaga durante 5 min con 0.5 % de H₃PO₄ y se monta en múltiple de vacío con fuente de vacío desconectado. Después de manchar todas las muestras, se conecta vacío y cada pozo se enjuaga con 200 µL de 0.5 % de H₃PO₄. Las membranas se retiran y se lavan 4 x en un agitador con 1.0 % de H₃PO₄, una vez con etanol. Las membranas se contabilizan después desecado hasta temperatura ambiente, montadas en la estructura de 96 pozos Packard TopCount, y la adición de 10 µL/ pozo de Microscint TM (Packard). Se calculan los valores IC₅₀ mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto en duplicado, en cuatro concentraciones (usualmente 0.01, 0.1, 1 y 10 µM). Se define una unidad de la actividad de proteína quinasa se define como 1 nmol de ³³P ATP transferido de [γ-³³P] ATP a la proteína de sustrato por minuto por mg de proteína a 37 °C.

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

Las heteroaril aril ureas útiles de acuerdo con la invención, especialmente compuestos de la Fórmula (I) (o la fórmula de ejemplo de los mismos), que inhiben las actividades de proteína quinasa mencionadas, especialmente las proteínas tirosina quinasa anteriores y adelante, por lo tanto se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades dependientes de la proteína quinasa. Las enfermedades dependientes de la proteína quinasa son enfermedades especialmente proliferativas, preferiblemente tumores benignos o especialmente malignos (por ejemplo carcinoma de riñón, hígado, glándulas adrenal, vejiga, mama, estómago, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmones, vagina o tiroide, sarcoma, glioblastomas y numerosos tumores de cabeza y cuello, así como también leucemias). Estos son capaces llevar a la regresión de tumores y para evitar la formación metástasis de tumor y el crecimiento de (también micro)metástasis. Además se pueden utilizar en la hiperproliferación epidérmica (por ejemplo soriasis), en hiperplasia de próstata, y en el tratamiento de neoplasias, especialmente de carácter epitelial, por ejemplo carcinoma mamario. También es posible utilizar los compuestos de la Fórmula (I) (o la fórmula de ejemplo de los mismos) en el tratamiento de enfermedades del sistema inmunológico en la medida de diversas o, especialmente, están implicadas proteínas quinasa de tirosina individuales; adicionalmente, los compuestos de la Fórmula (I) (o la fórmula de ejemplo de los mismos) se pueden utilizar también en el tratamiento de enfermedades del sistema

nervioso central o periférico en donde está implicada la transmisión de señal mediante por lo menos una proteína tirosina quinasa, especialmente seleccionada de aquellos mencionados específicamente.

La expresión de FGFR1 (también conocido como "Flg"), FGFR2 (también conocido como "Bek") y similares que pertenece a una familia del receptor de factor de crecimiento de fibroblastos se reporta que se encuentra en diversos cánceres tal como tumores cerebrales, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, y cáncer prostático (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87: 5710-5714 (1990); Oncogene. 1997 August 14; 15 (7): 817-26; Cáncer Res. 1994 January 15; 54 (2): 523-30; Cancer Res. 1992 February 1; 52 (3): 571-7). En particular, se reporta para el cáncer gástrico que la sobreexpresión de FGFR2 se correlaciona con pobre diagnóstico en cánceres pobremente diferenciados tal como cánceres gástricos escirro (Clin Cancer Res. 1996 August; 2 (8): 1373-81; J Cancer Res Clin Oncol. 2001 April; 127 (4): 207-16; Int Rev Cytol. 2001; 204: 49-95.). Las enfermedades adicionales asociadas con FGFR1 y FGFR4 son diabetes y obesidad.

Las enfermedades relacionadas con FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4 se describieron previamente aquí bajo el título "ANTECEDENTES", y como inhibidores de estos compuestos quinasas de la invención pueden encontrar aplicación en el tratamiento de aquellas enfermedades.

Como inhibidores de la actividad tirosina quinasa del receptor VEGF, los compuestos de la invención pueden inhibir principalmente el crecimiento de vasos sanguíneos y son sin embargo, por ejemplo, efectivos contra una serie de enfermedades asociadas con angiogenia desregulada, especialmente enfermedades provocadas por neovascularización ocular, especialmente retinopatías, tal como retinopatía diabética o degeneración macular relacionada con edad, soriasis, hemangioblastoma, tal como hemangioma, trastornos proliferativos de célula mesangial, tal como enfermedades renales crónicas o agudas, por ejemplo nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica o rechazo de trasplante, o especialmente enfermedad renal inflamatoria, tal como glomerulonefritis, especialmente glomerulonefritis mesangioproliferativa, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, nefrosclerosis hipertensiva, ateroma, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, diabetes, endometriosis, asma crónica, y especialmente enfermedades neoplásicas (tumores sólidos, pero también leucemias y otros "tumores líquidos", especialmente aquellos que expresan KDR), tal como especialmente cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón (especialmente cáncer de pulmón microcítico), cáncer de próstata o sarcoma de Kaposi. Un compuesto de la Fórmula (I) (o la fórmula de ejemplo de los mismos) (o un óxido N del mismo) inhibe el crecimiento de tumores y es especialmente adecuado para evitar el esparcimiento metastásico de tumores y el crecimiento de micrometástasis.

El receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-R2; KDR) se expresa selectivamente en el endotelio vascular primario y es esencial para el desarrollo vascular normal. Con el fin de crecer más allá del tamaño mínimo, los tumores pueden generar nuevo suministro vascular. La angiogenia, o el surgimiento de nuevos vasos sanguíneos, es un proceso central en el crecimiento de tumores sólidos. Para muchos cánceres, el grado de vascularización de un tumor es un indicador pronóstico negativo que significa enfermedad agresiva y aumento del potencial para metástasis. Recientes esfuerzos para entender la base molecular de angiogenia asociada con tumor han identificado diversos objetivos terapéuticos potenciales, que incluyen el receptor de tirosina quinasa para el factor de crecimiento endotelial vascular del factor angiogénico (VEGF) (véase Zeng et al., J. Biol. Chem. 276(35), 32714 - 32719 (2001)). Las heteroaril aril ureas de acuerdo con la presente invención, especialmente los compuestos de la Fórmula (I) (o la fórmula de ejemplo de los mismos) para uso como inhibidores KDR son así especialmente apropiados para la terapia de enfermedades relacionadas con la sobreexpresión del receptor de tirosina quinasa VEGF. Entre estas enfermedades, especialmente retinopatías, degeneración macular relacionada con edad, soriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, enfermedades inflamatorias, tal como enfermedades reumatóides o reumáticas inflamatorias, especialmente artritis, tal como artritis reumatoide, u otros trastornos inflamatorios crónicos, tal como asma crónica, arterial o aterosclerosis post-transplantacional, endometriosis, y especialmente enfermedades neoplásicas, por ejemplo los así llamados tumores sólidos (especialmente cánceres del tracto gastrointestinal, el páncreas, mama, estómago, cervix, vejiga, riñón, próstata, ovarios, endometrio, pulmón, cerebro, melanoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma de célula escamosa de cabeza y cuello, mesotelioma pleural maligno, linfoma o mieloma múltiple) y tumores líquidos (por ejemplo leucemias) son especialmente importantes.

En particular, la presente invención pertenece al uso de un compuesto de la Fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo, un trastorno esquelético, un cáncer, un tumor sólido, especialmente un cáncer epitelial, una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria mediada por célula T.

En leucemia mielogenosa crónica (CML), una translocación cromosómica recíprocamente balanceada en mastocitos hematopoyéticos (HSC) produce el gen híbrido BCR-ABL. El último codifica la proteína de fusión Bcr-Abl oncogénica. Aunque ABL codifica una a proteína tirosina quinasa cercanamente regulada, que cumple una función fundamental en la regulación de la proliferación celular, adherencia y apoptosis, el gen de fusión BCR-ABL codifica como la quinasa constitutivamente activada, que transforma los HSC para producir un fenotipo que exhibe proliferación clonal desregulada, capacidad reducida par adherirse al estroma de médula ósea y reduce la respuesta apoptótica al estímulo mutagénico, que le permite acumular progresivamente más transformaciones malignas. Los

granulocitos resultantes fallan en desarrollarse en linfocitos maduros y se liberan en la circulación, que conduce a una deficiencia en las células maduras y aumento en la susceptibilidad a la infección. Se han descrito inhibidores competitivos ATP de Bcr-Abl que evitan que la quinasa active las rutas mitogénicas y anti-apoptóticas (por ejemplo P-3 quinasa y STATS), que conduce a la muerte de células de fenotipo BCR-ABL y proporciona por lo tanto una terapia efectiva contra CML. Las heteroaril aril ureas útiles de acuerdo con la presente invención, especialmente los compuestos de la Fórmula (I) (o la fórmula de ejemplo de los mismos) son así especialmente apropiados para la terapia de enfermedades relacionadas con su sobreexpresión, especialmente leucemias, tal como leucemias, por ejemplo CML o ALL.

Los compuestos de la fórmula I*, II*, III*, IV*, V*, VI*, VII*, VIII* o IX* (o la fórmula de ejemplo de los mismos), en vista de su actividad como inhibidores del receptor PDGF, son también especialmente apropiados en el tratamiento de enfermedades proliferativas, especialmente cáncer de pulmón microcítico, aterosclerosis, trombosis, soriasis, escleroderma o fibrosis.

Existen también experimentos para demostrar la actividad anti-neoplásica de los compuestos de la fórmula (I) (o la fórmula de ejemplo de los mismos) in vivo: Se prueba la actividad anti-neoplásica in vivo, por ejemplo, utilizando estirpes celulares de carcinoma de mama, tal como el carcinoma de mama dependiente de estrógeno humano MCF-7 (ATCC: HTB22) o ZR-75-1 (ATCC: CRL1500), o los carcinomas de mama independientes de estrógeno MDA-MB468 (ATCC: HTB132) o MDA-MB231 (ATCC: HTB26); estirpes celulares de carcinoma de colon, tal como el carcinoma de colon Colo 205 (ATCC: CCL222); estirpes celulares de glioblastoma, tal como los glioblastomas U-87MG (ATCC: HTB14) o U-373MG (ATCC: HTB17); estirpes celulares de carcinoma de pulmón, tal como los "carcinomas de pulmón microcíticos" NCI-H69 (ATCC: HTB119) o NCI-H209 (ATCC: HTB172), o el carcinoma de pulmón NCI-H596 (ATCC: HTB178); estirpes celulares de tumor de piel tal como los melanomas Hs294T (ATCC: HTB140) o A375 (ATCC: CRL1619); estirpes celulares de tumor de los sistemas genitourinarios, tal como el carcinoma de ovario NIH-OvcaR3 (ATCC: HTB161), así como también los carcinomas de próstata DU145 (ATCC: HTB81) o PC-3 (ATCC: CRL1435), o el carcinoma de vejiga T24 (ATCC: HTB4); carcinomas epiteliales, tal como el carcinoma epitelial KB31; o (especialmente con respecto a leucemias) células K562 (American Type Culture Collection, Manassas, VA) o células humanas CFU-G (CFU-G representa la unidad formadora de la colonia de granulocito, y representa un precursor que forma el granulocito temprano pero comprometido que circula en el torrente sanguíneo o la médula ósea) cada una de las cuales se trasplanta en ratones sin pelo Balb/c hembra o macho. Otras estirpes celulares incluyen estirpes celulares leucémicas tal como K-562, SUPB15, MEG01, Ku812F, MOLM-13, BaF3, CEM/0, JURKAT/0 o U87MG.

Se obtienen tumores después de inyección subcutánea de las células respectivas (mínimo 2×10^6 células en 100 ml de solución salina fisiológica regulada con fosfato) en el ratón portador (por ejemplo 4 - 8 ratones por estirpe celular). Los tumores resultantes se pasan serialmente a través de por lo menos tres trasplantes posteriores antes que se inicie el tratamiento. Los fragmentos de tumor (aproximadamente 25 mg cada uno) se inyectan s.c. en el flanco izquierdo de los animales utilizando una aguja Trocar calibre 13 bajo narcosis Forene (Abbott, Suiza) para implante. Los ratones trasplantados con tumor dependiente de estrógeno, además, se suministran con un gránulo de estrógeno (1.0 cm de un tubo con una calidad apropiada para propósitos médicos, Dow Chemicals, con 5 mg de estradiol, Sigma). El tratamiento se inicia rutinariamente (que es una carga tumoral baja o intermedia), tan pronto como el tumor ha alcanzado un tamaño promedio de 100 mm^3 . El crecimiento del tumor se determina una vez, dos veces o tres veces a la semana (dependiendo del crecimiento de tumor de la estirpe celular) y 24 h después del último tratamiento mediante medida del diámetro perpendicular. En el caso de tumores, se determinan los volúmenes de tumor de acuerdo con la Fórmula $L \times D \times p/6$ (véase Evans, B.D., Smith, I.E. Shorthouse, A.J. y Millar, J.J., Brit. J. Cancer, 45: 466-468, 1982). La actividad antineoplásica se expresa como T/C% (aumento promedio del volumen del tumor de animales tratados mediante el aumento promedio del volumen de tumor en animales de control multiplicado por 100). La regresión de tumor (%) representa el volumen de tumor medio más pequeño comparado con el volumen de tumor medio al inicio del tratamiento. Cada animal en el que el tumor alcanza un diámetro de más de $1,5 \text{ a } 2 \text{ cm}^3$ se sacrifica. Se evalúa la carga de leucemia al examinar el conteo de glóbulos blancos periféricos y peso del bazo y timo en animales con tumor con estirpes celulares de leucemia.

Un esquema de ejemplo (aunque no limitante) para la administración de una heteroaril aril urea, especialmente de la Fórmula (I) (o la fórmula de ejemplo de los mismos), o una sal del mismo, es la administración diaria, con preferiblemente 1 a 3 dosificaciones diarias para un periodo más largo, posiblemente hasta que la enfermedad se cura o, si solo se logra tratamiento paliativo, mientras se requiera; alternativamente, es posible tratamiento por ejemplo durante 5 días, y/o administración en los días 1, 4 y 9, con repetición eventual después de un cierto periodo sin tratamiento. Alternativamente, es posible el tratamiento varias veces al día (por ejemplo 2 a 5 veces) o tratamiento mediante administración continua (por ejemplo infusión), por ejemplo en los puntos de tiempo indicados en la última sentencia. De manera general, la administración es oralmente o parenteralmente, preferiblemente oralmente. Los compuestos de prueba se diluyen preferiblemente en agua o en solución salina estéril al 0.9 %.

Se obtienen todas las estirpes celulares de tumor humano del American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD., USA) si no se indica de otra forma y se cultivan en el medio sugerido con los aditivos correspondientes (condiciones de cultivo ATCC), si no se menciona de otra forma. Las células c-sis- y v-sis- transformadas BALB/c

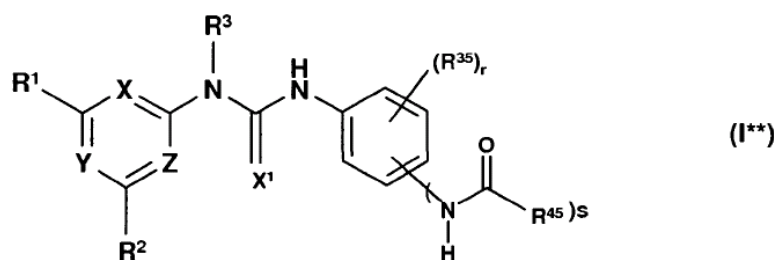
3T3 se obtienen de Dr. C. Stiles (Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA). Estos se cultivan en "medio Eagle modificado con Dulbecco" (DMEM), que es complementado con 10 % de suero de becerro e Higromicina B en una concentración de 0.2 mg/ml o G418 en una concentración de 0.5 mg/ml. Las células BALB/c AMuLV A.6R.1 (ATCC) se mantienen en DMEM, complementado con 10 % de suero de becerro fetal.

- 5 La actividad farmacológica de una heteroaril aril urea de la Fórmula (I) (o la fórmula de ejemplo de los mismos), por ejemplo, se puede demostrar en un estudio clínico o en un procedimiento de prueba como se escribe esencialmente adelante aquí.

Los estudios clínicos adecuados son, por ejemplo, estudios de escalación de dosis no aleatoria de marca abierta en pacientes con una de las enfermedades de tumor mencionadas anteriormente. Los efectos beneficiosos en las enfermedades proliferativas se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios o mediante cambios en el diseño del estudio que se conocen como tal por un experto en la técnica. La eficacia del tratamiento se puede determinar en dichos estudios, por ejemplo, en el caso de tumores después de 18 o 24 semanas mediante evaluación radiológica de los tumores cada 6 semanas, en el caso de una leucemia por ejemplo mediante determinación del conteo de glóbulos blancos aberrantes, y mediante tinción de células mononucleares y/o por medio de determinar la enfermedad mínima residual (MRD) por ejemplo mediante FACS-LPC MRD o PCR.

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

Una descripción adicional proporciona compuestos de la Fórmula I**,



20

en los que

r se selecciona de 0, 1 y 2;

s se selecciona de 0 y 1;

X¹ se selecciona de O o S;

25 X es CR⁶;

Y y Z son ambos nitrógeno;

R₁ se selecciona de -X₅NR₇R₈, -X₅NR₇X₅NR₇R₈, -X₅NR₇X₅C(O)OR₈, -X₅OR₇, -X₅R₇ y -X₅S(O)₀₋₂R₇; en donde X₅ es un enlace o alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1 a 2 radicales alquilo C₁₋₆; R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, alquilo C₀₋₄, heteroarilo C₅₋₁₀, alquilo C₀₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; y R₈ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R₇ y R₈ junto con el nitrógeno al que R₇ y R₈ se adhieren forman heteroarilo o heterocicloalquilo;

30

en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de R₇ o la combinación de R₇ y R₈ se puede sustituir opcionalmente con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo- alquilo sustituido, halo- alcoxi sustituido, -X₅NR₉R₁₀, -X₅OR₉, -X₅NR₉S(O)₂R₁₀, -X₅NR₉S(O)R₁₀, -X₅NR₉SR₁₀, -X₅C(O)NR₉R₁₀, -X₅NR₉C(O)NR₉R₁₀, -X₅NR₉C(O)R₁₀, -X₅NR₉X₅NR₉R₁₀, -X₅NR₉X₅OR₉, -X₅NR₉C(=NR₉)NR₉R₁₀, -X₅S(O)₀₋₂R₁₁, -X₅NR₉C(O)R₁₀, -X₅NR₉C(O)R₁₁, -X₅R₁₁, -X₅C(O)OR₁₀, -X₅S(O)₂NR₉R₁₀, -X₅S(O)NR₉R₁₀ y -X₅SNR₉R₁₀; en donde X₅ es un enlace o alquileo C₁₋₄; R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y R₁₁ es heterocicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados de alquilo C₁₋₄, -X₅NR₉X₅NR₉R₉, X₅NR₉X₅OR₉ y -X₅OR₉;

35

R₃ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, alquilo C₀₋₄, heteroarilo C₅₋₁₀, alquilo C₀₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; en donde cualquier alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o

40

heterocicloalquilo; R³ opcionalmente se sustituye por 1-3 radicales seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, -X₅S(O)₀₋₂NR₉R₁₀ y -X₅OR₉; en donde X₅, R₉ y R₁₀ son como se describió anteriormente;

5 R₄₅ se selecciona de arilo C₆₋₁₀- alquilo C₀₋₄, heteroarilo C₅₋₁₀- alquilo C₀₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀- alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₄₅ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 radicales seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ sustituido, halo-alcoxi C₁₋₄ sustituido y heterociclo C₃₋₈-alquilo C₀₋₄; en donde cualquier sustituyente heterocicloalquilo de R⁴ opcionalmente se sustituye por 1 a 3 radicales alquilo C₁₋₄;

10 R₂, R₆ y R₃₅ se seleccionan independientemente de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ sustituido y halo-alcoxi C₁₋₄ sustituido; y los derivados de óxido N, derivados profármaco, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos; y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos (por ejemplo hidratos) de dichos compuestos.

Para la definición del compuesto de la Fórmula I*, aplican las siguientes definiciones:

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

"Arilo" significa un Ensamble de anillo aromático monocíclico o bicíclico fusionado que contiene seis a diez átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, arilo puede ser fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo.

"Arieno" significa un radical divalente derivado de un grupo arilo.

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

25 "Cicloalquilo" significa un ensamble de anillo bicíclico fusionado o policíclico puenteado saturado o parcialmente insaturado, monocíclico que contiene el número de átomos del anillo indicados. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₁₀ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

30 "Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, como se define en esta solicitud, dado que uno o más de los carbonos de anillo indicados, se reemplaza por una unidad estructural seleccionada de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O) - o -S(O)₂-, en donde R es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector nitrógeno. Por ejemplo, heterocicloalquilo C₃₋₈ se utiliza en esta solicitud para describir compuestos de la invención incluye morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4 - dioxo-8-aza-spiro[4.5]dec-8- ilo, etc.

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

"Formas mutantes de BCR-Abl" significa cambios únicos o múltiples de aminoácido para la secuencia tipo natural. Casi se han reportado 22 mutaciones hasta la fecha con el más común que es G250E, E255V, T3151, F317L y M351T.

35 "Trata", "tratar" y "tratamiento" se refiere a un método para aliviar o abatir una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes.

40 La proteína de fusión BCR-Abl es un resultado de una translocación recíproco que fusiona el proto-oncogen Abl con el gen Bcr. El BCR-Abl luego es capaz de transformar células B a través de aumento de la actividad mitógena. Este aumento resulta en una reducción de la sensibilidad a apoptosis, así como también alteración de adhesión y albergue de las células progenitoras CML. La presente descripción proporciona compuestos de la Fórmula I*, composiciones y métodos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con quinasa, particularmente enfermedades relacionadas con quinasa Abl, BCR-Abl, BMX, FGFR35, Lck, JNK1, JNK2, CSK, RAF, MKK6 y P38. Por ejemplo, la leucemia y otros trastornos de proliferación relacionados con BCR-Abl se pueden tratar a través de la inhibición de las formas mutantes y tipo natural de BCR-Abl.

45 Con referencia a los compuestos de la Fórmula I**, preferiblemente

r se selecciona de 0, 1 y 2;

s se selecciona de 0 y 1;

X₁ se selecciona de O o S;

5 R₁ se selecciona de -X₅NR₇R₈, -X₅NR₇X₅NR₇R₈, -X₅NR₇X₅C(O)OR₈; en donde X₅ es un enlace o alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1 a 2 radicales alquilo C₁₋₆; R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroarilo C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; y R₈ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o R₇ y R₈ junto con el nitrógeno al que R₇ y R₈ ambos unidos forman heteroarilo o heterocicloalquilo; en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de R₇ o la combinación de R₇ y R₈ se puede sustituir opcionalmente con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo- alquilo sustituido, -X₅NR₉R₁₀, -X₅C(O)NR₉R₁₀, -X₅NR₉C(O)R₁₀, -X₅S(O)₀₋₂R₁₁, -X₅R₁₁; R₉ y R₁₀ son independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y R₁₁ es heterocicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales alquilo C₁₋₄;

R₃ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroarilo C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; en donde cualquier alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R³ opcionalmente se sustituye por 1-3 radicales seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, -X₅S(O)₀₋₂NR₉R₁₀ y -X₅OR₉; en donde X₅, R₉ y R₁₀ son como se describió anteriormente;

15 R₄₅ se selecciona de arilo C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados de halo- alquilo C₁₋₄ sustituido y heterociclo C₃₋₈-alquilo C₀₋₄; en donde cualquier sustituyente heterocicloalquilo de R₄₅ opcionalmente se sustituye por 1 a 3 radicales alquilo C₁₋₄;

R₃₅, R₂ y R₆ se seleccionan independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, y halo-alquilo C₁₋₄ sustituido.

20 En otra descripción, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I^{**}, en donde R₁ representa NR₇R₈, en los que:

25 R₇ se selecciona de hidrógeno, metilo, isopropilo, carboxi-etilo, amino-propilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, diisopropil-amino-etilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, fenilo, furanil-metilo, bencilo, 1 -fenil-etilo, piridinilo, fenetilo, morfolino- propilo, 3-(2-oxo-pirrolidin- 1- il)-propilo, cicloheptilo, morfolino-etilo, ciclopropilo, piridinil-etilo; en donde cualquier fenilo, bencilo, piridinilo, fenetilo, morfolino, ciclopropilo, cicloheptilo, piridinilo, furanilo y benzo-dioxolilo opcionalmente se sustituye por 1 a 2 radicales seleccionados de metilo, dimetil-amino, metil-carbonil-amino, morfolino, morfolino-metilo, morfolino-sulfonilo, metilpiperazinilo, trifluoro-metilo, halo, metoxi, metil-amino-carbonilo, amino-carbonilo, metil-carbonil-amino, R₈ es hidrógeno o R₇ y R₈ junto con el átomo de nitrógeno al que R₇ y R₈ se unen forman morfolino,

30 X₁ es oxígeno y el otro radicales y símbolos que tienen el mismo significado como se proporciona para un compuesto de la Fórmula I^{**} anterior.

35 En una descripción adicional con respecto a un compuesto de la Fórmula I^{**}, R₃ se selecciona de hidrógeno, metilo, 2- metoxi- 1- metil -etilo, piridinil-metilo, piridinil-etilo, morfolino, pirrolidinil-etilo, fenetilo, morfolino-etilo, morfolino-propilo, 3-(2-oxo-pirrolidin- 1- il)-propilo, cicloheptilo, 3-(tetrahidro-furan-2-il)-metilo, pirrolidinil-etilo y pirazinil-metilo; en donde cualquier alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₃ se sustituye opcionalmente por 1-3 radicales seleccionados de fluoro, metilo y amino-sulfonilo.

En otra descripción con respecto a un compuesto de la Fórmula I^{**}, s y r son ambos 1; R₃₅ se selecciona de metilo, metoxi y fluoro; y R₄₅ se selecciona de fenilo opcionalmente se sustituye por trifluorometilo, piperazinil-metilo; en donde cualquier sustituyente piperazinilo de R₄₅ se sustituye opcionalmente por metilo.

En otra descripción, r es 0; s se selecciona de 1 o 2; y R₃₅ se selecciona de metoxi y trifluorometilo.

40 Los compuestos preferidos de la Fórmula I^{**} se seleccionan de: N-[4 - metil - 3- (3 -metil- 3- {6-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil) - amino] -pirimidin-4 - il]-ureido) -fenil]- 3- trifluorometil -benzamida; N-(3-{3-[6-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilamino) -pirimidin- 4 - il]- 3- metil -ureido}-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-(3-{3-[6-(3-Dimetilamino -fenilamino)-pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido}-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-(3-{3-[6-(3-Acetilamino -fenilamino)-pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido}-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-(4 - metil - 3- {3 -metil- 3-[6-(4 - morfolin-4 - il -fenilamino) -pirimidin-4 - il]-ureido) -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-[4 - metil - 3- (3 -metil- 3-[6-(4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin-4 - il)-ureido) -fenil]- 3- trifluorometil -benzamida; N- {3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (2-morfolin-4 - il-etil)-ureido]-4 - metilfenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-(3- {3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- [3-(2-oxo-pirrolidin- 1- il)-propil]-ureido}-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-(4 - Fluoro-3- {3-[6-(4 - trifluorometil -fenilamino) -pirimidin-4 - il]-ureido) -fenil}-4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil)benzamida; N-(3-{3-[6-(4 - Cloro -bencilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido}-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometilbenzamida; N-{4 - metil - 3- [3 -metil- 3- (6-phenetilamino -pirimidin-4 - il)-ureido] -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida; N-(3-{3-[6-(4 - Metoxi -bencilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido}-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-[4 - metil - 3- (3 -metil- 3- {6-[3-(2-oxo-pirrolidin- 1- il)-propilamino] -pirimidin-4 - il]-ureido) -fenil]- 3- trifluorometilbenzamida; N-{4 - metil - 3-

[3 -metil- 3- (6-metilamino -pirimidin-4 - il)-ureido] -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-(4 - metil - 3- {3 -metil- 3- [6-(1 -fenil -etilamino) -pirimidin-4 - il]-ureido} -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-(4 - metil - 3- {3 -metil- 3- [6-(3-morfolin-4 - il-propilamino) -pirimidin-4 - il]-ureido} -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-(3-[3-(6-Ciclopentilamino -pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-(3- {3-[6-(2-Diisopropilamino -etilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido)-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-(4 - metil - 3- {3 -metil- 3- [6-(2-piridin-2-il -etilamino) -pirimidin-4 - il]-ureido} -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-{3-[3-(6-isopropilamino -pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-[3-(3- {6-[(Furan-2-ilmetil) -amino] -pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido)-4 - metilfenil]- 3- trifluorometil -benzamida; N- {3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-(3-{3-[6-(2-Aminoetilamino)- pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido)-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-[3-(3-{6-[2-(4 - Fluorofenil) -etilamino] -pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido)-4 - metil -fenil]- 3- trifluorometil -benzamida; N-(3-{3-[6-(4 - Fluorobencilamino)- pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido)-4 - metilfenil)- 3- trifluorometil -benzamida; ácido 3-(6-{1 -metil- 3- [2 -metil- 5-(3-trifluorometil-benzoilamino) -fenil]-ureido} -pirimidin-4 - ilamino)-propiónico; N-(3-{3-[6-(3-Amino-propilamino)- pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido)-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-[3-(3-{6-[2-(4 - Metoxifenil) -etilamino] -pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido)-4 - metilfenil]- 3- trifluorometil -benzamida; N-(3-{3-[6-(6-Metoxi- piridin- 3- ilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido)-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-(4 - metil - 3- {3 -metil- 3- [6-(2-trifluorometil -bencilamino) -pirimidin-4 - il]-ureido} -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-[3-(3- {6-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil) -amino] -pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido)-4 - metil -fenil]- 3- trifluorometil -benzamida; N-[4 - metil - 3- [3 -metil- 3- (6-morfolin-4 - il -pirimidin-4 - il)-ureido] -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-(4 - metil - 3- {3 -metil- 3- [6-(2-morfolin-4 - il -etilamino) -pirimidin-4 - il]-ureido} -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-(4 - metil - 3- {3 -metil- 3- [6-((3 -metil- amino-carbonil -fenil)-amino) -pirimidin-4 - il]-ureido} -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-{3-[3-(6-Ciclopropilamino -pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-(4 - metil - 3- [3 -metil- 3- [6-((4 - amino-carbonil -fenil)-amino) -pirimidin-4 - il]-ureido} -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-(3-{3-[6-(4 - Acetilamino -fenilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido)-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-[4 - metil - 3- (3 -metil- 3- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1-ilmetil) -fenilamino] -pirimidin-4 - il)-ureido} -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-(4 - metil - 3- {3 -metil- 3- [6-(3-morfolin-4 - ilmetil -fenilamino) -pirimidin-4 - il]-ureido} -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-[4 - metil - 3- (3 -metil- 3- {6-[3-(morfolino-4 - sulfonil) -fenilamino] -pirimidin-4 - il]-ureido} -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-{3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- ciclopentil -ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-{3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (tetrahydro-furan- 2-ilmetil) -ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-{3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (2-pirrolidin- 1- il-etil)-ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-{3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (5 -metil- pirazin- 2-ilmetil) -ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-{3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (2-metoxi- 1- metil-etil)-ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-{3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- piridin- 2-ilmetil -ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-{3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (2-piridin-2-iletíl)-ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-{3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- morfolin-2 - il-ureido]- 4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-(3-{3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- [2-(1 -metil- pirrolidin-2- il)-etil]-ureido)-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-(3-{3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- [2-(4 - sulfamoidfenil) -etil]-ureido)-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-{3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (3-morfolin- 4 - il-propil)-ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-(3-{3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- [2-(2-fluoro -fenil)- etil]-ureido)-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-{3-[3-[6-(2,6-Dimetil-piridin- 3- ilamino) -pirimidin- 4 - il]- 3- (2-morfolin-4 - il-etil)-ureido]-4 - metilfenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-{3-[3-[6-(4,6-Dimetil-piridin- 3-ilamino) -pirimidin- 4 - il]- 3- (2-morfolin-4 - il-etil)-ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N- {3-[3-(6-Amino-5 -metil- pirimidin-4 - il)- 3- (2-morfolin-4 - il-etil)-ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida; N-{3-[3-(6-Amino-2 -metil- pirimidin-4 - il)- 3- (2-morfolin-4 - il-etil)-ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometilbenzamida; 1-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (2,4 - dimetoxi -fenil)- 1- (2-morfolin-4 - il-etil)-urea; 1-(6-Amino -pirimidin- 4 - il)- 3- (2,5-dimetoxi -fenil)- 1- (2-morfolin-4 - il-etil)-urea; 1-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (3,4 - dimetoxi -fenil)- 1-(2-morfolin-4 - il-etil)-urea; 1-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (3,5-dimetoxi -fenil)- 1- (2-morfolin-4 - iletíl)- urea; 1-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (3,5-bis-trifluorometil -fenil)- 1- (2-morfolin-4 - il-etil)-urea; y 1-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (3,5-bis-trifluorometil -fenil)- 1- (2-morfolin-4 - il-etil)-tiourea.

Los compuestos preferidos adicionales de la Fórmula I** se detallan en los Ejemplos y la Tabla I, infra.

Los compuestos de la Fórmula I** inhiben la quinasa abl, especialmente quinasa v-abl. Los compuestos de la Fórmula I* también inhiben la quinasa BCR-Abl tipo natural y mutaciones de quinasa BCR-Abl y así son adecuados para el tratamiento de cáncer positivo Bcr-abl y enfermedades de tumor, tal como leucemias (especialmente leucemia mielóide crónica y leucemia linfoblástica aguda, en donde especialmente se encuentran mecanismos apoptóticos de acción), y también muestra efectos en el subgrupo de mastocitos leucémicos así como también potencial para la purificación de estas células in vitro después del retiro de dichas células (por ejemplo, retiro de médula ósea) y reimplante de las células una vez se han despejado de células de cáncer (por ejemplo, reimplante de células purificadas de médula ósea).

El PDGF (Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas) es un factor de crecimiento que ocurre comúnmente, que cumple una función importante en el crecimiento normal y también en la proliferación celular patológica, tal como se ve en carcinogénesis y en enfermedades de las células de músculo liso de vasos sanguíneos, por ejemplo en aterosclerosis y trombosis. Los compuestos de la Fórmula I** pueden inhibir la actividad del receptor PDGF (PDGFR) y, por lo tanto, son adecuados para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, tal como gliomas, sarcomas, tumores de próstata, y tumores de colon, mama, y ovario.

Los compuestos de la Fórmula I** no se pueden utilizar solo como una sustancia que inhibe el tumor, por ejemplo en cáncer de pulmón microcítico, pero también como un agente para tratar trastornos proliferativos no malignos, tal como aterosclerosis, trombosis, soriasis, escleroderma y fibrosis, así como también para la protección de mastocitos, por ejemplo para combatir el efecto hemotóxico de agentes quimioterapéuticos, tal como 5-fluoruracilo, y en asma.

5 Los compuestos de la Fórmula I** se pueden utilizar especialmente para el tratamiento de enfermedades, que responden a una inhibición del receptor quinasa PDGF.

Los compuestos de la Fórmula I** muestran efectos útiles en el tratamiento de trastornos que surgen como resultado de trasplante, por ejemplo, trasplante alogénico, especialmente rechazo de tejido, tal como especialmente bronquiolitis obliterante (OB), es decir un rechazo crónico de trasplantes de pulmón alogénico. En contraste a

10 pacientes sin OB, aquellos con OB frecuentemente muestran una concentración elevada de PDGF en fluidos de lavado broncoalveolar.

Los compuestos de la Fórmula I** son efectivos también en enfermedades asociadas con migración y proliferación de célula de músculo liso vascular (en donde PDGF y PDGF-R frecuentemente también cumple 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 vascular in vitro y in vivo se puede demostrar mediante la administración de los compuestos de la presente invención, y también al investigar su efecto en el engrosamiento de la intima vascular luego de lesión mecánica in vivo.

15

Los compuestos de la Fórmula I** también inhibe los procesos celulares que implican el factor de mastocito (SCF, también conocido como el ligando de c-Kit o factor de acero), tal como inhibir la autofosforilación del receptor SCF (equipo) y activación estimulada SCF de quinasa MAPK (proteína quinasa activada por mitógeno). Las células MO7e son una estirpe celular de leucemia promegacariocítica humana, que depende de SCF para la proliferación. Los compuestos de la invención pueden inhibir la autofosforilación de receptores SCF.

20

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 tipo de neuroendocrino en el intestino delgado y colon, en las células alfa del páncreas, en los monocitos y macrófagos de los nodos linfáticos y del bazo, y en las capas granulares de la epidermis (Shibayama and Koizumi, 1996). La expresión de la proteína TrkB se ha asociado con una evolución desfavorable de tumores de Wilms y de neuroblastomas. El TkrB, más aún, se expresa en células de próstata cancerosas pero no en células normales. La ruta de señalización en la dirección 3' de los receptores trk implica la cascada de activación MAPK a través de Shc, Ras activado, genes ERK-1 y ERK-2, y la ruta de transducción PLC-gamma (Sugimoto et al., 2001).

25

30

La quinasa, c-Src transmite las señales oncogénicas de muchos receptores. Por ejemplo, la sobreexpresión de EGFR o HER3/neu en tumores conduce a la activación constitutiva de c-Src, que es característica de célula maligna pero ausente de la célula normal. De otra parte, los ratones deficientes en la expresión de c-Src exhiben un fenotipo osteopetrótico, que indica una participación clave de c-Src en la función de osteoclasto y un posible involucramiento en trastornos relacionados.

35

La quinasa de la familia Tec, Bmx, proteína tirosina quinasa no receptora, controla la proliferación de las células de cáncer epitelial mamario.

El receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblasto se muestra que ejerce un efecto regulador negativo en médula ósea y una inhibición de proliferación de condrocitos. La displasia tanatofórica está provocada por diferentes mutaciones en el receptor 3 de crecimiento de fibroblasto, y una mutación, TDII FGFR35, tiene una actividad de tirosina quinasa constitutiva que activa el factor de transcripción Stat1, que conduce a la expresión de un inhibidor de ciclo celular, disminuye el crecimiento y el desarrollo óseo anormal (Su et al., Nature, 1997, 386, 288-292). El FGFR35 también se expresa frecuentemente en múltiples cánceres tipo mieloma.

40

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

45

Lin et al (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078 y P. Lin (1998) PNAS 95, 8829-8834, han mostrado una inhibición del crecimiento de tumor y vascularización y también una reducción en metástasis de pulmón durante infecciones adenovíricas o durante inyecciones del dominio extracelular de Tie-2 (Tek) en tumor de mama y modelos de xenoinjerto de melanoma. Los inhibidores Tie2 se pueden utilizar en situaciones en donde la neovascularización tiene lugar de forma inapropiada (es decir en retinopatía diabética, inflamación crónica, soriasis, sarcoma de Kaposi, neovascularización crónica debido a degeneración macular, artritis reumatoide, hemangioma infantil y cánceres).

50

Lck cumple una función de señalización de célula T. Los ratones que carecen el gen Lck tienen una pobre capacidad de desarrollar timocitos. La función de Lck como un activador positivo de señalización de célula T que sugiere que los inhibidores Lck pueden ser útiles para tratar enfermedad autoinmunitaria tal como artritis reumatoide.

Los JNK, junto con otros MAPK, han estado implicados en tener una función en la respuesta celular mediada para cáncer, agregación de plaquetas inducida por trombina, trastornos de inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunitarias, muerte celular, alergias, osteoporosis y enfermedad cardíaca. Los objetivos terapéuticos se relacionan a la activación de la ruta JNK incluyen leucemia mielogenosa crónica (CML), artritis reumatoide, asma, osteoartritis, isquemia, cáncer y enfermedades neurodegenerativas. Como resultado de la importancia de activación de JNK asociada con enfermedad hepática o episodios de isquemia hepática, los compuestos de la invención también pueden ser útiles para tratar diversos trastornos hepáticos. Una función para JNK en enfermedad cardiovascular tal como infarto del miocardio o falla cardíaca congestivas también se ha reportado como ha sido mostrado por JNK media las respuestas hipertróficas a diversas formas de estrés cardíaco. Se ha demostrado que la cascada JNK también cumple una función en la activación de célula T, que incluye la activación del promotor IL-2. Sin embargo, los inhibidores de JNK pueden tener valor terapéutico en alterar las respuestas inmunes patológicas. Una función para la activación JNK en diversos cánceres también se han establecido, lo que sugiere el uso potencial de inhibidores JNK en cáncer. Por ejemplo, el JNK activado constitutivamente se asocia con tumorigenesis mediada por HTLV-1 [Oncogene 13:135-42 (1996)]. El JNK puede cumplir una función en sarcoma de Kaposi (KS). Otros efectos proliferativos de otras citoquinas implicadas en la proliferación KS, tal como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), IL-6 y TNF, también puede estar mediado por JNK. Adicionalmente, la regulación del gen c-jun en células p210 BCR-ABL transformadas corresponde con la actividad de JNK, que sugiere una función para inhibidores JNK en el tratamiento para leucemia mielogenosa crónica (C ML) [Blood 92:2450-60 (1998)].

Se considera que ciertas condiciones proliferativas anormales se asocian con expresión raf y, por lo tanto, se considera responden a la inhibición de expresión raf. Anormalmente los altos niveles de expresión de la proteína raf también están implicados en transformación y proliferación celular anormal. Estas condiciones proliferativas anormales también se considera responden a la inhibición de expresión raf. Por ejemplo, la expresión de la proteína c-raf se considera cumple una función la proliferación celular anormal debido a que se ha reportado que 60 % de todas las estirpes celulares de carcinoma de pulmón expresan inusualmente altos niveles de mRNA c-raf y proteína. Los ejemplos adicionales de condiciones proliferativas anormales son trastornos hiper-proliferativos tal como cánceres, tumores, hiperplasia, fibrosis pulmonar, angiogenia, soriasis, aterosclerosis y la proliferación celular de músculo liso en los vasos sanguíneos, tal como estenosis o reestenosis luego de angioplastia. La ruta de señalización celular del que raf es una parte también ha estado implicada en trastornos inflamatorios caracterizados por proliferación celular T (activación de célula T y crecimiento), tal como rechazo de injerto de tejido, choque de endotoxina, y nefritis glomerular, por ejemplo.

El estrés activa las proteínas quinasa (SAPK) son una familia de las proteínas quinasa que representa la penúltima etapa en las rutas de transducción de señal que resulta en activación del factor de transcripción c-jun y expresión de genes regulada por c-jun. En particular, el c-jun está implicado en la transcripción de genes que codifican las proteínas implicadas en la reparación de ADN que se daña debido a insultos genotóxicos. Por lo tanto, los agentes que inhiben la actividad SAPK en una célula que evita la reparación de ADN y sensibiliza la célula a los agentes que inducen el daño de ADN o inhibir la síntesis de ADN e inducir apoptosis de una célula o que inhibe la proliferación celular.

Las proteínas quinasa activadas por mitógeno (MAPK) son miembros de las rutas de transducción de señal conservadas que activan los factores de transcripción, factores de traducción y otras moléculas objetivo en respuesta a una variedad de señales extracelulares. Los MAPK se activan mediante fosforilación a un motivo de fosforilación dual que tiene la secuencia Thr-X-Tyr mediante quinasas de la proteína quinasa activada por mitógeno (MKK). En mayores eucariotes, la función fisiológica de señalización MAPK se ha correlacionado con eventos celulares tal como proliferación, oncogenia, desarrollo y diferenciación. De acuerdo con lo anterior, la capacidad de regular la transducción de señal por medio de estas rutas (particularmente por medio de MKK4 y MKK6) puede conducir al desarrollo de tratamientos y terapias preventivas para enfermedades humanas asociadas con señalización MAPK, tal como enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y cáncer.

De acuerdo con lo anterior, la presente descripción incluye adicionalmente un método para evitar o tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva (Véase, "Administración y Composiciones Farmacéuticas", infra) de un compuesto de la 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 que se va a tratar y el efecto deseado.

En general, los compuestos de la Fórmula I** se administrarán cantidades terapéuticamente efectivas mediante cualquiera de los modos usuales y aceptables conocidos en la técnica, de forma única o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente dependiendo de la severidad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores.

En general, se indica que los resultados satisfactorios se obtienen sistémicamente en dosificaciones diarias de aproximadamente 0.03 a 2.5mg/kg por peso corporal. Una dosificación diaria indicada en un mamífero más grande, por ejemplo humanos, está en el rango de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 100 mg, administrada en forma conveniente, por ejemplo en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral comprenden de ca. 1 a 50 mg de ingrediente activo.

Los compuestos de la Fórmula I** se pueden administrar como composiciones farmacéuticas mediante cualquier ruta convencional, en particular entéricamente, por ejemplo, oralmente, por ejemplo, en la forma de comprimidos o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo, en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, tópicamente, por ejemplo, en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o 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 por lo menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable se puede fabricar de una forma convencional mediante métodos de mezcla, granulado o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y o povidona; si se desea d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o las mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes. Las composiciones inyectables que pueden ser soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y supositorios se pueden preparar de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones se pueden esterilizar y/o contienen adyuvantes, tal como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o los reguladores. Adicionalmente, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención con un portador. Un portador puede incluir solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al pasaje a través de la piel del anfitrión. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un elemento de respaldo, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente un índice que suministra la barrera para suministrar el compuesto a la piel del anfitrión a un índice controlado y predeterminado durante un periodo prolongado, y significa que asegura el dispositivo a la piel. También se pueden utilizar formulaciones transdérmicas de matriz. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y ojos, son preferiblemente soluciones acuosas, ungüentos, cremas o geles bien conocidas en la técnica. Estos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes que mejoran la tonicidad, reguladores y conservantes.

Los compuestos de la Fórmula I** se pueden administrar en cantidades terapéuticamente efectivas en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). Por ejemplo, pueden ocurrir efectos sinérgicos con otras sustancias inmunomoduladoras o anti-inflamatorias, por ejemplo cuando se utiliza en combinación con ciclosporina, rapamicina, o ascomicina, o análogos inmunosupresores de los mismos, por ejemplo ciclosporina A (CsA), ciclosporina G, FK-506, rapamicina, o compuestos comparables, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, mofetil micofenolato, 15-deoxispergualina, anticuerpos inmunosupresores, especialmente anticuerpos monoclonales para receptores de leucocito, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45, CD58 o sus ligandos, u otro compuestos inmunomoduladores, tal como CTLA41g. En donde los compuestos de la invención se administran en conjunto con otras terapias, dosificaciones de los compuestos co-administrados por supuesto variará dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, en el fármaco específico empleado, en la afección que se va a tratar y así sucesivamente.

La descripción también proporciona combinaciones de farmacéutico, por ejemplo un equipo, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la Fórmula I** como se describe aquí, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) por lo menos un co-agente. El equipo puede comprender instrucciones para su administración.

Los términos "co-administración" o "administración combinada" o similares como se utiliza aquí significa que abarca la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente único, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente por la misma ruta de administración o al mismo tiempo.

El término "combinación farmacéutica" como se utiliza aquí significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones fijas o no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la Fórmula I** y un co-agente, ambos se administran a un paciente simultáneamente en la forma de una entidad o dosificación única. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la Fórmula I** y un co-agente, ambos se administran a un paciente con entidades separadas simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente sin límites de tiempo específicas, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Lo último también aplica a terapia de cóctel, por ejemplo la administración de 3 o más ingredientes activos.

La presente descripción también incluye procesos para la preparación de compuestos de la Fórmula I**. En las reacciones descritas aquí, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, en donde estas se desean en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales se pueden utilizar de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

Los ejemplos detallados de la síntesis de un compuesto de la Fórmula I** se pueden encontrar en los Ejemplos, infra. Los ejemplos incluyen síntesis de fase sólida de los compuestos de la Fórmula I**.

Un compuesto descrito aquí se puede administrar solo o en combinación con uno o más otros agentes terapéuticos, la posible terapia de combinación toma la forma de combinación fija o la administración de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos es en forma de etapas o se da independientemente uno del otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más de otros agentes terapéuticos. Un compuesto del tipo descrito aquí se puede administrar a pesar de o adicionalmente especialmente para terapia de tumor, tal como terapia de leucemia, en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, intervención quirúrgica, o una combinación de estos. La terapia a largo plazo es igualmente posible como terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describió anteriormente. Otros tratamientos posibles son terapia para mantener el estado del paciente después de regresión de tumor, o incluso terapia quimiopreventiva, por ejemplo en pacientes en riesgo.

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

Un compuesto de acuerdo con la invención no es solo para manejo (profiláctico y preferiblemente terapéutico) de humanos, sino también para el tratamiento de otros animales de sangre caliente, por ejemplo de animales comercialmente útiles, por ejemplo roedores, tal como ratones, conejos o ratas, o conejillos de indias. Dicho compuesto también se puede utilizar con un estándar de referencia en los sistemas de prueba descritos anteriormente para permitir una comparación con otros compuestos.

En general, la invención también se relaciona con el uso de un compuesto descrito aquí o un óxido N del mismo para la inhibición de actividad de tirosina quinasa, ya sea in vitro o in vivo.

Con los grupos de compuestos preferidos descritos aquí y óxidos N de los mismos, se pueden utilizar razonablemente definiciones de sustituyentes de las definiciones generales mencionadas aquí anteriormente, por ejemplo, para reemplazar definiciones más generales con definiciones más específicas o especialmente con definiciones caracterizadas que se prefieren.

Especialmente, la invención se relaciona con el uso de un compuesto descrito aquí o de un óxido N o un posible tautómero del mismo o de una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que responde a una inhibición de la actividad de la proteína quinasa, en donde la enfermedad es una enfermedad neoplásica.

Más particularmente, la invención se relaciona con el uso de un compuesto descrito aquí o de un óxido N o un posible tautómero del mismo; o de un sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de leucemia que responde a una inhibición de Abl, Abl-Bcr, que incluye formas mutantes de los mismos, y la actividad tirosina quinasa VEGF-R2.

Los productos activos particulares son compuestos mencionados en los ejemplos y sales, ésteres, óxidos N o profármacos de los mismos.

Un compuesto de la invención se puede preparar mediante procesos que, aunque no se aplica hasta ahora a los nuevos compuestos de la presente invención, se conocen per se, en donde los compuestos e intermedios que también pueden estar presentes con grupos funcionales en forma protegida si es necesario y/o en la forma de sales, que proporciona un grupo formado de sal está presente y la reacción en forma de sal es posible; se retiran cualesquier grupos protectores en un derivado protegido de un compuesto descrito aquí; y, si se desea, un compuesto obtenible descrito aquí se convierte en otro compuesto descrito aquí o un óxido N del mismo, un

compuesto libre descrito aquí se convierte en una sal, una sal obtenible de un compuesto descrito aquí se convierte en el compuesto libre o otra sal, y/o una mezcla de compuestos isoméricos descritos aquí se separa en los isómeros individuales.

5 Los compuestos de la invención en forma no oxidada se pueden preparar de óxidos N de los compuestos de la invención mediante tratamiento con un agente de reducción (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenil fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) de 0 a 80° C.

10 Los derivados de profármaco de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante métodos conocidos por aquellas personas medianamente versadas en la técnica (por ejemplo, para detalles adicionales véase Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, se pueden preparar profármacos apropiados al hacer reaccionar un compuesto no derivado de la invención con un agente de carbamitación adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, para-nitrofenilo carbonato, o similares).

15 Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden hacer por el medio conocido por aquellas personas medianamente versada en la técnica. Se puede encontrar una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de los grupos protectores y su retiro en T. W. Greene, "Group protectors in Organic Chemistry", 3ra edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en forma conveniente, o formar durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar en forma conveniente mediante recristalización de una mezcla de solvente acuosa/orgánica, utilizando solventes orgánicos tal como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

25 Los compuestos de la invención se pueden preparar como estereoisómeros individuales al hacer reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separar los diastereómeros y recuperar los enantiómeros ópticamente puros. Aunque se puede llevar a cabo resolución de los enantiómeros utilizando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, se prefieren complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se pueden separar fácilmente al tomar ventaja de estas diferencias. Los diastereómeros se pueden separar mediante cromatografía, o preferiblemente, mediante técnicas de separación/resolución con base en diferencias en la solubilidad. El enantiómero ópticamente puro luego se recupera, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no resultaría en racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución e los estereoisómeros de los compuestos de su mezcla racémica se puede encontrar en Jean Jacques, yre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

35 En la medida que la producción de los materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos se conocen o se pueden preparar análogamente a los métodos conocidos en la técnicas o como se describe en los Ejemplos adelante.

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

40 Grupos protectores

Si uno o más otros grupos funcionales, por ejemplo carboxi, hidroxil, amino, o mercapto, son o necesitan ser protegidos en un compuesto descrito aquí, debido a que no deben tomar parte en la reacción, estos son dichos grupos son como se utiliza usualmente en la síntesis de amidas, en particular compuestos de péptido, y también de cefalosporinas y penicilinas, así como también derivados de ácido nucleico y azúcares.

45 Los grupos protectores ya pueden estar presentes en precursores y deben proteger los grupos funcionales relacionados contra reacciones secundarias indeseadas, tal como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan fácilmente, es decir sin reacciones secundarias indeseadas, para el retiro, normalmente mediante solvólisis, reducción, fotólisis o también mediante actividad de enzima, por ejemplo bajo condiciones análogas a condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, qué grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y adelante.

La protección de dichos grupos funcionales mediante dichos grupos protectores, los grupos protectores propiamente dichos, y sus reacciones de retiro se describen por ejemplo en textos de referencia estándar para síntesis de

péptido como se citó aquí anteriormente, y en textos especiales en grupos protectores tal como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, en "Methodeen der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben-Weil, 4ta edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, y in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York.

5 Preparaciones farmacéuticas, métodos, y usos

La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito aquí o un óxido N del mismo como ingrediente activo y que se puede utilizar especialmente en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

10 Los compuestos farmacológicamente aceptables de la presente invención se pueden utilizar, por ejemplo, para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto descrito aquí, o un sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, como ingrediente activo junto o en mezcla con una cantidad significativa de uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos.

15 La invención también se relaciona con una composición farmacéutica que es adecuada para administración al animal de sangre caliente, especialmente un humano (o a células o estirpes celulares derivadas de un animal de sangre caliente, especialmente un humano, por ejemplo linfocitos), para el tratamiento, en un aspecto más amplio de la invención, prevención de (= profilaxis contra) una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la proteína tirosina quinasa, especialmente una de las enfermedades mencionadas anteriormente como se prefiere para uso de un compuesto descrito aquí, que comprende una cantidad de un compuesto novedoso descrito aquí, o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es efectiva para dicha inhibición, junto con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

20 Se prefieren especialmente composiciones para administración entérica, tal como administración nasal, bucal, rectal o, especialmente, oral, y para administración parenteral, tal como administración intravenosa, intramuscular o subcutánea, a animales de sangre caliente, especialmente humanos. Las composiciones comprenden el ingrediente activo solo o, preferiblemente, junto con un portador farmacéuticamente aceptable. La dosificación del ingrediente activo depende de la enfermedad que se va a tratar y luego la especie, su edad, peso, y afección individual, los datos farmacocinéticos individuales, y el modo de administración.

25 La presente invención se relaciona especialmente con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito aquí, un tautómero, un óxido N o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato de las mismas, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

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

35 La invención también se relaciona con procesos y con el uso de compuestos descritos aquí u óxidos N de los mismos para la preparación de preparaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos aquí u óxidos N de los mismos como componente (ingrediente activo).

40 Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 1% a aproximadamente 95 % del ingrediente activo, las formas de administración de dosis única que comprende en la realización preferida de aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 % del ingrediente activo y formas que no son del tipo de dosis único que comprende en la realización preferida de aproximadamente 5% a aproximadamente 20 % del ingrediente activo. Las formas de dosis unitaria son, por ejemplo, comprimidos cubiertos o no cubiertos, ampollas, ampolletas, supositorios, o cápsulas. Las formas de dosificación adicionales son, por ejemplo, ungüentos, cremas, pastas, espumas, tinturas, rociadores, etc. Ejemplos son cápsulas que contienen de aproximadamente 0.05 g a aproximadamente 1.0 g del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan en una forma conocida per se, por ejemplo por medio de mezcla convencional, procesos de granulación, cubrimiento, disolución o liofilización.

50 Se da preferencia al uso de soluciones del ingrediente activo, y también suspensiones o dispersiones, especialmente soluciones acuosas isotónicas, dispersiones o suspensiones que, por ejemplo en el caso de composiciones liofilizadas que comprenden el ingrediente activo solo o junto con un portador se pueden hacer antes de uso. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsificantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores y se preparan en una forma conocida per se, por ejemplo por medio de procesos de

disolución y liofilización convencionales. Dichas soluciones o suspensiones pueden comprender agentes o solubilizantes que aumentan la viscosidad, tal como carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, dextrano, povidona o gelatina.

5 Las suspensiones en aceite comprenden como el componente de aceite los aceites vegetales, sintéticos o semi-sintéticos habituales para propósitos de inyección. Se pueden mencionar como tal especialmente ésteres de ácido graso líquidos que contienen como el componente ácido un ácido grado de cadena larga que tiene de 8 a 22, especialmente de 12 a 22, átomos de carbono, por ejemplo ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico o ácidos insaturados correspondientes, por ejemplo ácido oleico, ácido eláidico, ácido erúxico, ácido brasídico o ácido linoleico, si se desea con la adición de antioxidantes, por ejemplo vitamina E, β -caroteno o 3,5-di-tert-butil-4 -hidroxitolueno. El componente de alcohol de aquellos ésteres de ácido graso tiene un máximo de 6 átomos de carbono y es un mono- o poli-hidroxi, por ejemplo un mono-, di- o tri-hidroxi, alcohol, por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol o los isómeros de los mismos, pero especialmente glicol y glicerol. Los siguientes ejemplos de ésteres de ácido graso por lo tanto se mencionan: etil oleato, isopropil miristato, isopropil palmitato, "Labrafil M 2375" (glicerol trioleato de polioxietileno, Gattefossé, Paris), "Miglyol 812" (triglicérido de ácidos grasos saturados con una longitud de cadena de C_8 a C_{12} , Hüls AG, Alemania), pero especialmente aceites vegetales, tal como aceite de semilla de algodón, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de soja y más especialmente aceite de nuez molida.

20 Se preparan composiciones de inyección en forma habitual bajo condiciones estériles; lo mismo aplica también a introducir las composiciones en ampollas o frascos y sellar los contenedores.

25 Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener al combinar el ingrediente activo con portadores sólidos, si se desea granular una mezcla resultante, y procesar la mezcla, si se desea o es necesario, después de la adición de excipientes apropiados, en comprimidos, núcleos de grajeas o cápsulas. También es posible que se incorporen en portadores de plástico que permiten difundir los ingredientes activos o ser liberados en cantidades medidas.

30 Los portadores adecuados son especialmente rellenos, tal como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato tricalcio o hidrogen fosfato de calcio, y aglutinantes, tal como pastas de almidón utilizando por ejemplo maíz, trigo, arroz o almidón de papa, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o povidona, y/o, si se desea, desintegrantes, tal como los almidones mencionados anteriormente, y/o almidón carboximetilo, povidona entrecruzada, agar, ácido alginico o una sal de los mismos, tal como alginato de sodio. Los excipientes son especialmente acondicionadores y lubricantes de flujo, por ejemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, tal como estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de grajea con recubrimientos opcionalmente entéricos adecuados, se utilizan, inter alia, soluciones de azúcar concentradas que pueden comprender goma arábica, talco, povidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o soluciones de recubrimiento en solventes orgánicos adecuados, o, para la preparación de recubrimientos entéricos, soluciones de preparaciones adecuadas de celulosa, tal como ftalato de etilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Las cápsulas son cápsulas llenas en seco hechas de gelatina y cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas rellenas en seco pueden comprender el ingrediente activo en la forma de gránulo, por ejemplo con rellenos, tal como lactosa, aglutinantes, tal como almidones, y/o emolientes, tal como talco o estearato de magnesio, y si se desea con estabilizantes. En cápsulas blandas el ingrediente activo se disuelve preferiblemente suspende en excipientes de aceite adecuados, tal como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, también es posible que se agreguen estabilizantes y/o agentes antibacterianos. Se pueden agregar tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grajea o envolturas de cápsulas, por ejemplo para propósitos de identificación o para indicar diferentes dosis de ingrediente activo.

Se pueden proporcionar núcleos de comprimido con recubrimientos opcionalmente entéricos adecuados a través del uso de, inter alia, soluciones de azúcar concentradas que pueden comprender goma arábica, talco, povidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o soluciones de recubrimiento en solventes orgánicos adecuados o mezclas de solvente, o, para la preparación de recubrimientos entéricos, soluciones de preparaciones adecuadas de celulosa.

50 Las composiciones farmacéuticas para administración oral también incluyen cápsulas duras que consisten de gelatina, y también cápsulas blandas selladas que consisten de gelatina y un plastificante. Las cápsulas duras pueden contener el ingrediente activo en la forma de gránulos, por ejemplo en mezcla con rellenos, aglutinantes, y/o emolientes, y opcionalmente estabilizantes. En cápsulas blandas, el ingrediente activo se disuelve preferiblemente o suspenden en excipientes líquidos adecuados, a los que también se pueden agregar estabilizantes y detergentes.

55 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal son, por ejemplo, supositorios que consisten de una combinación del ingrediente activo y una base de supositorio. Para administración parenteral, las soluciones acuosas de un ingrediente activo en forma soluble en agua, por ejemplo de una sal soluble en agua, o suspensiones de inyección acuosa que contienen sustancias que aumentan la viscosidad, por ejemplo carboximetilcelulosa de

sodio, sorbitol y/o dextrano, y, si se desea, estabilizantes, son especialmente adecuados. El ingrediente activo, opcionalmente junto con excipientes, también puede estar en la forma de un liofilizado y se puede hacer en una solución antes de administración parenteral mediante la adición de solventes adecuados.

5 Las soluciones tal como se utilizan, por ejemplo, para administración parenteral también se pueden emplear como soluciones de infusión.

10 La invención se relaciona de forma similar a un proceso o un método para el tratamiento de una de las afecciones patológicas mencionadas aquí anteriormente, especialmente una enfermedad que responde a una inhibición de una tirosina quinasa, especialmente una enfermedad neoplásica correspondiente. Los compuestos descritos aquí u óxidos N de los mismos se pueden administrar como tal o especialmente en la forma de composiciones farmacéuticas, profilácticamente o terapéuticamente, preferiblemente en una cantidad efectiva contra dichas enfermedades, a un animal de sangre caliente, por ejemplo un humano, que requiere dicho tratamiento. En el caso de un individuo que tiene peso corporal de aproximadamente 70 kg la dosis diaria administrada es de aproximadamente 0.05 g a aproximadamente 5 g, preferiblemente de aproximadamente 0.25 g a aproximadamente 1.5 g, de un compuesto de la presente invención.

15 La invención también proporciona un método para tratar una enfermedad dependiente de la proteína quinasa, que comprende administrar a un animal de sangre caliente, por ejemplo un humano, uno o más compuestos citoestáticos o citotóxicos por ejemplo Glivec® en combinación con un compuesto de la invención, si es al mismo tiempo, o un tiempo separado. El término "al mismo tiempo" se toma que significa en sucesión rápida o inmediatamente después de otro.

20 La presente invención se relaciona especialmente también con el uso de un compuesto descrito aquí u óxidos N del mismo, o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente un compuesto descrito aquí que se dice que se prefiere, o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como tal o en la forma de una formulación farmacéutica con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable para el manejo terapéutico y también profiláctico de una o más de las enfermedades mencionadas aquí anteriormente, preferiblemente una enfermedad que responde a una inhibición de una proteína quinasa, especialmente una enfermedad neoplásica, más especialmente leucemia que responde a una inhibición de la tirosina quinasa Abl.

La cantidad de dosis preferida, composición, y preparación de formulaciones farmacéuticas (medicinas) que se utilizan en cada caso se describieron anteriormente.

30 Un compuesto descrito aquí también se puede utilizar para ventaja en combinación con otros agentes antiproliferativos. Dichos agentes antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a inhibidores aromatasas, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, agentes alquilantes, inhibidores de desacetilasa histona, inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores COX-2, inhibidores MMP, inhibidores mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos platino, compuestos que reducen la actividad de la proteína quinasa y compuestos anti-angiogénicos adicionales, agonistas de gonadotropina, antiandrógenos, bengamidas, bisfosfonatos, anticuerpos antiproliferativos y temozolomida (TEMODAL®).

40 El término "inhibidores aromatasas" como se utiliza aquí se relaciona con compuestos que inhiben la producción de estrógenos, es decir la conversión de los sustratos yrostediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, vorozol, fadrozol, anastrozol y, muy especialmente, letrozol. Se puede administrar Exemestano, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial de AROMASIN™. Se puede administrar formestano, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial LENTARON™. Se puede administrar fadrozol, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial AFEMA™. Se puede administrar anastrozol, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ARIMIDEX™. Se puede administrar letrozol, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial FEMARA™ o FEMART™. Se puede administrar aminoglutetimida, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ORIMETEN™.

Una combinación de la invención que comprende un agente antineoplásico que es un inhibidor aromatasas es particularmente útil para el tratamiento de tumores de mama positivos del receptor de hormona.

50 El término "antiestrógenos" como se utiliza aquí se relaciona con compuestos que antagonizan el efecto de los estrógenos en el nivel de receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. Se puede administrar tamoxifeno, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial NOLVADEX™. Se puede administrar clorhidrato de raloxifeno, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial EVISTA™. Se puede formular

fulvestrant como se describe en el documento US 4,659,516 o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial FASLODEX™.

5 El término "inhibidores de topoisomerasa I" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a topotecan, irinotecan, 9-nitrocampotecina y el conjugado macromolecular campotecina PNU-166148 (compuesto A1 en el documento WO99/17804). Se puede administrar irinotecan, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial CAMPTOSAR™. Se puede administrar topotecan, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial HYCAMTIN™.

10 El término "inhibidores de topoisomerasa II" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a las doxorubicina antraciclina (que incluyen Formulación liposómica, por ejemplo CAELYX™), epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etoposida y teniposida. Se puede administrar etoposida, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ETOPOPHOS™. Se puede administrar teniposida, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial VM 26-BRISTOL™. Se puede administrar doxorubicina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ADRIBLASTIN™. Se puede administrar epirubicina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial FARMORUBICIN™. Se puede administrar idarubicina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ZAVEDOS™. Se puede administrar mitoxantrona, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial NOVANTRON™.

20 El término "agentes activos de microtúbulo" se relacionan con agentes desestabilizantes de microtúbulo o estabilizantes de microtúbulo que incluyen, pero no se limitan a taxanos paclitaxel y docetaxel, los alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolida y epotilonas, tal como epotilona B y D. Se puede administrar docetaxel, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial TAXOTERE™. Se puede administrar sulfato de vinblastina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial VINBLASTIN R.P.™. Se puede administrar sulfato de vincristina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial FARMISTIN™.

30 El término "agentes alquilantes" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a ciclofosfamida, ifosfamida y melfalán. Se puede administrar ciclofosfamida, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial CICLOSTIN™. Se puede administrar ifosfamida, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial HOLOXAN™.

El término "inhibidores de desacetilasa histona" se relaciona con compuestos que inhiben la desacetilasa histona y que posee actividad antiproliferativa.

El término "inhibidores farnesil transferasa" se relaciona con compuestos que inhiben la farnesil transferasa y que posee actividad antiproliferativa.

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

El término "inhibidores MMP" se relaciona con compuestos que inhiben la matriz metaloproteinasas (MMP) y que posee actividad antiproliferativa.

40 El término "inhibidores mTOR" se relaciona con compuestos que inhiben el objetivo mamífero de rapamicina (mTOR) y que posee actividad antiproliferativa tal como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 y ABT578.

45 El término "antimetabolitos antineoplásicos" incluye, pero no se limita a 5-fluorouracilo, tegafur, capecitabina, cladribina, citarabina, fosfato de fludarabina, fluorouridina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, hidroxurea, metotrexato, edatrexato y sales de dichos compuestos, y adicionalmente ZD 1694 (RALTITREXED™), LY231514 (ALIMTA™), LY264618 (LOMOTREXOL™) y OGT719.

El término "compuestos platino" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a carboplatino, cis-platino y oxaliplatino. Se puede administrar carboplatino, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial CARBOPLAT™. Se puede administrar oxaliplatino, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ELOXATIN™.

50 El término "compuestos que reducen la actividad de la proteína quinasa y compuestos anti-angiogénicos adicionales" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a compuestos que reducen la actividad de por ejemplo el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), c-Src, proteína

quinasa C, el Factor derivado de Plaqueta (PDGF), Bcr-Abl, C-Kit, Flt-3, el Receptor del Factor I de Crecimiento similar a Insulina (IGF-IR) y las quinasas dependientes de Ciclina (CDK), y compuestos anti-angiogénicos que tienen otro mecanismo de acción que reduce la actividad de la proteína quinasa.

5 Los compuestos que reducen la actividad de VEGF son especialmente compuestos que inhiben el receptor VEGF, especialmente la actividad del receptor de tirosina quinasa VEGF, y compuestos que se unen a VEGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas y anticuerpos monoclonales genéricamente y específicamente descritos en los documentos WO 98/35958, WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 y EP 0 769 947; aquellos como se describe por M. Prewett et al en Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, por F. Yuan et al in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, December 1996, por Z. Zhu et al in Cáncer Res. 58, 1998, 3209-3214, y by J. Mordenti et al en Toxicologic Pathology, vol. 27, no. 1, pp 14 - 21, 1999; en los documentos WO 00/37502 y WO 94/10202; Angiostatin™, descritos por M. S. O'Reilly et al, Cell 79, 1994, 315-328; y Endostatin™, descrito por M. S. O'Reilly et al, Cell 88, 1997, 277-285; los compuestos que reducen la actividad de EGF son especialmente compuestos que inhiben el receptor EGF, especialmente la actividad del receptor de tirosina quinasa EGF, y compuestos que se unen a EGF, y son en particular aquellos compuestos genéricamente y específicamente descritos en los documentos WO 97/02266, EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente, WO 96/33980; los compuestos que reducen la actividad de c-Src incluyen, pero no se limitan a, compuestos que inhiben la actividad de la proteína tirosina quinasa c-Src como se define adelante y con inhibidores de interacción SH2 tal como aquellos descritos en los documentos WO97/07131 y WO97/08193; los compuestos que inhiben la actividad de la proteína tirosina quinasa c-Src incluyen, pero no se limitan a, compuestos que pertenecen a las clases de estructura de pirrolopirimidinas, especialmente pirrolo[2,3-d]pirimidinas, purinas, pirazopirimidinas, especialmente pirazo[3,4 - d]pirimidinas, pirazopirimidinas, especialmente pirazo[3,4 - d]pirimidinas y piridopirimidinas, especialmente pirido[2,3-d]pirimidinas. Preferiblemente, el término se relaciona con aquellos compuestos descritos en los documentos WO 96/10028, WO 97/28161, WO97/32879 y WO97/49706; los compuestos que reducen la actividad de la proteína quinasa C son especialmente aquellos derivados estaurosporina descritos en el documento EP 0 296 110 (preparación farmacéutica descrita en el documento WO 00/48571) cuyos compuestos son inhibidores de proteína quinasa C; los compuestos específicos adicionales que reducen la actividad de la proteína quinasa y que también se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención son Imatinib (Gleevec®/Glivec®), PKC412, Iressa™ (ZD1839), PKI166, PTK787, ZD6474, GW2016, CHIR-200131, CEP-7055/CEP-5214, CP-547632, KRN-633 y SU5416; los compuestos anti-angiogénicos que tienen otro mecanismo de acción que reduce la actividad de la proteína quinasa incluyen, pero no se limitan a por ejemplo talidomida (THALOMID), celecoxib (Celebrex) y ZD6126.

El término "agonista de gonadorelina" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se describe en el documento US 4,100,274 y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ZOLADEX™. Se puede formular abarelix, por ejemplo como se describe en el documento US 5,843,901.

El término "anti-andrógenos" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a bicalutamida (CASODEX™), que se puede formular, por ejemplo como se describe en el documento US 4,636,505.

El término "bengamidas" se relaciona con bengamidas y derivados de los mismos tienen propiedades antiproliferativas.

El término "bisfosfonatos" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a ácido etridrónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico y ácido zoledrónico. "Ácido etridrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial DIDRONEL™. "Ácido clodrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial BONEFOS™. "Ácido tiludrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial SKELID™. "Ácido pamidrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial AREDIA™. "Ácido alendrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial FOSAMAX™. "Ácido ibandrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial BONDRANAT™. "Ácido risedrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ACTONEL™. "Ácido zoledrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ZOMETAX™.

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

Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), se pueden utilizar compuestos de la Fórmula (I) (o la fórmula de ejemplo de los mismos) en combinación con terapias de leucemia estándar, especialmente en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de AML. En particular, los compuestos de la Fórmula (I) (o la fórmula de

ejemplo de los mismos) se pueden administrar en combinación con por ejemplo inhibidores farnesiltransferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de AML, tal como Daunorubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, Idarubicina, Carboplatino y PKC412.

5 La estructura de los agentes activos identificados por los nos. de código, nombres comerciales o genéricos se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "El Índice Merck" o de las bases de datos, por ejemplo Patentes Internacionales (por ejemplo Publicaciones Mundiales IMS).

Los compuestos mencionados anteriormente, que se pueden utilizar en combinación con un compuesto de la fórmula (I) (o la fórmula de ejemplo de los mismos), se pueden preparar y administrar como se describe en la técnica tal como en los documentos citados anteriormente.

10 Condiciones de procesos generales

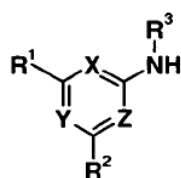
Todos las etapas de proceso descritas aquí se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción conocidas, preferiblemente bajo aquellas mencionadas específicamente, en la ausencia de o usualmente en la presencia de solventes o diluyentes, preferiblemente tal como son inertes para los reactivos utilizados y capaces de disolver estos, en la ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes neutralizantes, por ejemplo 15 intercambiadores de iones, normalmente intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma H⁺, dependiendo del tipo de reacción y/o reactivos en temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo en el rango de -100° C a aproximadamente 190° C, preferiblemente de aproximadamente -80° C a aproximadamente 150° C, por ejemplo a -80 a -60° C, hasta temperatura ambiente, a -20 a 40° C o en el punto de ebullición del solvente utilizado, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por 20 ejemplo bajo argón o nitrógeno.

Cabe enfatizar que las reacciones análogas a las conversiones mencionadas en este capítulo también puede tener lugar en el nivel de intermedios apropiados.

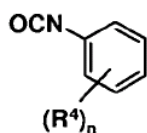
Descripción detallada del proceso

25 Las heteroaril aril ureas de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

De acuerdo con un proceso de ejemplo general, los compuestos descritos aquí, se pueden preparar al hacer reaccionar una heteroaril amina de la Fórmula general (VIII) con un aril isocianato de la Fórmula general (IX):

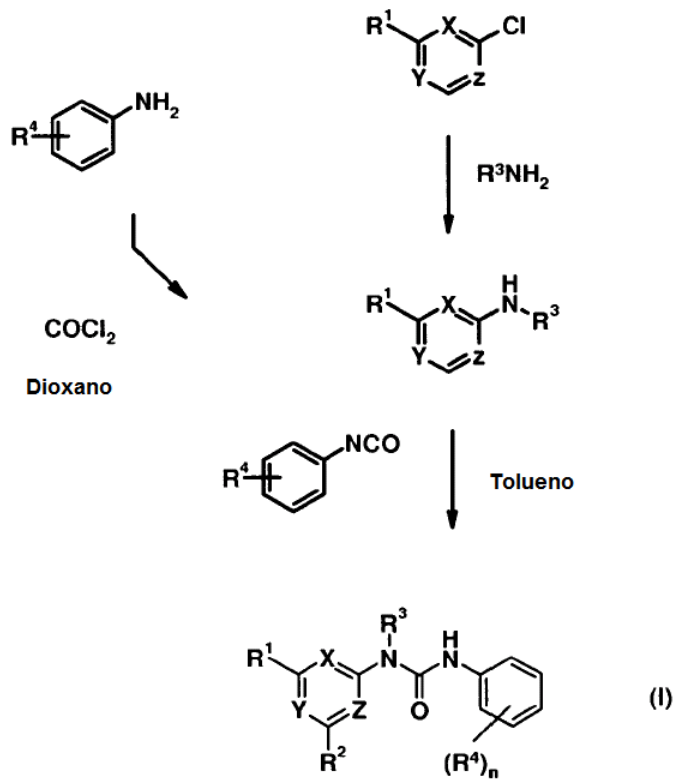


(VIII)

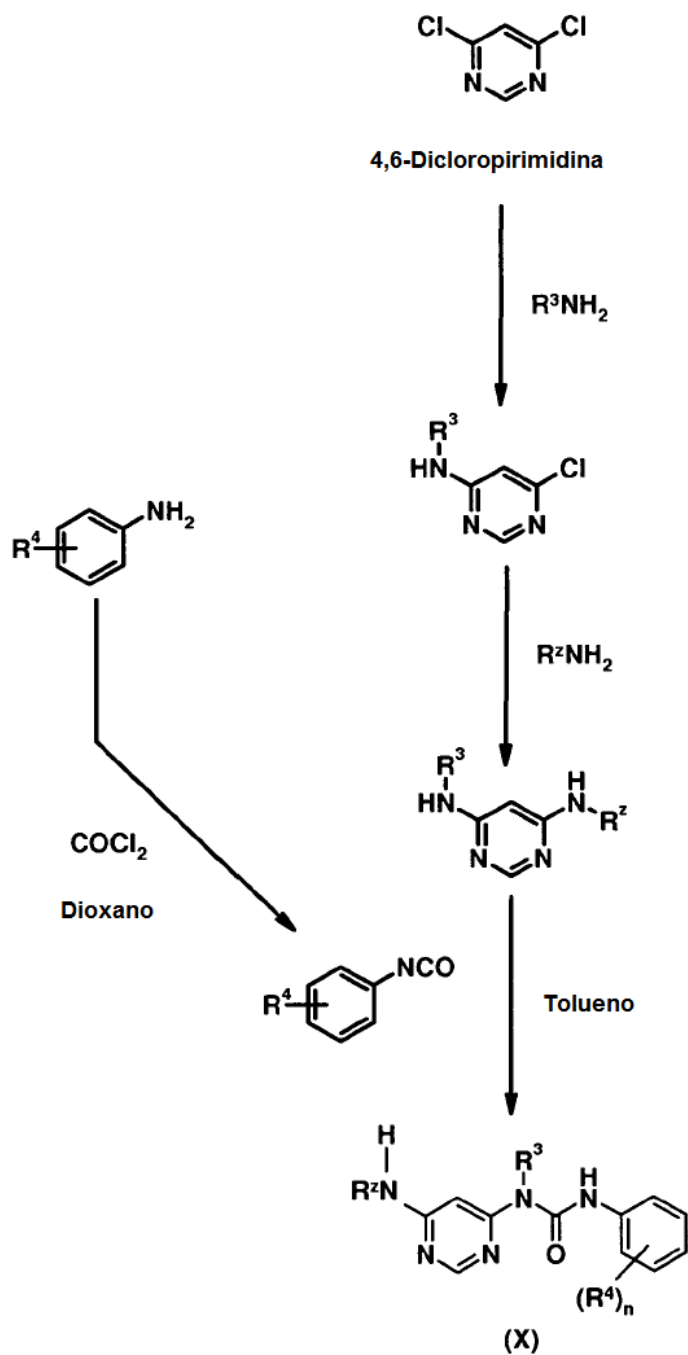


(IX)

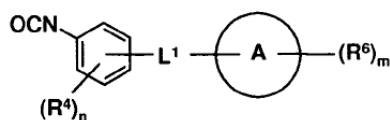
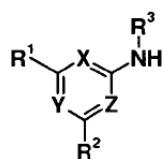
30 La reacción por ejemplo se puede llevar a cabo en un solvente aprótico, tal como tolueno, por ejemplo. Se muestra adelante un procedimiento de ejemplo:



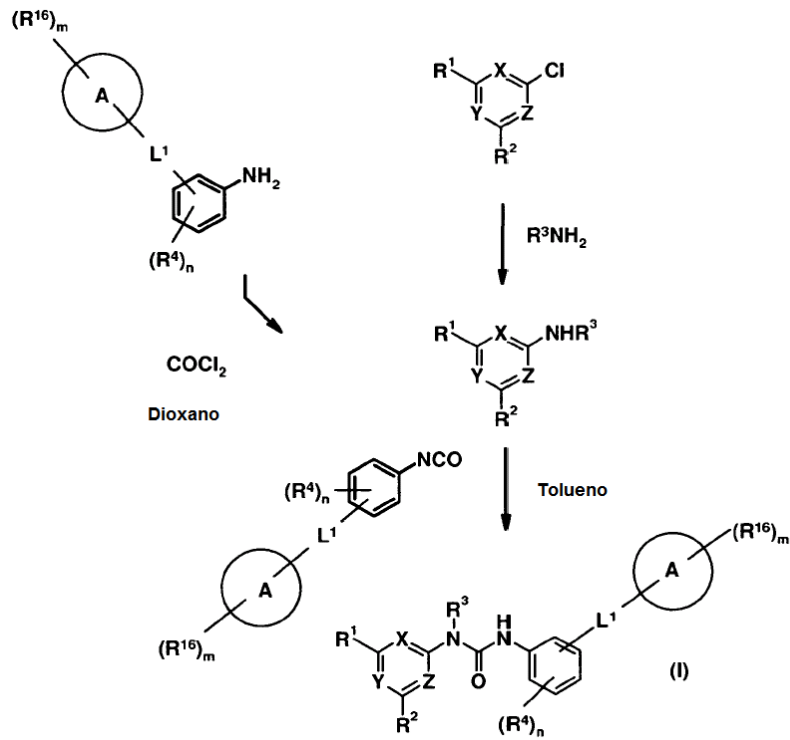
Una realización preferida es como sigue:



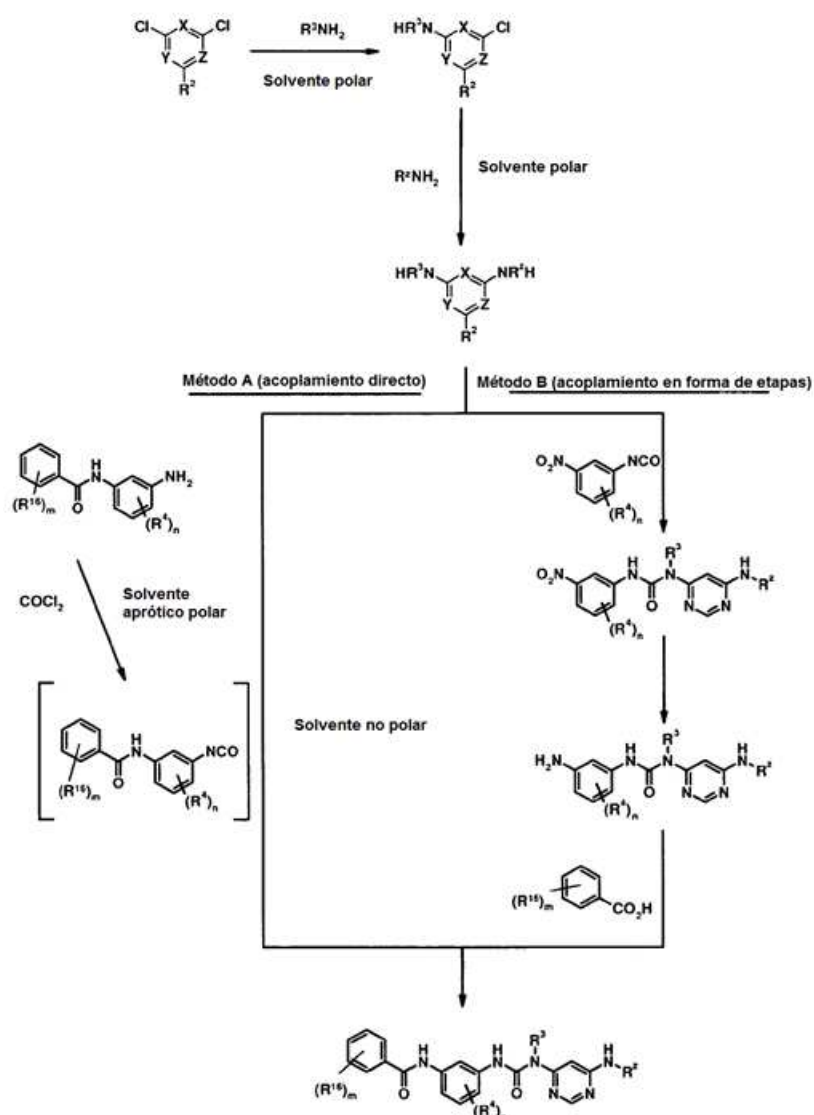
De acuerdo con un proceso de ejemplo general, los compuestos que tienen la estructura de la Fórmula general (I*), se pueden preparar al hacer reaccionar una heteroaril amina de la Fórmula general (VIIIp), se pueden preparar al hacer reaccionar una heteroaril amina de la Fórmula general (VIIIp) con un aril isocianato de la Fórmula general (IXp):



La reacción por ejemplo se puede llevar a cabo en un solvente aprótico, tal como tolueno, por ejemplo. Se muestra adelante un procedimiento de ejemplo:



Una realización preferida es como sigue:



Etapas de proceso adicional

5 En las etapas de proceso adicional, llevadas a cabo según se desee, los grupos funcionales de los compuestos de partida que toman parte en la reacción pueden estar presentes en forma no protegida o se puede proteger por ejemplo mediante uno o más de los grupos protectores mencionados aquí anteriormente bajo los "grupos protectores". Los grupos protectores luego se retiran completamente o parcialmente de acuerdo con uno de los métodos descritos aquí.

10 Las sales de un compuesto descrito aquí con un grupo formados de sal se pueden preparar en una forma conocida per se. Las sales de adición ácida de los compuestos descritos aquí así se pueden obtener mediante tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones único.

Las sales usualmente se pueden convertir a compuestos libres, por ejemplo al tratar con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metal alcalino, hidrogenocarbonatos de metal alcalino, o hidróxidos de metal alcalino, normalmente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

15 Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo mezclas de diastereómeros, se pueden separar en sus isómeros correspondientes en una forma conocida per se por medio de métodos de separación adecuados. Las mezclas diastereoméricas por ejemplo se pueden separar en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución de solvente, y procedimientos similares. Esta separación puede tener nivel en el nivel del compuesto de partida o en un compuesto descrito aquí propiamente dicho. Los enantiómeros se

pueden separar a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo mediante formación de sal con un ácido de enantiómero puro quiral, o por medio de cromatografía, por ejemplo mediante HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

- 5 Un compuesto de la invención, en donde está presente hidrógeno, se puede convertir al compuesto respectivo en donde R^3 o R^2 es alquilo inferior mediante reacción por ejemplo con un compuesto alquilo inferior diazo, especialmente diazometano, en un solvente inerte, preferiblemente en la presencia de un catalizador de metal noble, especialmente en forma dispersa, por ejemplo cobre, o una sal de metal noble, por ejemplo cloruro de cobre o sulfato de cobre (II). También es posible la reacción con alquilhalogenuros inferiores, o con otro grupo saliente que
- 10 lleva alcanos inferiores, por ejemplo alcoholes de alquilo inferior esterificados por un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como un ácido alcanosulfónico inferior (opcionalmente se sustituye por halógeno, tal como fluoro), un ácido sulfónico aromático, por ejemplo ácido benenosulfónico sustituido o no sustituido, los sustituyentes preferiblemente se seleccionan de alquilo inferior, tal como metilo, halógeno, tal como bromo, y/o nitro, por ejemplo esterificado por
- 15 ácido metanosulfónico, o ácido p-tolueno sulfónico. La alquilación toma lugar bajo condiciones usuales para la alquilación de amidas, especialmente en solución acuosa y/o en la presencia de solventes polares, normalmente alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, o etilenglicol, o solventes apróticos dipolares, por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, o dimetilformamida, en donde es aplicable en la presencia de catalizadores ácidos o básicos, de manera general a temperaturas de aproximadamente 0°C a la temperatura de hervido de la mezcla de
- 20 reacción correspondiente, preferiblemente entre 20°C y temperatura de reflujo, si es necesario bajo aumento de la presión, por ejemplo en un tubo sellado, y/o bajo gas inerte, normalmente nitrógeno o argón.
- Pueden estar presentes sales en todos los compuestos de partida y transitorios, si estos contienen grupos formadores de sal. Las sales también se pueden presentar durante la reacción de dichos compuestos, que proporciona la reacción que por lo tanto no se altera.

25 En todas las etapas de reacción, las mezclas isoméricas que ocurren se pueden separar en sus isómeros individuales, por ejemplo diastereómeros o enantiómeros, o en cualesquier mezclas de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas diastereoméricas.

La invención también se relaciona con aquellas formas del proceso en los que uno inicia desde un compuesto que se puede obtener en cualquier etapa como transitorio y lleva las etapas de pérdida, o las rupturas del proceso en cualquier etapa, o forma un material de partida bajo las condiciones de reacción, o utiliza dicho material de partida en la forma de un derivado reactivo o sal, o produce un compuesto que se puede obtener por medio del proceso de

30 acuerdo con la invención y procesos de dicho compuesto in situ. En la realización preferida, uno inicia desde aquellos materiales de partida lo que conduce a los compuestos descritos anteriormente según se prefiera, particularmente como se prefiera especialmente, principalmente preferido, y/o preferido por encima de todo.

En la realización preferida, un compuesto descrito aquí se prepara de acuerdo con o en analogía a los procesos y etapas de proceso definidas en los Ejemplos.

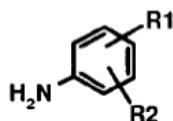
35 Los compuestos descritos aquí, que incluyen sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir por ejemplo el solvente utilizado para cristalización (presente como solvatos).

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención.

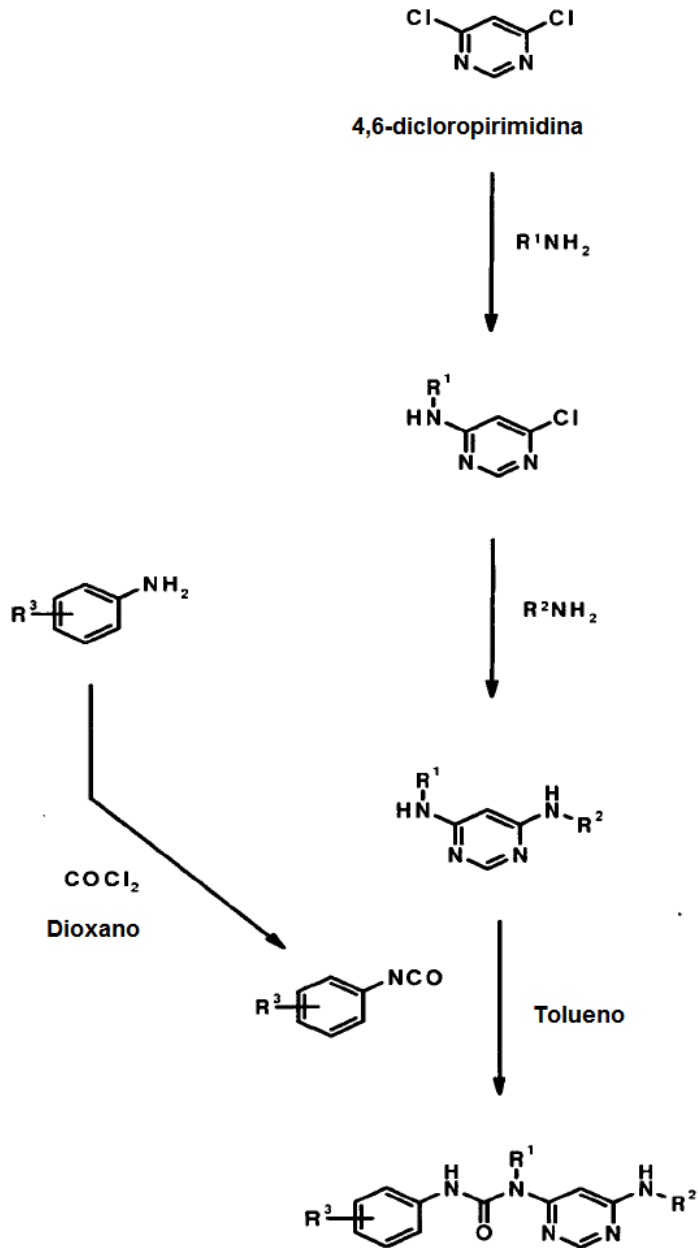
40 Las temperaturas se miden en grados Celsius. A menos que se indique otra cosa, las reacciones toman lugar hasta temperatura ambiente bajo atmósfera N_2 .

Los valores R_f que indican la relación de la distancia movida por cada sustancia hacia la distancia movida por el frente eluyente se determinan en placas de capa delgada de gel de sílice (Merck, Darmstadt, Alemania) mediante cromatografía de capa delgada utilizando los sistemas de solvente de nombre respectivo.



45 Se describen la mayoría de anilinas respectivas en el documento WO 03/099771 o se pueden preparar de forma análoga a los derivados ejemplificados aquí. Todas las otras se describen en cualquier parte.

Esquema de Síntesis General:



5 Condiciones HPLC

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

10

ES 2 432 646 T3

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

5 Gradiente C: Columna: (50 x 4.6 mm) empacada con material de fase inversa C18-Nucleosil (Interchrom UP3ODB-5QS, Optisphere 3 mM ODB). La detección mediante absorción UV a 215 nm. Los tiempos de retención (t_R) se dan en minutos. Índice de flujo: 2 ml/min. Gradiente: 20% → 100% a) en b) durante 14 min + 5 min 100% a). a): Acetonitrilo + 0.1% de TFA; b): agua + 0.1% de TFA.

10 Gradiente D: Columna: (50 x 4.6 mm) empacada con material de fase inversa C18-Nucleosil (Interchrom UP3ODB-5QS, Optisphere 3 mM ODB). La detección mediante absorción UV es a 215 nm. Los tiempos de retención (t_R) se dan en minutos. Índice de flujo: 2 ml/min. Gradiente: 15% → 100% a) en b) durante 2.25 min + 1.25 min 100% a). a): Acetonitrilo + 0.1% de TFA; b): agua + 0.1% de TFA.

15 Gradiente E: Columna: (50 x 4.6 mm) empacada con material de fase inversa C18-Nucleosil (Interchrom UP3ODB-5QS, Optisphere 3 mM ODB). La detección mediante absorción UV es a 215 nm. Los tiempos de retención (t_R) se dan en minutos. Índice de flujo: 2 ml/min. Gradiente: 5% → 60% a) en b) durante 9 min + 7 min 60% a). a): Acetonitrilo + 0.1% de TFA; b): agua + 0.1% de TFA.

Gradiente F: Columna: (125 x 4 mm) empacada con Nucleosil 100-5 C18 AB. La detección mediante absorción UV es a 215 nm. Los tiempos de retención (t_R) se dan en minutos. Índice de flujo: 1.5 ml/min. Linear gradiente: 5%-100% CH₃CN (0.1% de TFA) y H₂O (0.1% de TFA) en 5 min, luego 100 % de CH₃CN (0.1 % de TFA) durante 1 min.

20 Gradiente G: Columna: (125 x 4 mm) empacada con Nucleosil 100-5 C18 AB. La detección mediante absorción UV es a 215 nm. Los tiempos de retención (t_R) se dan en minutos. Índice de flujo: 1.5 ml/min. Gradiente Lineal: 10 %-100 % de CH₃CN (0.1 % de TFA) y H₂O (0.1 % de TFA) en 5 min, luego 100 % de CH₃CN (0.1 % de TFA) durante 1 min.

25 Gradiente H: Columna: (125 x 4 mm) empacada con Nucleosil 100-5 C18 AB. La detección mediante absorción UV es a 215 nm. Los tiempos de retención (t_R) se dan en minutos. Índice de flujo: 1.5 ml/min. Gradiente lineal: 30 %-100 % de CH₃CN (0.1 % de TFA) y H₂O (0.1 % de TFA) en 5 min, luego 100 % de CH₃CN (0.1 % de TFA) durante 1 min.

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

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

Abreviaturas

Ac = Acetilo

AcCN = Acetonitrilo

35 Anal. análisis elemental (para los átomos indicados, diferencia entre el valor calculado y medido ≤ 0.4 %)

Solución salina = solución acuosa saturada de cloruro de sodio

conc. concentrado

d días

DCM = Diclorometano

40 DI PE diisopropil-éter

DIPEA= N,N-Diisopropiletilamina

DMAP dimetilaminopiridina

DMEU 1,3-dimetil-2-imidazolidinona

- DMF dimetil formamida
- DMSO = Dimetilsulfóxido
- EE = Acetato de etilo
- ESI-MS = Espectrometría de masa de ionización de electro-rociado
- 5 Éter éter de dietilo
- EtOAc acetato de etilo
- EtOH = Etanol
- Et₃N trietilamina
- Ej. Ejemplo
- 10 h horas
- HATU= hexafluorofosfato de O-(7-Azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
- HPLC = Cromatografía líquida de alto desempeño
- Hx = Hexanos
- L litros
- 15 Me metilo
- MeOH = Metanol
- min minutos
- p.f. = Punto de fusión
- MPLC cromatografía líquida de presión media
- 20 - Sistema Combi Flash: fase normal SiO₂
- Sistema Gilson: Nucleosil de fase inversa C18 (H₂O/CH₃CN + TFA), producto obtenido de manera general como base libre después de neutralización con NaHCO₃
- MS espectro de masa
- NEt₃ trietilamina
- 25 NMP = N -metil- pirrolidinona
- RMN = espectroscopía de resonancia magnética nuclear
- Pd(PhCN)₂CL₂ = cloruro de Bis(benzonitrilo)paladio (II)
- R_f = Factor de retención (TLC)
- TA = Temperatura ambiente
- 30 sat. saturado
- TBME = tert.-Butil metil éter

TFA = Ácido trifluoroacético

THF = Tetrahidrofurano

TLC = Cromatografía de capa fina

t_R = Tiempo de retención (HPLC)

5 trifosgeno bis(triclorometil) carbonato

Preparaciones

Los compuestos de los ejemplos 1-169, 186, 196, 204 - 206, 216 (compuestos 49-54), 217-230 se proporcionan para propósitos de referencia.

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

10 A una solución de 2,6-dicloro- 3- metoxianilina (0.25 g, 1.30 mmol, 1.0 eq.) en dioxano (7.5 mL) se agrega una solución de 20% de fosgeno en tolueno (0.69 ml, 1.30 mmol, 1.0 eq.) por medio de una jeringa hipodérmica. La mezcla de reacción marrón clara se agita bajo nitrógeno hasta temperatura ambiente durante la noche. La solución clara obtenida se evapora a alto vacío utilizando un evaporador rotatorio a un baño a temperatura de 45° C para proporcionar un aceite marrón que se solidifica luego de reposo: 400 MHz $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3.90 (s, 3H, OMe),
15 6.72 (d, 1 H, Ar-H4), 7.27 (d, 1 H, Ar-H5).

2,6-Dicloro- 3- metoxianilina

A una solución de clorhidrato de 2,4 - dicloro- 3- aminofenol (GL Synthesis, 7.70 g, 35.9 mmol, 1.0 eq.) en acetona se agrega hidróxido de potasio en forma de polvo 85 % (9.48 g, 143.6 mmol, 4.0 eq.) en porciones pequeñas. Luego, se agrega dimetil sulfato (5.13 ml, 53.9 mmol, 1.5 eq.) a dicho índice que la temperatura interna no se eleva por
20 encima de 30° C. Después de 1h se agrega agua agitada hasta temperatura ambiente (50 mL) y se continúa la agitación durante otra hora. El solvente se evapora y el residuo se distribuye entre acetato de etilo (150 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se aísla, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora para dar un aceite amarillo. La destilación de Kugelrohr proporciona el producto deseado como un aceite incoloro: b.p. 150° C / 0.3 mbar, HPLC: t_R = 5.61 min (pureza: 90 %, gradiente A), 400 MHz $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3.87 (s, 3H, OMe), 4.49 (br s, 2H, NH_2), 6.30 (d, 1 H, Ar-H4), 7.11 (d, 1 H, Ar-H5).
25

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

A una solución de N-(2 -cloro- 3,5- dimetoxi -fenil)-acetamida (6.72 g, 25.4 mmol) en etanol (400 mL) se agrega 3M KOH (134 mL). Luego, la mezcla de reacción se pone en reflujo durante 90h. Después de enfriar se agrega agua (270 mL) en forma de gotas con agitación vigoroso. El precipitado formado se filtra, se lava (1x EtOH / agua 1:1, 50
30 ml, 1x agua, 100 mL), y se seca al vacío a 50° C durante la noche. El compuesto del título se contiene como cristales incoloros: HPLC: t_R = 5.43 min (pureza: >99 %, gradiente A), ESI-MS: 221.9/223.9/225.8 [MH] $^+$, 400 MHz $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3.89 (s, 6H, 2x OMe), 4.56 (br s, 2H, NH_2), 6.03 (s, 1H, Ar-H4).

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

Se agrega cloruro de sulfurilo (26.9 ml, 325 mmol, 1.93 eq.) (en 7 min) a una suspensión fría (0° C) de N-(3,5-
35 dimetoxifenil)- acetamida (32.9 g, 169 mmol) en AcCN (500 mL), bajo una atmósfera inerte. El producto amarillento resultante se deja agitar 30 min y se detiene mediante la adición en forma de gotas de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (250 mL). El precipitado resultante se recolecta mediante filtración por vacío, se lava con agua (300 mL) y se seca para proporcionar 20 g del producto deseado (lote 1). El filtrado se diluye con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 mL) y se extrae con EE (2 x 300 mL). La fase orgánica se lava con
40 agua y solución salina, se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (EE/Hx, 1:1 \rightarrow 2:1) para proporcionar 8.8 g del producto (lote 2). El lote 1 y 2 se combinan y se agitan en hexano. El sólido se recolecta mediante filtración, se lava con hexano y se seca para proporcionar 25.8 g del compuesto del título como un sólido blanco. ESI-MS: 264.0/266.0 [MH] $^+$.

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

45 Una suspensión de N-(4 - metil - 3- nitro -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida (9.91 g, 30.6 mmol) y 10 % paladio sobre carbono (990 mg) en etanol (180 mL) se hidrogena a presión atmosférica y temperatura ambiente. Después de 2h la reacción se completa, el catalizador se retira mediante filtración a través de Celita, y el filtrado se evapora hasta

secado. La recristalización del producto crudo de acetato de etilo / hexanos seguido por secado por vacío a 45° C durante la noche proporciona el compuesto del título como agujas esponjosas gris claro: HPLC: $t_R = 5.38$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 295.3 [MH]⁺

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

- 5 A una solución de 4 - metil - 3- nitroanilina (5 g, 32.2 mmol, 1.0 eq.) y trietilamina (5.38 ml, 38.6 mmol, 1.2 eq.) en diclorometano (100 mL) se agrega a la solución de cloruro 3-trifluorometilbenzoilo 33.8 mmol, 1.05 eq.) dentro de 0 min. La suspensión formada se agita durante 1h hasta temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano (800 mL) y se extrae con agua (100 mL), 2M Na₂CO₃ acuoso (100 mL), 2M HCl (100 mL),
10 agua (100 mL). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se evapora hasta un volumen de aproximadamente 100 ml y se diluye con hexanos (100 mL). El precipitado se filtra, se lava con hexanos / diclorometano 1:1 y hexanos. El
secado por vacío durante la noche hasta temperatura ambiente da agujas finas amarillo claro: HPLC: $t_R = 6.72$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 325.2 [MH]⁺

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

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

4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) - 3- trifluorometil-benzoato de etilo

- 25 A una solución de N-metilpiperazina (5.8 g, 57.9 mmol, 1.0 eq.) en tetrahidrofurano (225 mL) que contiene carbonato de potasio finamente molido anhidro (10.4 g, 75.2 mmol, 1.3 eq.) se agrega a la solución de 4 - bromometil- 3- trifluorometilbenzoato de etilo (18.0 g, 57.9 mmol, 1.0 eq.) en tetrahidrofurano con agitación mecánica vigorosa dentro de 20 min. Se continúa la agitación hasta temperatura ambiente durante 20h. La suspensión obtenida se
filtra, y el filtrado se evapora para dar un aceite marrón. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de presión media (290 g de gel de sílice, gradiente: TBME a EtOH / TBME 1:4 dentro de 0 min, luego 25 % de NH₃ / EtOH / TBME 1:19:80 durante 60 min). Las fracciones que contienen el compuesto del título se agrupan y se
30 evaporan para proporcionar un aceite amarillo: HPLC: $t_R = 4.75$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 331.4 [MH]⁺.

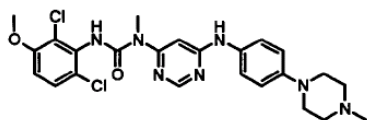
4 - bromometil- 3- trifluorometil-benzoato de etilo

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

4 - metil - 3- trifluorometilbenzoato de etilo

- Una solución de ácido 4 - metil - 3- trifluorometilbenzoico comercialmente disponible (24.5 g, 120 mmol) y ácido sulfúrico conc. (6.5 mL) en etanol seco (245 mL) se pone en reflujo durante 23h. Después de alcanzar temperatura ambiente el solvente se evapora y el residuo se neutraliza mediante la adición de solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrae con acetato de etilo (3x 40 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan hasta secado para proporcionar un aceite amarillo pálido: HPLC: $t_R = 7.15$ min (pureza: > 96 %, gradiente A), ESI-MS: 233.3 [MH]⁺.

- 45 **Ejemplo 1:** 3-(2,6-Dicloro- 3- metoxi -fenil)- 1- metil- 1- (6-r4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilaminol -pirimidin- 4 - il)- urea



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

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

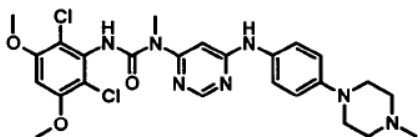
A la solución de (6-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amina (1.65 g, 11.5 mmol, 1.1 eq.) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilina comercialmente disponible (2.0 g, 10.5 mmol, 1.0 eq.) en una mezcla de agua (4 mL) y ácido acético glacial (16 mL) se calienta a temperatura interna de 100° C durante 16h. Después de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

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

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

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

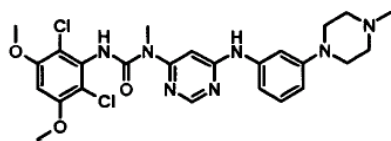
Ejemplo 2: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilaminol-pirimidin-4-il]-urea



A una solución de 2,6-dicloro-3,5-dimetoxianilina (preparación 2, 74 mg, 0.34 mmol, 1.25 eq.) en dioxano se agrega una solución de 20% de fosgeno en tolueno (191 ml, 0.36 mmol, 1.35 eq.) bajo argón. La mezcla de reacción se agita durante 6h adicionales hasta temperatura ambiente bajo argón. Luego, el solvente se evapora y el residuo cristalino incoloro se toma en tolueno seco (2.5 mL). Después de la adición de N-metil-N'-[4-(4-metil)-piperazin-1-il]-fenil]-pirimidina-4,6-diamina (véase ejemplo 1, 80 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq.) la suspensión se agita a 70° C durante 36h bajo argón. Después de enfriar el precipitado se filtra, se lava con tolueno, metanol/éter 1:1, y éter para dar un polvo beige. El producto crudo se purifica mediante la cromatografía flash (1 % de MeOH en DCM a 16 % de MeOH en DCM dentro de 0 min). Las fracciones que contienen el producto se agrupan, se evaporan, y se trituran con éter. El precipitado se filtra, se lava (1x metanol frío/éter 1:1, 1x éter), y se seca al vacío a 45° C durante la noche para proporcionar el compuesto del título como polvo incoloro: p.f. 221° C (dec.), ESI-MS: 546.1/548.0/550.0 [MH]⁺.

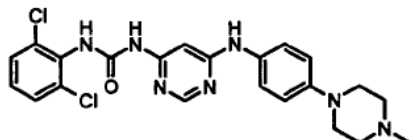
Al seguir los procedimientos de los Ejemplos 1 y 2 pero utilizando los materiales de partida apropiados, ejemplos 3 - se pueden preparar:

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



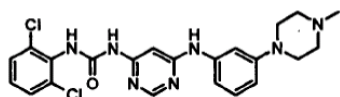
Polvo incoloro, p.f. 157-160° C, ESI-MS: 546.1/547.8/549.9 [MH⁺].

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



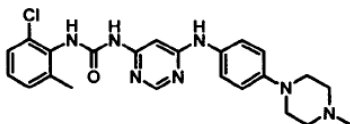
5 Polvo incoloro, HPLC: t_R = 3.84 min (pureza: > 99 %, gradiente B), ESI-MS: 472/474/476 [MH⁺].

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



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

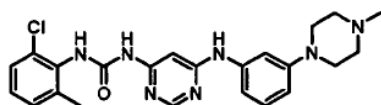
Ejemplo 6: 1-(2 -cloro- 6-metil -fenil)- 3- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenil-amino] -pirimidin-4 - il}-urea



10

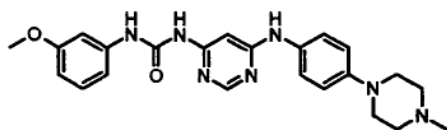
Polvo incoloro, TLC: R_f = 0.41 (DCM/MeOH/25 % de NH₃ 350:50:1), HPLC: t_R = 10.39 min (pureza: 98 %, Gradiente C), ESI-MS: 452/454 [MH⁺].

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



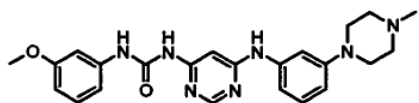
15 Polvo incoloro, TLC: R_f = 0.29 (DCM/MeOH/25 % de NH₃ 350:50:1), HPLC: t_R = 7.91 min (pureza: 99 %, Gradiente C), ESI-MS: 452/454 [MH⁺].

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



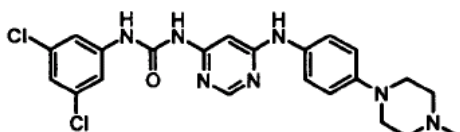
Polvo beige, HPLC: t_R = 4.52 min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 434.4 [MH⁺].

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



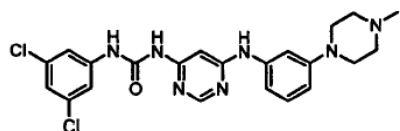
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.20$ (TBME/MeOH/NH₃ 90:9:1), HPLC: $t_R = 4.67$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 434.4 [MH]⁺.

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



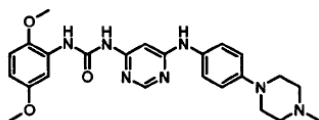
Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 5.62$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 472.3/474.2 [MH]⁺.

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



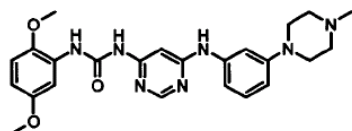
10 Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 5.71$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 472.4 / 474.2 [MH]⁺.

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



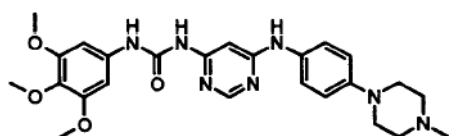
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.44$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 4.76$ min (pureza: 90 %, gradiente A), ESI-MS: 464.4 [MH]⁺.

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



Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.27$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 4.90$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 464.4 [MH]⁺.

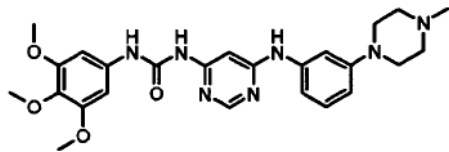
Ejemplo 14: 1-{6-[4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamin] -pirimidin-4 - il}-3(3,4,5-trimetoxi -fenil)-urea



20

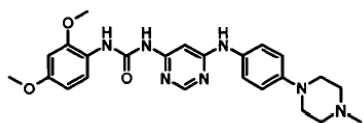
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.30$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 4.36$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 494.5 [MH]⁺.

Ejemplo 15: 1-(6-[3-(4 - metil -piperazin- 1- il)-fenilaminol -pirimidin-4 - il]- 3- (3,4,5-trimetoxi -fenil)-urea



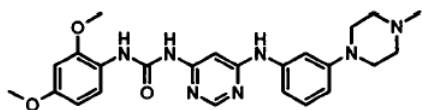
5 Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 4.72$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 494.5 [MH]⁺.

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



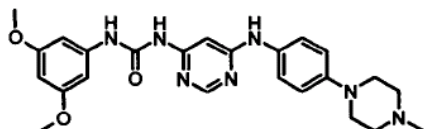
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.24$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 4.60$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 464.4 [MH]⁺.

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



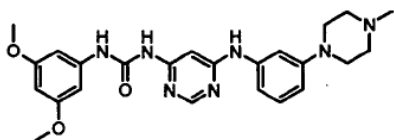
Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 4.75$ min (pureza: > 95 %, gradiente A), ESI-MS: 464.4 [MH]⁺.

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



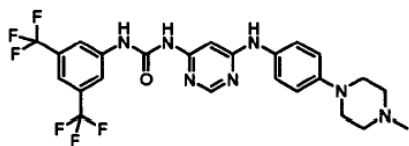
15 Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.19$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 4.66$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 464.4 [MH]⁺.

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



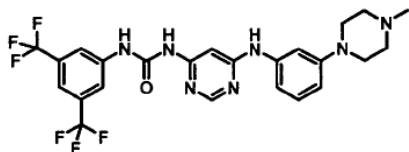
Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 4.78$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 464.4 [MH]⁺.

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



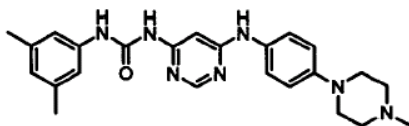
Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 5.86$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 540.4 [MH]⁺.

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



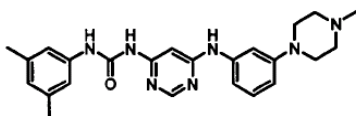
5 Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 5.98$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 540.3 [MH]⁺.

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



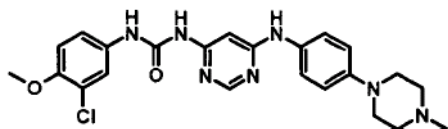
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.69$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 4.05$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 432.4 [MH]⁺.

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



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

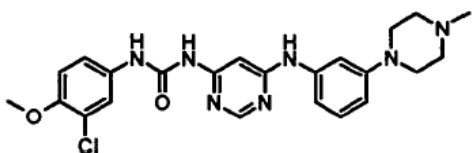
Ejemplo 24: 1-(3 -cloro- 4 - metoxi -fenil)- 3-{6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenil-amino] -pirimidin-4 - il}-urea



15

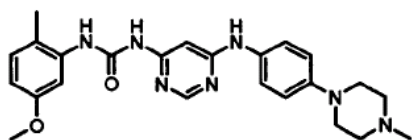
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.17$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 4.79$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 468.3/470.4 [MH]⁺.

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



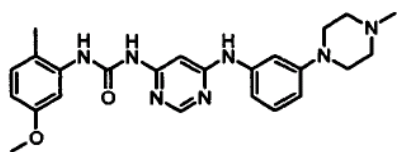
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.57$ (TBME/MeOH/NH₃ 90:9:1), HPLC: $t_R = 4.96$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 468.3/470.3 [MH]⁺.

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



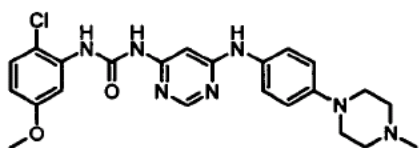
5 Polvo gris claro, HPLC: $t_R = 4.87$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 448.4 [MH]⁺.

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



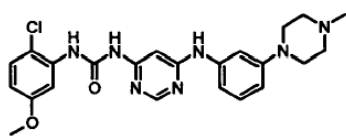
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.63$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 4.95$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 448.5 [MH]⁺.

10 **Ejemplo 28:** 1-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-3-(6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il)-urea



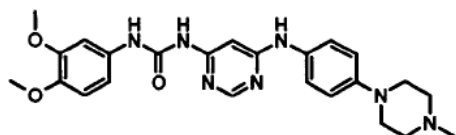
Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 5.35$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 468.3/470.4 [MH]⁺.

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



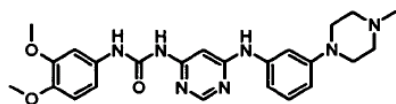
15 Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 5.33$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 468.4/470.5 [MH]⁺.

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



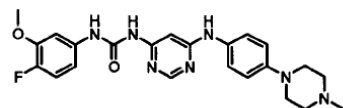
Polvo amarillo pálido, TLC: $R_f = 0.32$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 5.34$ min (pureza: 98 %, gradiente A), ESI-MS: 464.4 [MH]⁺.

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



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

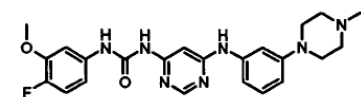
Ejemplo 32: 1-(4 - Fluoro- 3- metoxi -fenil)- 3- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenil-aminol -pirimidin-4 - il]-urea



5

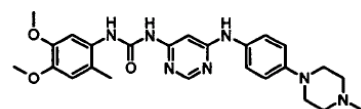
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.63$ (TBME/MeOH/NH₃ 70:27:3), HPLC: $t_R = 4.58$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 452.4 [MH]⁺.

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



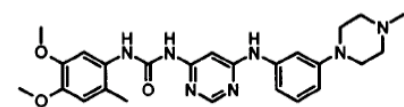
10 Polvo amarillo pálido, TLC: $R_f = 0.31$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 4.91$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 452.4 [MH]⁺.

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



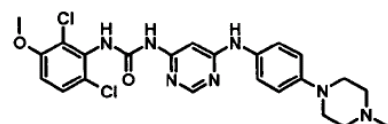
15 Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.27$ (TBME/MeOH/NH₃ 70:27:3), HPLC: $t_R = 4.62$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 478.4 [MH]⁺.

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



Polvo amarillo pálido, TLC: $R_f = 0.32$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 4.77$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 478.4 [MH]⁺.

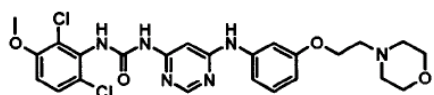
20 **Ejemplo 36:** 1-(2,6-Dicloro- 3- metoxi -fenil)- 3-[6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenil-amino] -pirimidin-4 - il]-urea



Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.30$ (DCM/MeOH 80:20), HPLC: $t_R = 4.83$ min (pureza: > 100 %, gradiente A), ESIMS: 502.6/504.4/506.4 [MH]⁺.

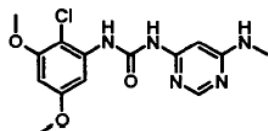
Ejemplo 37: 1-(2,6-Dicloro- 3- metoxi -fenil)- 3- {6-[3-(2-morfolin-4 - il-etoxi) -fenil-amino] -pirimidin-4 - il]-urea

25



Polvo amarillo pálido, TLC: $R_f = 0.63$ (DCM/MeOH 80:20), HPLC: $t_R = 4.84$ min (pureza: 89 %, gradiente A), ESIMS: 533.6/535.5/537.5 $[MH]^+$.

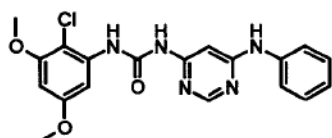
Ejemplo 38: 1-(2 -cloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 3- (6-metilamino -pirimidin-4 - il)-urea



5

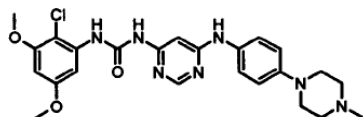
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.47$ (TBME/MeOH/NH₃ 90:9:1), HPLC: $t_R = 5.21$ min (pureza: > 100 %, gradiente A), ESI-MS: 338.3/340.4 $[MH]^+$.

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



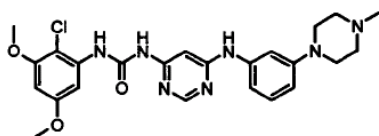
10 Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 6.60$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 400.4 / 402.4 $[MH]^+$.

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



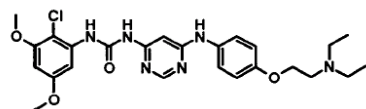
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.52$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 5.27$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 498.4/500.2 $[MH]^+$.

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



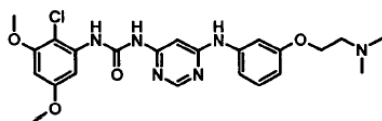
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.47$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 5.29$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 498.4/500.3 $[MH]^+$.

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



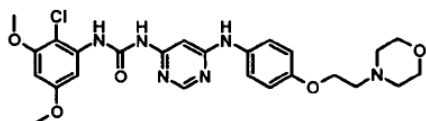
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.60$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 5.49$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 515.5/517.4 $[MH]^+$.

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



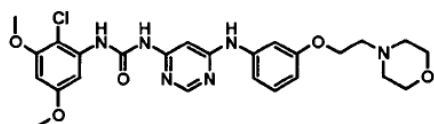
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.20$ (TBME/MeOH 30:70), HPLC: $t_R = 5.38$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESIMS: 487.4/489.4 $[MH]^+$.

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



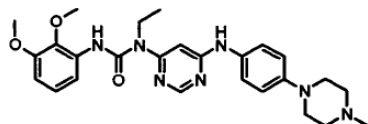
Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 5.30$ min (pureza: 96 %, gradiente A), ESI-MS: 529.4/531.3 $[MH]^+$.

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



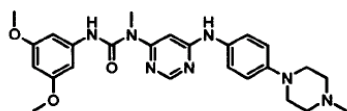
10 Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.40$ (TBME/MeOH 75:25), HPLC: $t_R = 5.29$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESIMS: 529.4/531.4 $[MH]^+$.

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



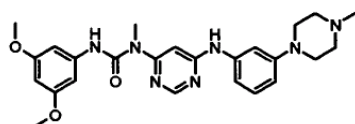
15 Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.57$ (DCM/MeOH 85:15), HPLC: $t_R = 5.29$ min (pureza: 98 %, gradiente A), ESI-MS: 492.2 $[MH]^+$.

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



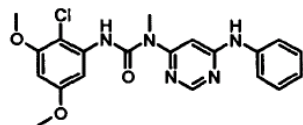
Polvo amarillo pálido, TLC: $R_f = 0.38$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 5.13$ min (pureza: 95 %, gradiente A), ESI-MS: 478.5 $[MH]^+$.

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



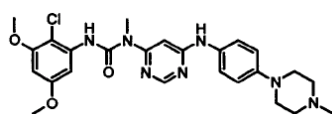
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.48$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 5.21$ min (pureza: 95 %, gradiente A), ESI-MS: 478.4 [MH]⁺.

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



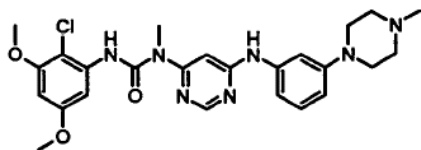
5 Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 7.38$ min (pureza: 96 %, gradiente A), ESI-MS: 414.5/416.4 [MH]⁺.

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



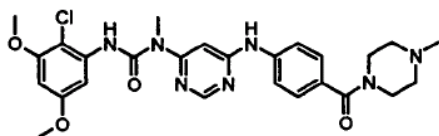
Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 5.65$ min (pureza: 95 %, gradiente A), ESI-MS: 512.4/514.3 [MH]⁺.

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



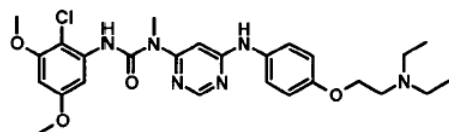
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.53$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 5.63$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 512.5/514.4 [MH]⁺.

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



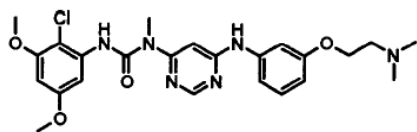
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.45$ (DCM/MeOH 80:20), HPLC: $t_R = 5.33$ min (pureza: 90 %, gradiente A), ESI-MS: 540.5/542.4 [MH]⁺.

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



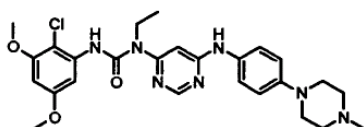
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.22$ (TBME/MeOH 75:25), HPLC: $t_R = 5.74$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESIMS: 529.4/531.3 [MH]⁺.

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



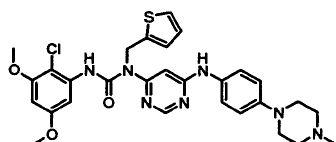
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.34$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 5.57$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 501.4/503.3 [MH]⁺.

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



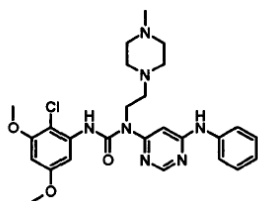
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.26$ (DCM/MeOH 90:10), HPLC: $t_R = 5.69$ min (pureza: > 100 %, gradiente A), ESIMS: 526.5/528.4 [MH]⁺.

10 **Ejemplo 56:** 3-(2 -cloro- 3,5- dimetoxifenil)- 1- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}- 1- tiophen- 2-ilmetil-urea



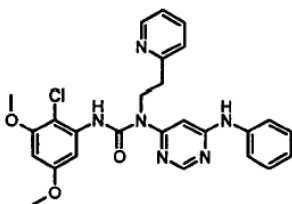
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.36$ (DCM/MeOH 90:10), HPLC: $t_R = 6.10$ min (pureza: > 100 %, gradiente A), ESIMS: 594.5/596.4 [MH]⁺.

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



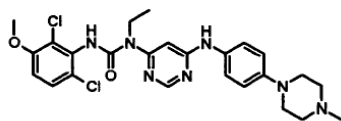
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.15$ (TBME/MeOH 50:50), HPLC: $t_R = 5.82$ min (pureza: > 100 %, gradiente A), ESIMS: 526.5/528.4 [MH]⁺.

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



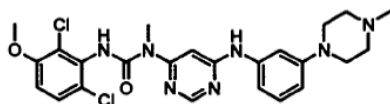
20 Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 7.30$ min (pureza: 95 %, gradiente A), ESI-MS: 505.4 / 507.4 [MH]⁺.

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



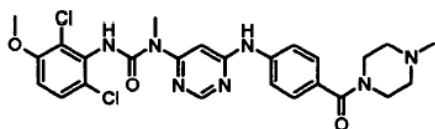
Espuma amarilla, TLC: $R_f = 0.26$ (TBME/MeOH 40:60), HPLC: $t_R = 5.37$ min (pureza: 96 %, gradiente A), ESI-MS: 530.1/532.0/534.0 $[MH]^+$.

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



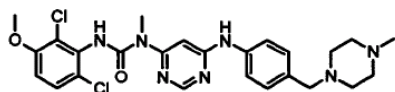
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.15$ (TBME/MeOH 60:40), HPLC: $t_R = 5.31$ min (pureza: 97 %, gradiente A), ESIMS: 516.1/518.0/520.1 $[MH]^+$.

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



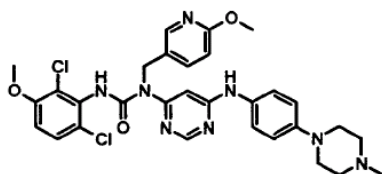
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.67$ (DCM/MeOH 80:20), HPLC: $t_R = 5.11$ min (pureza: 91 %, gradiente A), ESI-MS: 544.4/546.3/548.4 $[MH]^+$.

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



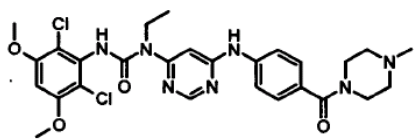
Polvo beige, HPLC: $t_R = 5.14$ min (pureza: 93 %, gradiente A), ESI-MS: 529.2/531.0/533.1 $[MH]^+$.

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



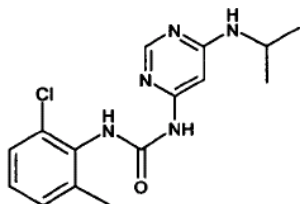
20 Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.56$ (DCM/MeOH 80:20), HPLC: $t_R = 5.69$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESIMS: 623.0/625.5/627.3 $[MH]^+$.

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



Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.44$ (DCM/MeOH 85:15), HPLC: $t_R = 5.23$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESIMS: 588.5/590.1/592.2 $[MH]^+$.

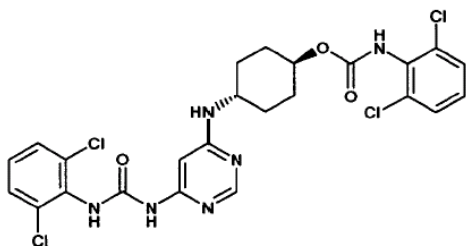
Ejemplo 65: 1-(2-cloro-6-metil-fenil)-3-(6-isopropilamino-pirimidin-4-il)-urea



5

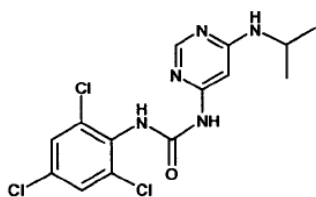
Polvo beige, p.f. 233-233° C, TLC: $R_f = 0.55$ (DCM/MeOH/25 %NH₃ 350:50:1), ESI-MS: 319/321 $[MH]^+$.

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



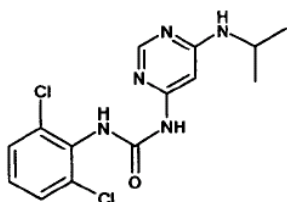
10 Polvo incoloro, p.f. 222-224° C, ESI-MS: 582/584/586 $[MH]^+$.

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



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

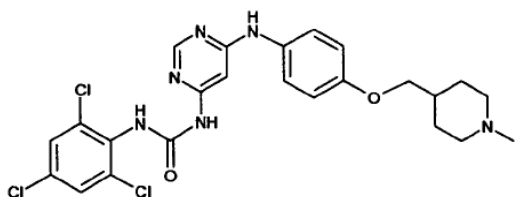
Ejemplo 68: 1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-(6-isopropilamino-pirimidin-4-il)-urea



15

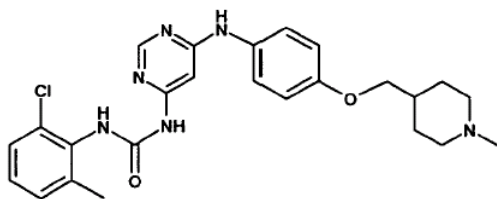
Polvo incoloro, p.f. 203-204° C, ESI-MS: 340/342/586 $[MH]^+$.

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



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

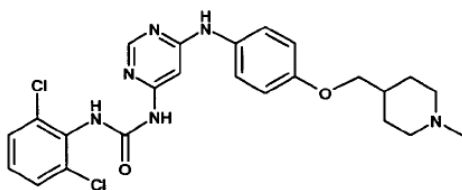
Ejemplo 70: 1-(2 -cloro- 6-metil -fenil)- 3- {6-[4 - (1 -metil- piperidin-4 - ilmetoxi) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-urea



5

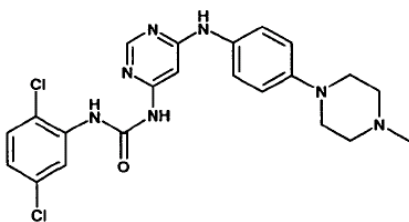
Polvo ligeramente amarillo, p.f. 178-180° C, ESI-MS: 481/483 [MH]⁺.

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



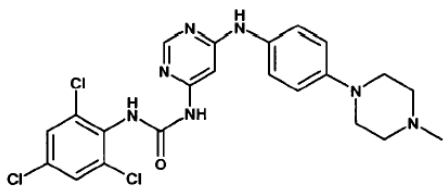
Polvo incoloro, p.f. 183-185° C, ESI-MS: 501/503 [MH]⁺.

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



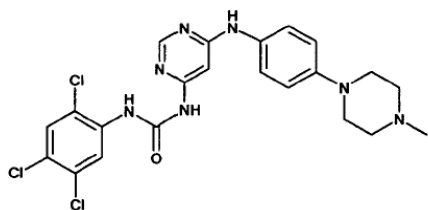
Polvo incoloro, p.f. 223-225° C, ESI-MS: 472/474 [MH]⁺.

Ejemplo 73: 1-{6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilaminol -pirimidin-4 - il]- 3- (2,4,6-triclorofenil)-urea



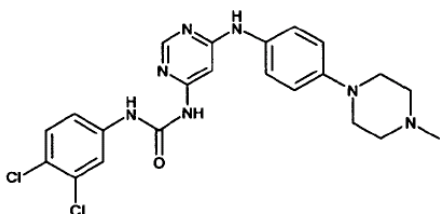
15 Polvo incoloro, p.f. 209-211° C, ESI-MS: 506/508/510 [MH]⁺.

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



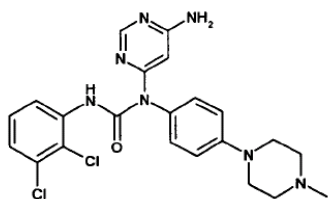
Polvo incoloro, p.f. 252-254° C, ESI-MS: 506/508/510 [MH]⁺.

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



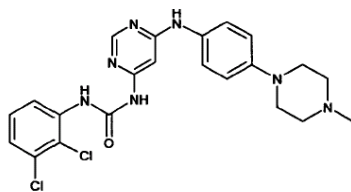
5 Polvo incoloro, p.f. 260-262° C, ESI-MS: 472/474 [MH]⁺.

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



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

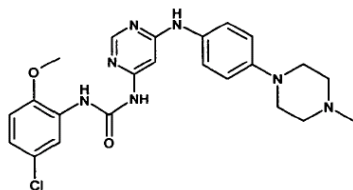
Ejemplo 77: 1-(2,3-Dicloro -fenil)- 3- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-urea



10

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

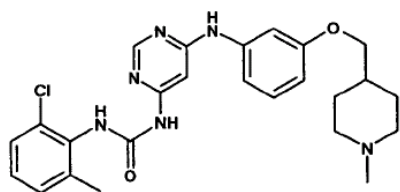
Ejemplo 78: 1-(5 -cloro- 2-metoxi -fenil)- 3- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-urea



15

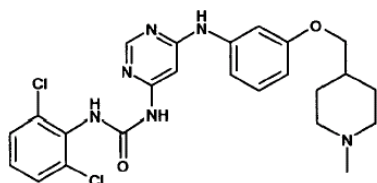
Colorless resin, TLC: R_f = 0.41 (DCM/MeOH/25 %NH₃ 350:50:1), HPLC: t_R = 13.25 min (pureza: 100 %, gradiente E), ESI-MS: 468/470 [MH]⁺.

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



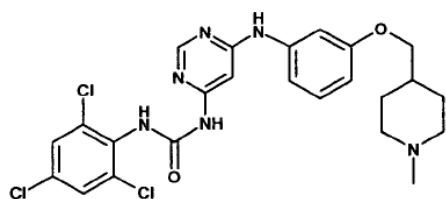
Polvo incoloro, p.f. 200-204° C, ESI-MS: 481/483 [MH]⁺.

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



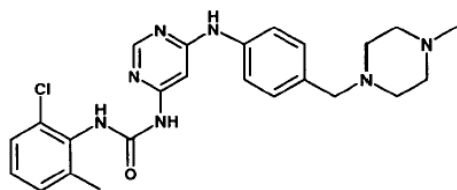
5 Polvo incoloro, p.f. 198-200° C, ESI-MS: 501/503 [MH]⁺.

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



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

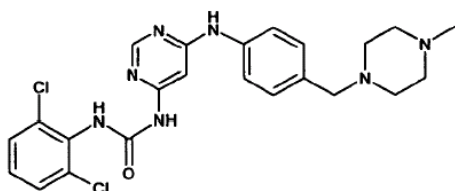
Ejemplo 82: 1-(2 -cloro- 6-metil -fenil)- 3- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-urea



10

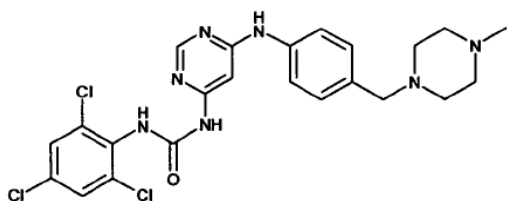
Polvo incoloro, p.f. 199-201° C, ESI-MS: 466/468 [MH]⁺.

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



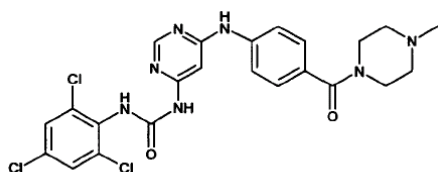
Polvo incoloro, p.f. 199-201 ° C, ESI-MS: 466/468 [MH]⁺.

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



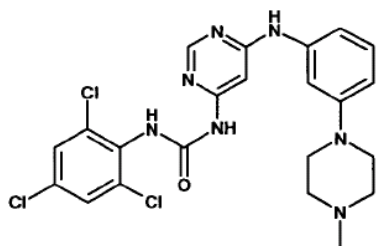
Yellowish powder, p.f. 194 - 196° C, ESI-MS: 520/522/524 [MH]⁺.

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



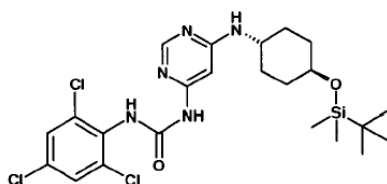
- 5 Amorphous material, p.f. 165-175° C, TLC: R_f = 0.61 (DCM/MeOH/25 %NH₃ 150:50:1), HPLC: t_R = 8.63 min (pureza: 98.8 %, gradiente C), ESI-MS: 534/536/538 [MH]⁺.

Ejemplo 86: 1-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilaminol-pirimidin-4-il]-3-(2,4,6-triclorofenil)-urea



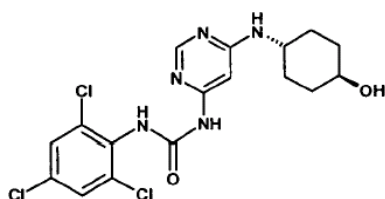
- 10 Material amorfo amarillento, p.f. 138-142° C, TLC: R_f = 0.41 (DCM/MeOH/25 % de NH₃ 350:50:1), HPLC: t_R = 8.92 min (pureza: 99 %, gradiente C), ESI-MS: 506/508/510 [MH]⁺.

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



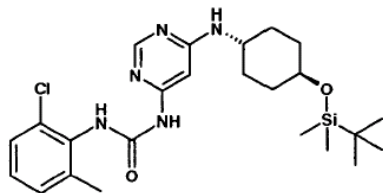
Polvo incoloro, p.f. 198-199° C, ESI-MS: 570/572/574 [MH]⁺.

- 15 **Ejemplo 88:** 1-{6-((trans)-4-Hidroxi-ciclohexilamino)-pirimidin-4-il}-3-(2,4,6-triclorofenil)-urea



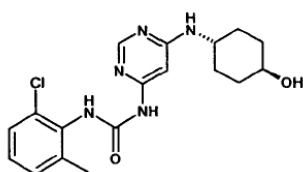
Polvo incoloro, p.f. 171-173° C, ESI-MS: 430/432/434 [MH]⁺.

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



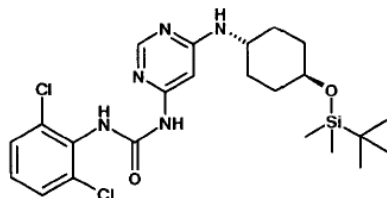
5 Polvo beige, p.f. 218-220° C, TLC: R_f = 0.74 (acetato de etilo/metanol 95:5), HPLC: t_R = 13.92 min (pureza: 93.9 %, gradiente C), ESI-MS: 490/492 [MH]⁺.

Ejemplo 90: 1-(2 -cloro- 6-metil -fenil)- 3- [6-((trans)-4 - hidroxil-ciclohexiloamino) -pirimidin-4 - il]-urea



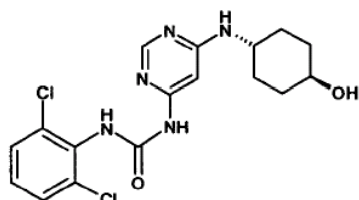
10 Polvo incoloro, p.f. 149-152° C, TLC: R_f = 0.22 (acetato de etilo/metanol 95:5), HPLC: t_R = 7.77 min (pureza: 95.2 %, gradiente C), ESI-MS: 376/378 [MH]⁺.

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



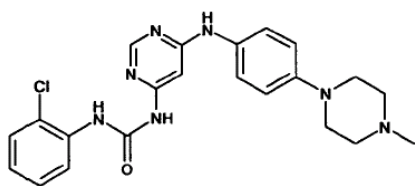
Polvo incoloro, p.f. 211-212° C, HPLC: t_R = 2.63 min (pureza: 97.9 %, gradiente D), ESI-MS: 510/512 [MH]⁺.

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



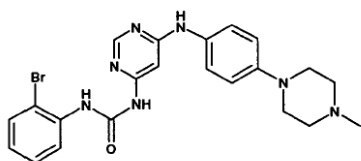
15 Material amorfo, TLC: R_f = 0.28 (acetato de etilo/metanol 95:5), HPLC: t_R = 13.54 min (pureza: 100 %, gradiente C), ESI-MS: 396/398 [MH]⁺.

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



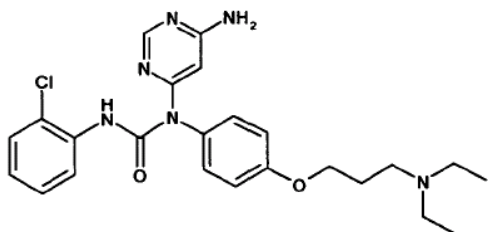
Polvo beige, HPLC: $t_R = 4.17$ min (pureza: 100 %, gradiente B), ESI-MS: 438/440 $[MH]^+$.

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



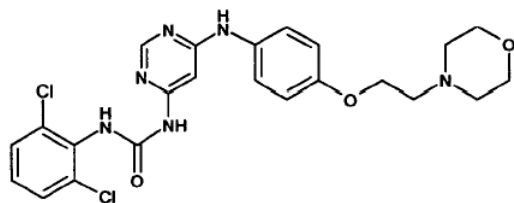
5 Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 4.23$ min (pureza: 100 %, gradiente B), ESI-MS: 482/484 $[MH]^+$.

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



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

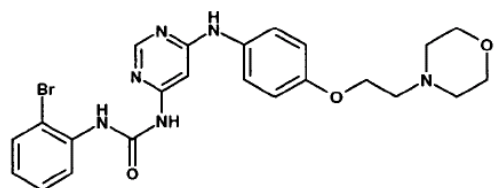
Ejemplo 96: 1-(2,6-Dicloro -fenil)- 3- {6-[4 - (2-morfolin-4 - il-etoxi) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-urea



10

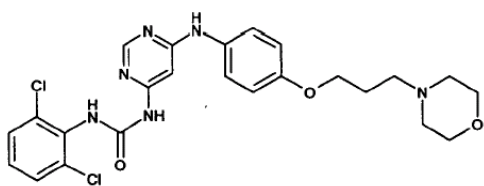
Polvo beige, HPLC: $t_R = 3.93$ min (pureza: 100 %, gradiente B), ESI-MS: 503/505 $[MH]^+$.

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



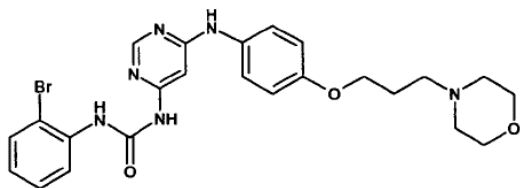
Polvo blanco, HPLC: $t_R = 4.29$ min (pureza: 100 %, gradiente B), ESI-MS: 513/515 $[MH]^+$.

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



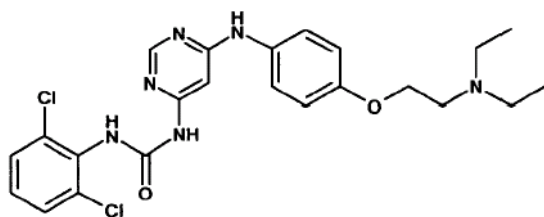
Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 4.05$ min (pureza: 100 %, gradiente B), ESI-MS: 517/519 [MH]⁺.

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



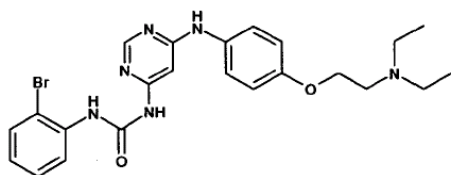
5 Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 4.42$ min (pureza: 100 %, gradiente B), ESI-MS: 527/529 [MH]⁺.

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



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

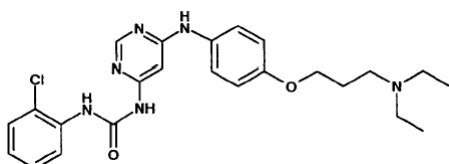
Ejemplo 101: 1-(2-Bromo -fenil)- 3- {6-[4 - (2-dietilamino-etoxi) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-urea



10

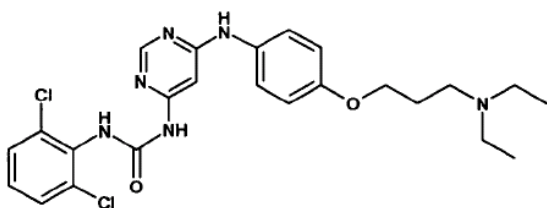
Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 4.55$ min (pureza: 100 %, gradiente B), ESI-MS: 499/501 [MH]⁺.

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



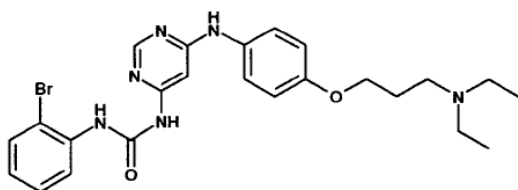
Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 4.58$ min (pureza: 100 %, gradiente B), ESI-MS: 469/471 [MH]⁺.

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



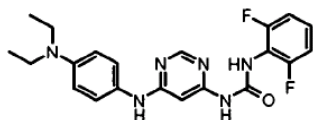
Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 4.26$ min (pureza: 100 %, gradiente B), ESI-MS: 503/505 $[MH]^+$.

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



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

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



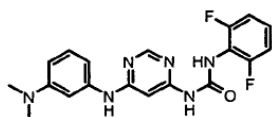
A. N-(4 - Dietilamino -fenil) -pirimidina -4,6- diamina

10 Una mezcla de 6 -cloro- pirimidin-4 - ilamina (0.65 g, 5 mmol), 4 - amino-N,N-dietilanilina (0.82 mL, 5 mmol), 2-propanol (5 mL) y HCl conc. (0.225 mL, -2.5 mmol) se agita durante 36 h a 90° C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se distribuye entre solución saturada de K_2CO_3 a la mitad y acetato de etilo. El precipitado así formado se filtra, se lava con H_2O y acetato de etilo y se seca in vacuo para proporcionar el compuesto del título. Sólido grisáceo, HPLC: $t_R = 2.37$ min (gradiente F), ESI-MS: 258.3 $[MH]^+$.

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

15 Una mezcla de N-(4 - dietilamino -fenil) -pirimidina -4,6- diamina (257.4 mg, 1 mmol), 2,6-difluorofenilo isocianato (170.6 mg, 1.1 mmol) en dioxano seco (4 mL) se agita durante 1.5 h a 80° C. Después de la evaporación del solvente in vacuo, el residuo se distribuye entre CH_2Cl_2 y solución saturada de K_2CO_3 a la mitad. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora, y el residuo se purifica mediante la cromatografía flash (CH_2Cl_2 / CH_3OH). Las fracciones combinadas puras se evaporan, el residuo se tritura con CH_2Cl_2 y el sólido se filtra y se seca in vacuo para proporcionar el compuesto del título. Sólido blanco, HPLC: $t_R = 3.35$ min (pureza: 100 %, gradiente F), ESI-MS: 413.4 $[MH]^+$.

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



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

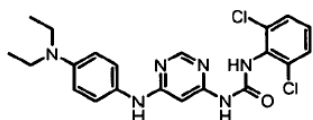
25 Una mezcla de N,N-dimetil-m -fenilendiamina (1.36 g, 10 mmol), 6 -cloro- pirimidin-4 - ilamina (1.30 g, 10 mmol), 2-propanol (10 mL) y HCl conc. (0.45 mL, ~5 mmol) se agita durante 16 h a 90° C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se distribuye entre solución concentrada de K_2CO_3 a la mitad y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora, y el residuo se purifica mediante la cromatografía

flash (acetato de etilo / CH₃OH). Las fracciones combinadas puras se evaporan para proporcionar el compuesto del título. Sólido beige, HPLC: t_R = 1.53 min (gradiente F), ESI-MS: 230.3 [MH]⁺.

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

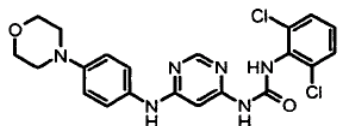
- 5 Una mezcla de N-(3-dimetilamino -fenil) -pirimidina -4,6- diamina (458.6 mg, 2 mmol), 2,6-difluorofenilo isocianato (341.2 mg, 2.2 mmol) en dioxano seco (5 mL) se agita durante 2.5 h a 80° C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se trata con acetato de etilo. El precipitado se filtra y se seca in vacuo para proporcionar el compuesto del título. Sólido blanco, HPLC: t_R = 3.39 min (pureza: 100 %, gradiente F), ESI-MS: 385.4 [MH]⁺.

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



- 10 El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 105A de N-(4 - dietilamino -fenil) -pirimidina- 4,6-diamina y 2,6-diclorofenilo isocianato. Sólido blanco, HPLC: t_R = 3.61 min (pureza: 100 %, gradiente F), ESI-MS: 445.3 / 447.3 [MH]⁺.

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



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

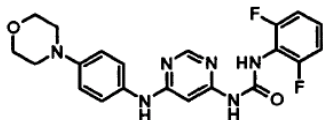
El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 105A de 6 -cloro- pirimidin-4 -ilamina y 4 - morfolinoanilina. La mezcla de reacción semisólida recibida después de enfriar hasta temperatura ambiente se disuelve en metanol caliente, se basifica con solución de amoníaco acuosa conc. y la mezcla se concentra a la mitad de su volumen. El precipitado obtenido después de la adición de H₂O se filtra, se lava con H₂O y se seca in vacuo para proporcionar el compuesto del título. Sólido débilmente violeta, ESI-MS: 272.3 [MH]⁺.

20

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

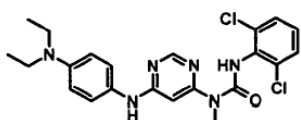
El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 105B de N-(4 - morfolin-4 - il -fenil)- pirimidina -4,6- diamina y 2,6-diclorofenilo isocianato. Sólido débilmente violeta, HPLC: t_R = 3.74 min (pureza: 100 %, gradiente F), ESI-MS: 459.3 / 461.3 [MH]⁺.

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

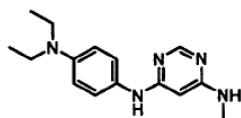


El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 105B de N-(4 - morfolin-4 - il -fenil)- pirimidina -4,6- diamina y 2,6-difluorofenilo isocianato. Sólido ligeramente rosado, HPLC: t_R = 3.53 min (pureza: 100 %, gradiente F), ESI-MS: 427.4 [MH]⁺.

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



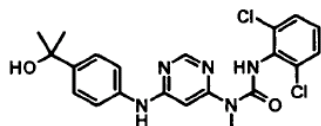
A. N-(4 - Dietilamino -fenil)-N' -metil- pirimidina -4,6- diamina



5 El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 105A de (6 -cloro- pirimidin-4 - il) -metil- amina y 4 - amino-N,N-dietilanilina. La capa de acetato de etilo se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora in vacuo. El residuo se suspende en CH₂CL₂, se filtra y se seca para proporcionar el compuesto del título. Sólido blanco, HPLC: t_R = 2.48 min (gradiente F), ESI-MS: 272.3 [MH]⁺.

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

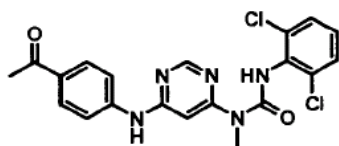
10 El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 105B de N-(4 - dietilamino -fenil)-N' - metil -pirimidina -4,6- diamina y 2,6-diclorofenilo isocianato. Sólido blanco, HPLC: t_R = 2.46 min (pureza: 95.6 %, gradiente H), ESI-MS: 459.2 / 461.2 [MH]⁺.

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

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

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

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



20 Una mezcla de 1-[4 - (6-metilamino -pirimidin-4 - ilamino) -fenil]-etanona (3.77 g, 15.56 mmol), 2,6-diclorofenilo isocianato (3.22 g, 17.12 mmol) en dioxano seco (30 mL) se agita durante 16 h a 80° C. Después de la evaporación del solvente in vacuo, el residuo se distribuye entre acetato de etilo y solución saturada de K₂CO₃ a la mitad. El precipitado se filtra y se lava con H₂O y acetato de etilo. El residuo sólido se suspende en metanol, se calienta hasta reflujo durante varias h y se filtra la suspensión amarilla caliente. Este procedimiento se repite una vez. El residuo obtenido después de la segunda filtración se lava con CH₃OH y se seca in vacuo para proporcionar el compuesto del título. Sólido amarillento, HPLC: t_R = 4.81 min (gradiente G), ESI-MS: 430.3/432.3 [MH]⁺.

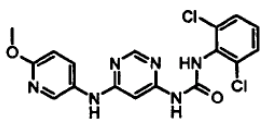
25

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

30 A una solución frescamente preparada de yoduro de metilmagnesio en éter de dietilo (8 mL, ~7 mmol) se agrega 1- [6-(4 - acetil -fenilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- (2,6-dicloro -fenil)- 1- metil -urea (0.5 g, 1.16 mmol) en varias porciones. Después de agitación durante 5 h, se agrega THF (4 mL). Después de 16 h la reacción se detiene mediante la adición de H₂O y CH₃OH y se evapora in vacuo. El residuo se co-evapora dos veces con tolueno y se purifica mediante la cromatografía flash (CH₂CL₂ / CH₃OH). Las fracciones combinadas puras se evaporan para proporcionar el compuesto del título. Sólido blanco, HPLC: t_R = 4.39 min (pureza: 100 %, gradiente G), ESI-MS: 446.4 / 448.4 [MH]⁺.

35

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



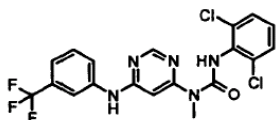
A. N-(6-Metoxi-piridin-3-il)-pirimidina-4,6-diamina

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

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

10 El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 105B de N-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirimidina-4,6-diamina y 2,6-diclorofenilo isocianato. Sólido ligeramente beige, HPLC: t_R = 4.01 min (pureza: 100 %, gradiente F), ESI-MS: 405.2 / 407.2 [MH]⁺.

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



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

15 Una mezcla agitada de 4,6-dicloropirimidina (18.6 g, 125 mmol), 3-aminobenzotrifluoruro (16.5 mL, 133 mmol), acetona (60 mL) y H₂O (90 mL) se mantiene a reflujo durante 3 h. Se retira acetona in vacuo, la capa acuosa restante se basicifica con solución de amoníaco acuosa conc. y se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El residuo se suspende en una cantidad pequeña de acetona, se filtra y la torta de filtro se seca in vacuo para proporcionar el compuesto del título. Sólido blanco, HPLC: t_R = 4.82 min (gradiente G), ESI-MS: 274.2 / 276.1 [MH]⁺.

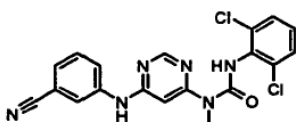
B. N-metil-N'-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-4,6-diamina

25 A la solución de metilamina en etanol (32 mL, 256 mmol) se agrega a (6-cloro-pirimidin-4-il)-(3-trifluorometilfenil)-amina (3.49 g, 12.8 mmol) y la mezcla se agita durante 5 h a 100° C en una botella de presión. La mezcla de reacción se concentra in vacuo, el residuo se diluye con CH₃OH y se basicifica utilizando solución de amoníaco acuosa conc.. El producto se filtra, se lava con H₂O y CH₃OH y se seca in vacuo. Sólido grisáceo, HPLC: t_R = 3.51 min (gradiente G), ESI-MS: 269.2 [MH]⁺.

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

30 Una mezcla de N-metil-N'-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-4,6-diamina (536.5 mg, 2 mmol), 2,6-diclorofenilo isocianato (413.6 mg, 2.2 mmol) en dioxano seco (5 mL) se agita durante 1 h a 80° C. Después de la evaporación del solvente in vacuo, el residuo se distribuye entre acetato de etilo y solución saturada de K₂CO₃ a la mitad. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se evapora, y el residuo se recristaliza a partir de CH₂Cl₂ / CH₃OH. El residuo sólido se seca in vacuo para proporcionar el compuesto del título. Sólido blanco, HPLC: t_R = 5.08 min (pureza: 100 %, gradiente H), ESI-MS: 456.3 / 458.3 [MH]⁺.

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



35

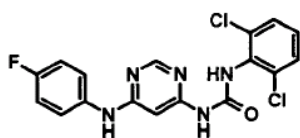
A. 3-(6-Metilamino-pirimidin-4-ilamino)-benzonitrilo

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

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

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

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



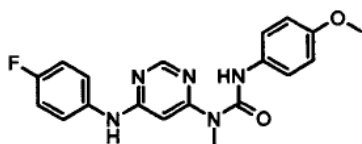
A. N-(4 - Fluoro -fenil) -pirimidina -4,6- diamina

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

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

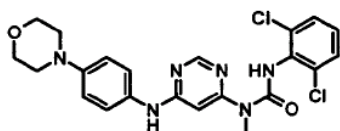
Una suspensión de N-(4 - fluoro -fenil) -pirimidina -4,6- diamina (408.4 mg, 2 mmol), 2,6-diclorofenilo isocianato (413.6 mg, 2.2 mmol) en dioxano seco (5 mL) se agita durante 14 h a 80° C. Después de enfriar a 5° C la suspensión se filtra, el residuo se lava con solución saturada de K₂CO₃ a la mitad,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

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

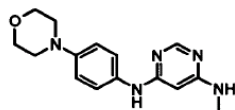


Una mezcla de N-(4 - fluoro -fenil)-N' -metil- pirimidina -4,6- diamina (2.18 g, 10 mmol), 4 - metoxifenilo isocianato (1.29 mL, 10 mmol) y diacetato de dibutiltin (0.54 mL, 2 mmol) en dioxano seco (20 mL) se agita durante 6 h a 100° C. Después de la adición de una segunda parte de 4 - metoxifenilo isocianato (0.9 mL, 7 mmol) se continúa la agitación a 100° C durante 9 h. La mezcla de reacción se trata con acetato de etilo y solución de Na₂CO₃ saturada a la mitad. La capa orgánica se filtra, se seca sobre Na₂SO₄, se evapora, y el residuo se purifica mediante la cromatografía flash (hexano / acetato de etilo). Las fracciones combinadas puras se evaporan, el residuo se suspende en CH₃OH caliente y la mezcla caliente se filtra. Este procedimiento se repite varias veces. El sólido así obtenido se seca in vacuo para proporcionar el compuesto del título. Polvo blanco, HPLC: t_R = 4.54 min (pureza: 100 %, gradiente G), ESI-MS: 368.3 [MH]⁺.

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



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

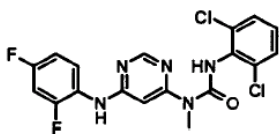


El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 114A de (6 -cloro- pirimidin-4 - il)-metilamina y 4 - morfolinoanilina. Sólido ligeramente violeta, HPLC: $t_R = 1.37$ min (gradiente G), ESI-MS: 286.3 [MH]⁺.

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

Una mezcla de N -metil- N'-(4 - morfolin-4 - il -fenil) -pirimidina -4,6- diamina (428.0 mg, 1.5 mmol), 2,6-diclorofenilo isocianato (310.2 mg, 1.65 mmol) en dioxano seco (5 mL) se agita durante 1.5 h a 80° C. Después de la evaporación del solvente in vacuo, el residuo se purifica mediante la cromatografía flash (CH₂Cl₂ / CH₃OH). Las fracciones combinadas puras se evaporan, el residuo se tritura con CH₂Cl₂ y el sólido se filtra y se seca in vacuo para proporcionar el compuesto del título. Sólido blanco, HPLC: $t_R = 2.79$ min (pureza: 100 %, gradiente H), ESI-MS: 473.3 / 475.3 [MH]⁺.

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



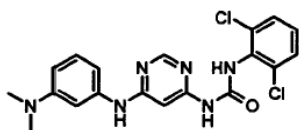
A. N-(2,4 - Difluoro -fenil)-N' -metil- pirimidina -4,6- diamina

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

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

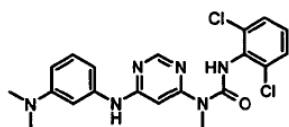
El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 105B de N-(2,4 - difluoro -fenil)-N' - metil -pirimidina -4,6- diamina y 2,6-diclorofenilo isocianato. Sólido blanco, HPLC: $t_R = 4.41$ min (pureza: 100 %, gradiente H), ESI-MS: 424.2 / 426.2 [MH]⁺.

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



El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 105B de N-(3-dimetilamino -fenil)- pirimidina -4,6- diamina y 2,6-diclorofenilo isocianato utilizando acetato de etilo en lugar de CH₂Cl₂ para el procedimiento de trabajo. Sólido blanco, HPLC: $t_R = 3.61$ min (pureza: 100 %, gradiente F), ESI-MS: 417.3 / 419.2 [MH]⁺.

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



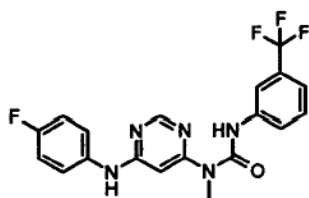
A. N-(3-Dimetilamino -fenil)-N' -metil- pirimidina -4,6- diamina

El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 105A de (6 -cloro- pirimidin-4 -il)-metilamina y N,N-dimetil-m -fenilendiamina. El producto crudo obtenido después de la evaporación de la capa de acetato de etilo se purifica mediante la cromatografía flash (CH_2Cl_2 / CH_3OH). Sólido beige, HPLC: t_R = 2.45 min (gradiente F), ESI-MS: 244.3 $[\text{MH}]^+$.

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

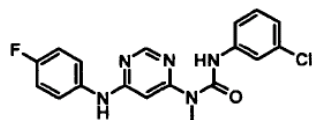
Una mezcla de N-(3-dimetilamino -fenil)-N' -metil- pirimidina -4,6- diamina (243.3 mg, 1 mmol), 2,6-diclorofenilo isocianato (188 mg, 1 mmol) en dimetilformamida seca (2.5 mL) se agita durante 14 h a 90°C . Se agregan dos porciones adicionales (188 mg, 1 mmol cada una) de 2,6-diclorofenilo isocianato después de 14h y 26 h. Después de 38 h la mezcla de reacción se evapora in vacuo y el residuo se distribuye entre acetato de etilo y solución saturada de K_2CO_3 a la mitad. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora, y el residuo se purifica mediante la cromatografía flash (hexano / acetato de etilo). Las fracciones combinadas puras se evaporan, el residuo se tritura con CH_2Cl_2 y el sólido se filtra y se seca in vacuo para proporcionar el compuesto del título. Sólido blanco, HPLC: t_R = 3.79 min (pureza: 100 %, gradiente G), ESI-MS: 431.1 / 433.1 $[\text{MH}]^+$.

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



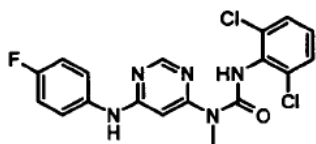
15 Una mezcla de N-(4 - fluoro -fenil)-N' -metil- pirimidina -4,6- diamina (218.2 mg, 1 mmol), 3-trifluorometil)fenilo isocianato (165.2 L, 1.2 mmol) y diacetato de dibutiltin (53.7 L, 0.2 mmol) en dioxano seco (2.5 mL) se agita durante 14 h a 100°C . Se agregan dos porciones adicionales (82.6 L, 0.6 mmol cada uno) de 3-trifluorometil)fenilo isocianato después de 14h y 20 h. Después de 26 h la mezcla de reacción se distribuye entre acetato de etilo y solución de Na_2CO_3 saturada a la mitad. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora, y el residuo se tritura con CH_2Cl_2 . El sólido se filtra y el filtrado se purifica mediante la cromatografía flash (hexano / acetato de etilo). Las fracciones combinadas puras se evaporan, el residuo se recristaliza a partir de CH_3OH / CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto del título. Sólido blanco, HPLC: t_R = 5.31 min (pureza: 100 %, gradiente G), ESI-MS: 406.3 $[\text{MH}]^+$.

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



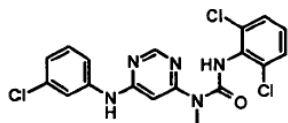
25 El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 121 de N-(4 - fluorofenil)-N'-metilpirimidina- 4,6-diamina y 3-clorofenilo isocianato. Sólido blanco, HPLC: t_R = 5.25 min ((pureza: 100 %, gradiente G), ESI-MS: 372.2 $[\text{MH}]^+$.

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



30 Una mezcla de N-(4 - fluoro -fenil)-N' -metil- pirimidina -4,6- diamina (218.2 mg, 1 mmol), 2,6-diclorofenilo isocianato (188 mg, 1 mmol) y trietilamina (1.11 mL, 8 mmol) en dimetilformamida seca (2.5 mL) se agita durante 14 h a 90°C . La mezcla de reacción se evapora in vacuo y el residuo se distribuye entre acetato de etilo y solución de Na_2CO_3 saturada a la mitad. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora, y el residuo se purifica mediante la cromatografía flash (CH_2Cl_2 / CH_3OH). Las fracciones combinadas puras se evaporan, el residuo se tritura con CH_2Cl_2 y el sólido se filtra y se seca in vacuo para proporcionar el compuesto del título. Sólido blanco, HPLC: t_R = 4.33 min (pureza: 100 %, gradiente H), ESI-MS: 406.1 / 408.1 $[\text{MH}]^+$.

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



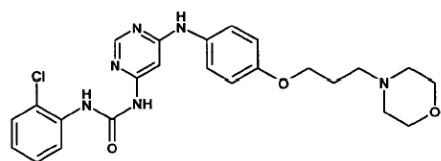
A. N-(3-cloro-fenil)-N'-metil-pirimidina-4,6-diamina

5 El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 105A de (6-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amina y 3-cloroanilina. La capa de acetato de etilo se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora. El residuo sólido se suspende en CH_2Cl_2 , se filtra y se seca in vacuo para proporcionar el compuesto del título. Sólido blanco, HPLC: $t_R = 3.23$ min (gradiente G), ESI-MS: 235.2 $[\text{MH}]^+$.

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

10 El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 105B de N-(3-clorofenil)-N'-metilpirimidina-4,6-diamina y 2,6-dicloroanilina. El residuo aceitoso recibido después de la evaporación de la capa de CH_2Cl_2 se tritura con CH_2Cl_2 y los cristales así obtenidos se filtran y se secan in vacuo para proporcionar el compuesto del título. Sólido blanco, HPLC: $t_R = 4.97$ min (pureza: 100 %, gradiente H), ESI-MS: 422.3 / 424.3 $[\text{MH}]^+$.

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



15

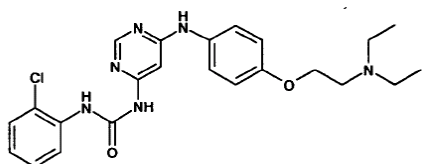
A. 1-(2-cloro-fenil)-3-(6-cloro-pirimidin-4-il)-urea

20 A la solución de 6-cloro-pirimidin-4-ilamina (997 mg, 7.7 mmol) y 2-clorofenilo isocianato (0.46 mL, 3.85 mmol) en THF (20 mL) se pone en reflujo durante 4 h. Se agrega una cantidad adicional de 2-clorofenilo isocianato (0.46 mL, 3.85 mmol) y la mezcla de reacción se pone en reflujo durante 28 h. La mezcla de reacción se enfría a TA, el precipitado se filtra para proporcionar el compuesto del título (1,9 g, 86 %). Polvo blanco. HPLC: $t_R = 8.01$ min (gradiente I), ESI-MS: 281.1 / 283.1 $[\text{M-H}]^-$.

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

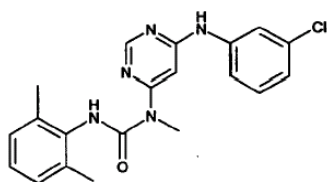
25 A la solución de 1-(2-cloro-fenil)-3-(6-cloro-pirimidin-4-il)-urea (99 mg, 0.35 mmol), 4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilamina [Chabrier et al. Bull. Soc. Chim. Fr. 1955; 1353] (83 mg, 0.35 mmol), y se concentra HCl (0.1 ml, 1.4 mmol) en etanol (5 mL) se pone en reflujo durante 32 h. La mezcla de reacción se enfría a TA, y se diluye con agua. La solución ácida es se lava con acetato de etilo, se basicifica con amoníaco acuoso, y se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se seca sobre sodio sulfato, se evapora in vacuo, el residuo se cristaliza a partir de agua/metanol/ 1N HCl para proporcionar el compuesto del título. Polvo cristalino marrón. HPLC: $t_R = 5.92$ min (gradiente I), ESI-MS: 483 $[\text{MH}]^+$.

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



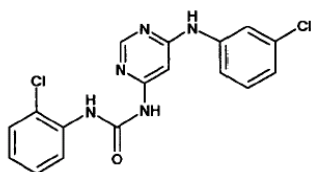
El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 125B utilizando 4-(2-dietilaminoetoxi)-fenilamina, la cristalización de DCM proporciona el compuesto del título. Polvo blanco. HPLC: $t_R = 6.03$ min (gradiente I), ESI-MS: 455 $[\text{MH}]^+$.

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



- 5 A la solución de N-(3-cloro-fenil)-N'-metil-pirimidina-4,6-diamina (Ejemplo 124A, 94 mg, 0.4 mmol) y 2,6-dimetilfenilo isocianato (74 mg, 0.52 mmol) en diglima se agita a 80° C durante 18 h. El solvente se evapora in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:2) para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 19 %). Polvo blanco. HPLC: $t_R = 9.60$ min (gradiente I), ESI-MS: 382.3 [MH]⁺

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



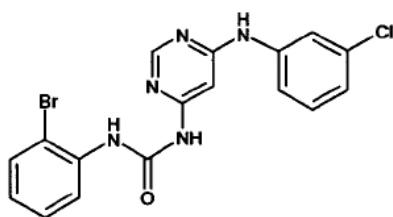
- 10 A. N-(3-cloro-fenil)-pirimidina-4,6-diamina

El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 105A de 6-cloro-pirimidin-4-ilamina y 3-cloroanilina. Polvo blanco. p.f. 171-172° C, HPLC: $t_R = 5.11$ min (gradiente I), ESI-MS: 221 [MH]⁺

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

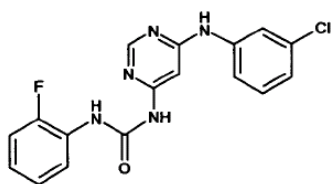
- 15 A la solución de N-(3-cloro-fenil)-pirimidina-4,6-diamina (110 mg, 0.5 mmol) y 2-clorofenilo isocianato (60 mg, 0.5 mmol) en diglima (1.5 mL) se agita a 80° C durante 18 h. El precipitado que se forma durante el tiempo se filtra y se lava con hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título puro (98 mg, 52 %). Polvo blanco. HPLC: $t_R = 8.95$ min (gradiente I), ESI-MS: 374.1 / 376.1 [MH]⁺

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



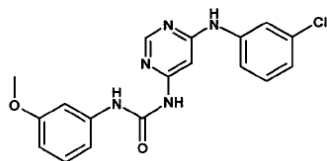
- 20 El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 128 utilizando 2-bromofenilo isocianato. Polvo blanco. HPLC: $t_R = 9.03$ min (gradiente I), ESI-MS: 418.0 / 420.0 [MH]⁺

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



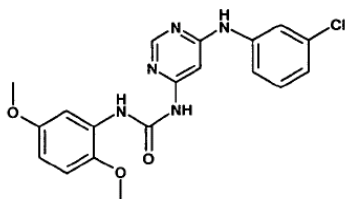
- 25 El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 128 utilizando 2-fluorofenilo isocianato. Polvo blanco. HPLC: $t_R = 8.24$ min (gradiente I), ESI-MS: 258.2 [MH]⁺

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



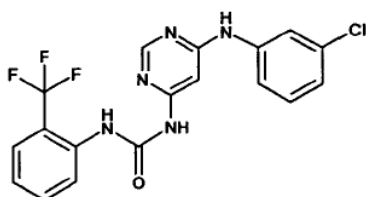
El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 128 utilizando 3-metoxifenilo isocianato. Polvo blanco. HPLC: $t_R = 7.90$ min (gradiente I), ESI-MS: 370.2 [MH]⁺

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



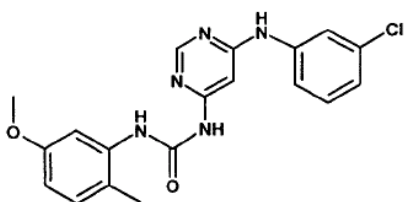
El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 127 de N-(3-clorofenil)-pirimidina-4,6-diamina y 2,5-dimetoxifenilo isocianato. Polvo blanco. HPLC: $t_R = 8.18$ min (gradiente I), ESI-MS: 400.2 [MH]⁺

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



El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 128 utilizando 3-trifluorometilfenilo isocianato. Polvo blanco. HPLC: $t_R = 8.94$ min (gradiente I), ESI-MS: 408.1 [MH]⁺

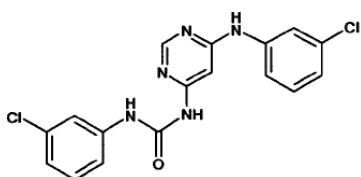
Ejemplo 134: 1-[6-(3-cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(5-metoxi-2-metil-fenil)-urea



15

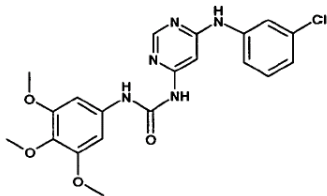
El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 2 de 5-metoxi-2-metilanilina y N-(3-cloro-fenil)-pirimidina-4,6-diamina. Polvo blanco. HPLC: $t_R = 8.38$ min (gradiente I), ESI-MS: 384.2 [MH]⁺

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



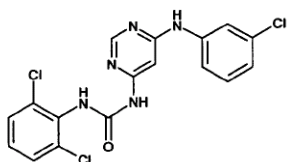
El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 128 utilizando 3-clorofenilo isocianato. Polvo blanco. HPLC: $t_R = 8.75$ min (gradiente I), ESI-MS: 374.1/376.1 $[MH]^+$

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



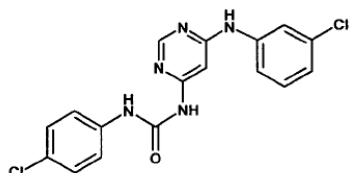
- 5 El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 127 de N-(3-clorofenil) - pirimidina- 4,6-diamina y 3,4,5-trimetoxifenilo isocianato. Polvo blanco. HPLC: $t_R = 7.60$ min (gradiente I), ESI-MS: 430.2 $[MH]^+$

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



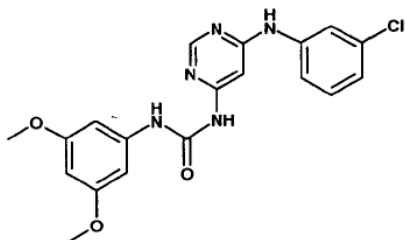
- 10 El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 127 de N-(3-clorofenil) - pirimidina- 4,6-diamina y 2,6-diclorofenilo isocianato. Polvo blanco. HPLC: $t_R = 8.30$ min (gradiente I), ESI-MS: 410 $[MH]^+$

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



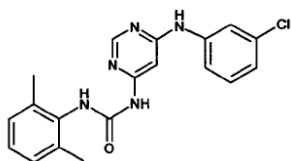
- 15 El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 128 utilizando 4-clorofenilo isocianato. Polvo blanco. HPLC: $t_R = 8.63$ min (gradiente I), ESI-MS: 374.1 / 376.1 $[MH]^+$

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



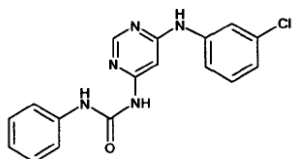
- 20 El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 128 utilizando 3,5-dimetoxifenilo isocianato. Polvo blanco. HPLC: $t_R = 8.06$ min (gradiente I), ESI-MS: 400.2 $[MH]^+$

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



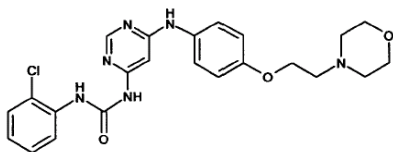
El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 127 de N-(3-clorofenil) - pirimidina- 4,6-diamina y 2,6-dimetilfenilo isocianato. Polvo blanco. HPLC: $t_R = 7.97$ min (gradiente I), ESI-MS: 368.2 [MH]⁺

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



El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 128 utilizando fenilo isocianato. Polvo blanco. HPLC: $t_R = 7.83$ min (gradiente I), ESI-MS: 338 [MH]⁺

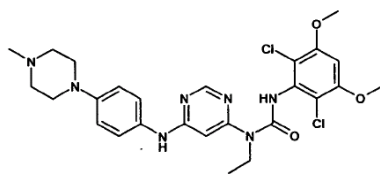
Ejemplo 142: 1-(2 -cloro- fenil)- 3- {6-[4 - (2-morfolin-4 - il-etoxi) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-urea



10

El compuesto del título se prepara de forma análoga como se describe en el Ejemplo 125B utilizando 4 - (2-morfolin-4 - iletoxi)- fenilamina, la cristalización de DCM proporciona el compuesto del título. Polvo blanco. HPLC: $t_R = 5.82$ min (gradiente I), ESI-MS: 469 [MH]⁺

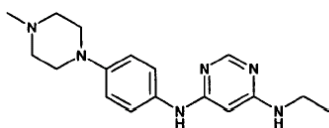
15 **Ejemplo 143:** 3-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 1- etil- 1- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin- 4 - il}-urea



20

A una solución de 2,6-dicloro- 3- metoxifenilisocianato (1.25 eq.) en tolueno (1.9 mL) se agrega N-etil-N'-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenil] -pirimidina -4,6- diamina (113 mg, 0.36 mmol), bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita a 70° C durante 18h, se deja enfriar a TA y se filtra. El sólido recuperado se lava con éter de dietilo, se seca y se purifica adicionalmente mediante MPLC (gel de sílice) (DCM/MeOH) para proporcionar 10 mg del compuesto del título como un sólido blanco: ESIMS: 559.9 / 561.9 [MH]⁺; $t_R = 3.53$ min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: $R_f = 0.28$ (DCM/MeOH, 9:1).

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



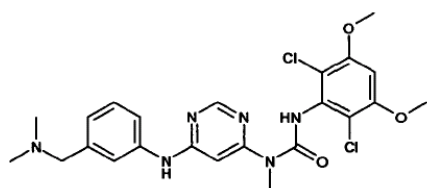
25 Una mezcla de (6 -cloro- pirimidin-4 - il)-etil-amina (363 mg, 2.30 mmol, 1.1 eq.) y 4 - (4 - metilpiperazin- 1- il)-anilina (400 mg, 2.09 mmol) en agua (0.8 mL) y ácido acético glacial (3.2 mL) se calienta a 100° C 3h. Después de la

evaporación del solvente, el residuo se toma en metanol, se hace alcalino mediante la adición de 25 % de NH₃ en agua y se concentra. El residuo se purifica mediante MPLC (gel de sílice) (DCM/MeOH) para proporcionar 395 mg del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 313.2 [MH]⁺; t_R= 1.25 min (pureza: ~90 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.12 (DCM/MeOH, 9:1).

5 B. (6 -cloro- pirimidin-4 - il)-etil-amina

Se agrega en forma de gotas etilamina (70 % en agua, 16 ml, 45.08 mmol, 2.5 eq.) (15 min) a una suspensión de 4,6- dicloropirimidina (12 g, 80.5 mmol) en EtOH (36 mL) hasta temperatura ambiente. La solución del producto amarillento resultante se deja agitar durante 1h hasta temperatura ambiente y luego se enfría a 0° C. El precipitado blanco resultante se recolecta mediante filtración por vacío, se lava con agua y se seca in vacuo para proporcionar 12.4 g del compuesto del título: ESI-MS: 157.9 [MH]⁺; pico único a t_R= 2.02 min (pureza: 100 %, gradiente J).

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

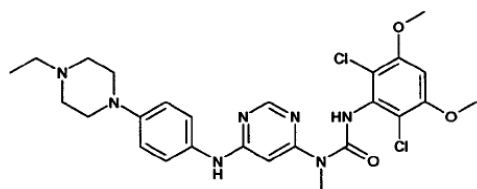


Se agrega 2,6-dicloro- 3,5- dimetoxifenilisocianato (1.25 eq.) a una solución de N-(3-dimetilaminometilfenil)- N' -metil-pirimidina -4,6- diamina (93 mg, 0.36 mmol, 1 eq.) en tolueno (3 mL), a 70° C y bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita a 70° C durante 18h, se deja enfriar a TA, y se diluye con DCM y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se separa y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % NH₃ ac, 9:1) proporciona 121 mg del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 504.9 / 506.9 [MH]⁺; t_R= 3.64 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.12 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac, 9:1).

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

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

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



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero utilizando N-[4 - (4 - etil-piperazin- 1- il) -fenil]-N' -metil -pirimidina -4,6- diamina (2.39 g, 7.7 mmol, 1 eq.) y agitación la mezcla de reacción durante 1.5h en reflujo. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 560.0 / 561.9 [MH]⁺; t_R= 3.54 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.28 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

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

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144A pero utilizando 4 - (4 - etilpiperazin- 1- il)-anilina (1 g, 4.88 mmol) y (6 -cloro- pirimidin-4 - il) -metil- amina (Ejemplo 1) (771 1.81 g, 12.68 mmol, 1.3 eq.). La

purificación del residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 93:7) seguido por trituración en éter de dietilo proporciona el compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 313.2 [MH]⁺; t_R= 1.10 min (gradiente J); TLC: R_f = 0.21 (DCM/MeOH, 93:7).

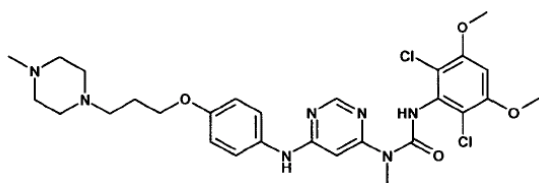
B. 4 - (4 - Etilpiperazin- 1- il)-anilina

- 5 Una suspensión de 1-etil-4 - (4 - nitro -fenil)-piperazina (6.2 g, 26.35 mmol) y Níquel Raney (2 g) en MeOH (120 mL) se agita durante 7 h hasta temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celita y se concentra para proporcionar 5.3 g del compuesto del título como un sólido violeta: ESI-MS: 206.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.15 (DCM/ MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

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

- 10 Una mezcla de 1-bromo-4 - nitrobenzoceno (6 g, 29.7 mmol) y 1-etilpiperazina (7.6 ml, 59.4 mmol, 2 eq.) se calienta a 80° C durante 15h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con agua y DCM/MeOH, 9:1. La capa acuosa se separa y se extrae con DCM/MeOH, 9:1. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1) proporciona 6.2 g del compuesto del título as a sólido amarillo: ESI-MS: 236.0 [MH]⁺; t_R= 2.35 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.50 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

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



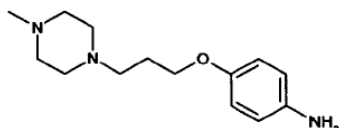
- 20 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero utilizando N -metil- N'-(4 - [3-(4 - metil - piperazin- 1-il)-propoxi] -fenil) -pirimidina -4,6- diamina (93 mg, 0.26 mmol, 1 eq.). La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH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

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

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 143A pero utilizando 4 - [3-(4 - metilpiperazin- 1-il)-propoxi]- fenilamina (383 mg, 1.50 mmol, 1.1 eq.) y agitación de la mezcla de reacción durante 18h a 100° C. La mezcla de reacción se deja enfriar a TA, se vierte en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrae con EE y DCM. La fase orgánica se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra.

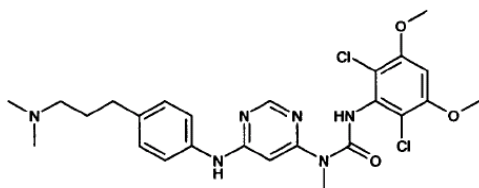
- 30 El residuo se tritura en éter de dietilo para proporcionar 115 mg del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 357.1 [MH]⁺; t_R= 1.10 min (gradiente J); pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.08 (DCM/MeOH, 9:1).

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



- 35 Se agrega clorhidrato de 1-(3 -cloro- propil)-4 - metil -piperazina (1.7 g, 9.6 mmol, 1.2 eq.) en una porción a una mezcla de 4 - aminofenol (893 mg, 8.0 mmol) e hidróxido de sodio finamente en polvo (808 mg, 20 mmol, 2.5 eq.) en DMF (27 mL). La mezcla de reacción se agita durante 17h hasta temperatura ambiente. La suspensión oscura resultante se filtra. El filtrado se diluye con DCM (200 mL) y se lava con solución salina (2 x 50 mL). La capa acuosa se extrae con DCM. La fase orgánica se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 7:3) proporciona 1.86 g del compuesto del título como un aceite amarillo-marrón: ESI-MS: 250.2 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.31 (DCM/MeOH, 7:3).

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



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

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

10 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144A pero utilizando 4 - (3-dimetilaminopropil -fenilamina (311 mg, 1.7 mmol). La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1), seguido por trituración del sólido resultante en éter de dietilo, proporciona 213 mg del compuesto del título como un sólido blanco: ESIMS: 286.1 [MH]⁺; t_R= 1.20 min (gradiente J); pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.08 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

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

Una mezcla de dimeti-[3-(4 - nitro -fenil)-prop-2-inil]-amina (1.35 g, 6.6 mmol), 10 % paladio sobre carbono (140 mg), y EtOH (25 mL) se agita durante 22h hasta temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celita y se concentra. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5) proporciona 797 mg del compuesto del título como un aceite marrón: ESI-MS: 179.0 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.14 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

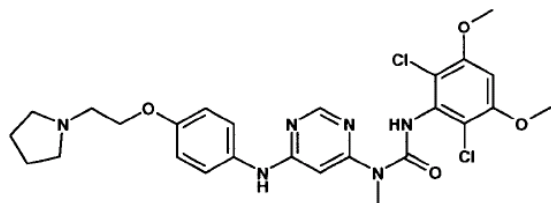
20 del título como un aceite marrón: ESI-MS: 179.0 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.14 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

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

Se agregan tri-*t*-butilfosfina (0.25 M en dioxano, 11.9 ml, 3.0 mmol, 0.2 eq.), 3-dimetilamino- 1- propino (2.2 ml, 20.8 mmol, 1.4 eq.), y diisopropilamina (2.7 ml, 19.3 mmol, 1.3 eq.) secuencialmente a una mezcla de 4 - bromonitrobenceno (3 g, 14.9 mmol), yoduro de cobre (I) (198 mg, 1.0 mmol, 0.07 eq.), y Pd(PhCN)₂CL₂ (570 mg, 1.5 mmol, 0.1 eq.) en dioxano (20 mL), bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita durante 22h hasta temperatura ambiente y se concentra. El residuo se disuelve en EE y agua y se filtra a través de una almohadilla de celita. La capa acuosa se separa y se extrae con EE. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5) proporciona 2.72 g del compuesto del título como un aceite marrón: ESI-MS: 205.0 [MH]⁺; t_R= 2.51 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.41 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

30 del título como un aceite marrón: ESI-MS: 205.0 [MH]⁺; t_R= 2.51 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.41 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

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



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

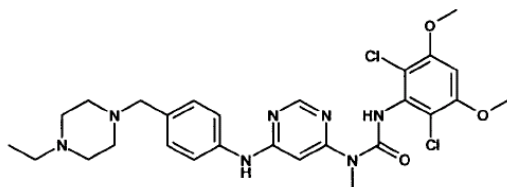
A. N -metil- N'-[4 - (2-pirrolidin- 1- il-etoxi) -fenil] -pirimidina -4,6- diamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 143A pero utilizando 4 - (2-pirrolidin- 1- il-etoxi) -fenilamina (360 mg, 1.70 mmol, 1 eq.) y agitación la mezcla de reacción durante 18h a 150° C. La mezcla de reacción se deja enfriar a TA y se descarga la fase superior. El residuo inferior pegajoso se diluye con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y DCM. La capa acuosa se separa y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca

(sulfato de sodio), se filtra y se concentra. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1), seguido por trituración del sólido resultante en éter de dietilo, proporciona 402 mg del compuesto del título como un sólido gris: ESI-MS: 314.1 [MH]⁺; t_R= 1.15 min (gradiente J); pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.15 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

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

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 146B pero utilizando clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-pirrolidina (7.6 g, 44.9 mmol, 1.2 eq.) y agitación de la mezcla de reacción durante 2h a 75° C. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 1:1) proporciona 7.7 g del compuesto del título as un aceite marrón: ESI-MS: 207.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.22 (DCM/MeOH, 1:1).

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

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

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

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 143A pero utilizando 4 - (4 - etil-piperazin- 1- ilmetil) -fenilamina (500 mg, 2.28 mmol, 1 eq.) y agitación la mezcla de reacción durante 18h a 150° C. La purificación del producto crudo mediante MPLC (gel de sílice) (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1) proporciona 140 mg del producto impuro que se utiliza sin purificación adicional.

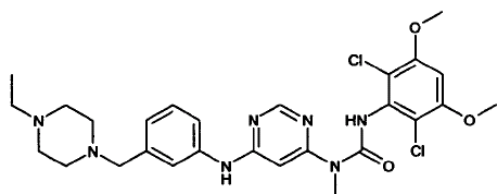
B. 4 - (4 - Etil-piperazin- 1- ilmetil) -fenilamina

Una suspensión de 1-etil-4 - (4 - nitro-bencil)-piperazina (7.2 g, 29.14 mmol) y Níquel Raney (1.5 g) en MeOH (100 mL) se agita durante 6 h hasta temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celita y se concentra para proporcionar 6.3 g del compuesto del título como un sólido amarillo: ESI-MS: 220.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.08 (DCM/ MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

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

Una mezcla de 4 - nitrobenilcloruro (5 g, 29.14 mmol), N-etilpiperazina (4.4 ml, 34.97 mmol, 1.2 eq.), carbonato de potasio (8 g, 58.28, 2 eq.), y acetona (100 mL) se agita durante 15h en reflujo. La mezcla de reacción se deja enfriar a TA, se filtra y se concentra para proporcionar 7.2 g del compuesto del título como un aceite marrón: ESI-MS: 250.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.31 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

Ejemplo 150: 3-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 1- {6-[3-(4 - etil-piperazin- 1- ilmetil) -fenilamino] -pirimidin- 4 - il}-1- metil -urea



5 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero utilizando N-[3-(4 - etil-piperazin- 1- ilmetil) -fenil]- N' -metil- pirimidina -4,6- diamina (306 mg, 0.94 mmol, 1 eq.). La purificación del producto crudo mediante MPLC (gel de sílice) (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5) proporciona 207 mg del compuesto del título: ESI-MS: 573.9 / 575.9 [MH]⁺; t_R= 3.28 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.24 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

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

10 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 143A pero utilizando 3-(4 - etil-piperazin- 1- ilmetilifenilamina (500 mg, 2.28 mmol, 1 eq.) y agitación de la mezcla de reacción durante 15h a 150° C. La purificación del producto crudo mediante MPLC (gel de sílice) (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1) proporciona 306 mg del compuesto del título como un sólido beige: ESI-MS: 327.2 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.05 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

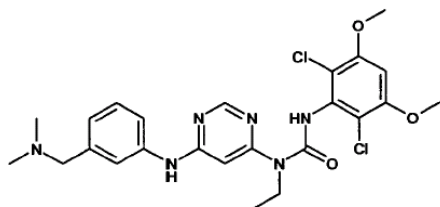
B. 3-(4 - Etil-piperazin- 1- ilmetil) -fenilamina

15 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149B: ESI-MS: 220.1 [MH]⁺; t_R= 0.79 min (pureza: 100 %, gradiente J).

C. 1-Etil-4 - (3-nitro-bencil)-piperazina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149C: ESI-MS: 250.1 [MH]⁺; t_R= 1.50 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.32 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

Ejemplo 151: 3-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 1- [6-(3-dimetilaminometil -fenilamino) -pirimidin-4 - il]- 1-etil-urea

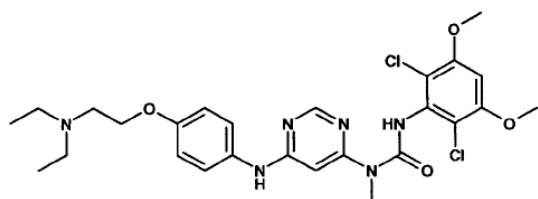


20 Una suspensión de 2,6-dicloro- 3- metoxifenilisocianato (2 eq.) en tolueno (3 mL) se agrega a una solución en reflujo de N-(3-dimetilaminometil -fenil)-N' -metil- pirimidina -4,6- diamina (216 mg, 0.80 mmol, 1 eq.) en tolueno (3 mL), bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita en reflujo durante 2h y se deja enfriar a TA. La mezcla de reacción se diluye con EE y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se separa y se extrae con EE. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5), seguido por purificación MPLC de fase inversa (AcCN/H₂O/TFA) del producto resultante, proporciona 161 mg del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 518.9 / 520.9 [MH]⁺; t_R= 3.76 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.21 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

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

35 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 143A pero utilizando 3-dimetilaminometil - fenilamina (334 mg, 2.20 mmol, 1 eq.), (6 -cloro- pirimidin-4 - il)-etil-amina (Ejemplo 143B) y agitación de la mezcla de reacción durante 3h a 160° C. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1), seguido por trituración del sólido resultante en éter de dietilo, proporciona 335 mg del compuesto del título como un sólido beige: ESIMS: 272.1 [MH]⁺; t_R= 1.18 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.16 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

Ejemplo 152: 3-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 1- {6-[4 - (2-dietilamino-etoxi) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}- 1 -metil-urea



5 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero utilizando N-[4 - (2-dietilamino-etoxi) -fenil]-N'- metil -pirimidina -4,6- diamina (255 mg, 0.81 mmol, 1 eq.). La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5), seguido por trituración del sólido resultante en MeOH, proporciona 220 mg del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 562.9 / 564.9 [MH]⁺; t_R= 3.70 min (pureza: 93 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.21 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

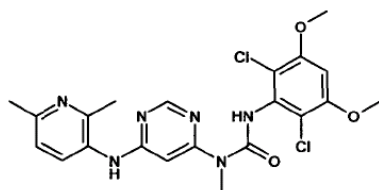
A. N-[4 - (2-Dietilamino-etoxi) -fenil]-N' -metil- pirimidina -4,6- diamina

10 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 143A pero utilizando 4 - (2-dietilamino-etoxi) -fenilamina (271 mg, 1.3 mmol, 1 eq.) y agitación la mezcla de reacción durante 18h a 150° C. La mezcla de reacción se deja enfriar a TA y la fase superior se descarga. El residuo inferior pegajoso se diluye con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y DCM. La capa acuosa se separa y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 92:8) proporciona 261 mg del compuesto del título como un sólido gris: ESI-MS: 316.1 [MH]⁺; t_R= 1.25 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.19 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 92:8).

B. 4 - (2-Dietilamino-etoxi) -fenilamina

20 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 146B pero utilizando clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-dietilamina (1.9 g, 11 mmol, 1.2 eq.) y agitación la mezcla de reacción durante 1 h hasta temperatura ambiente. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 4:1 → 7:3) proporciona 1.52 g del compuesto del título como un aceite marrón: ESI-MS: 209.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.12 (DCM/MeOH, 7:3).

Ejemplo 153: 3-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 1- [6-(2,6-dimetil-piridin- 3- ilamino) -pirimidin-4 - il]- 1- metilurea

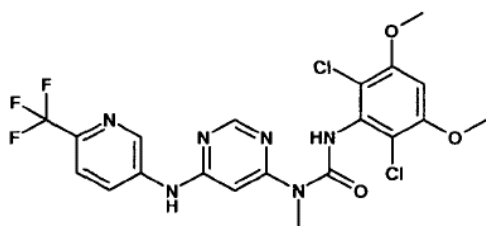


25 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero utilizando N-(2,6-dimetil-piridin- 3- il)-N'- metilpirimidina- 4,6-diamina. ESI-MS: 476.9 / 478.9 [MH]⁺; t_R= 3.44 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.40 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

A. N-(2,6-Dimetil-piridin- 3- il)-N' -metil- pirimidina -4,6- diamina

30 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 152A pero utilizando 3-amino-2,6-dimetilpirimidina y agitación de la mezcla de reacción durante 24h a 150° C. ESI-MS: 230.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.22 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 154: 3-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 1- metil - 1- [6-(6-trifluorometil-piridin- 3- ilamino)- pirimidin-4 - il]-urea



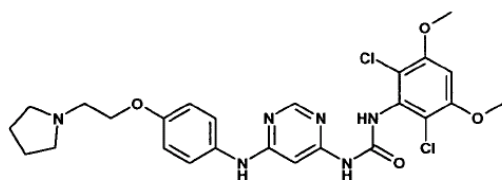
El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero utilizando N -metil- N'-(6-trifluorometil-piridin- 3-il) -pirimidina -4,6- diamina.

ESI-MS: 514.8 / 516.8 [MH]⁻; t_R= 5.27 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.49 (DCM/MeOH, 9:1).

5 A. N -metil- N'-(6-trifluorometil-piridin- 3- il) -pirimidina -4,6- diamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 152A pero utilizando 3-amino-6-(trifluorometil)piridina y agitación de la mezcla de reacción durante 24h a 150° C. ESI-MS: 270.0 [MH]⁺; t_R= 2.63 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.32 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 155: 1-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 3- {6-[4 - (2-pirrolidin- 1- il-etoxi) -fenilamino] -pirimidin- 4 - il}-urea



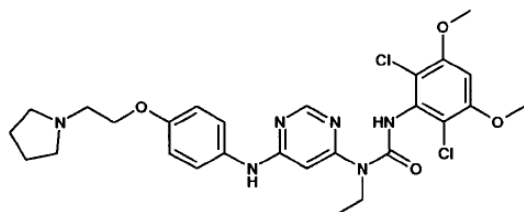
10

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero utilizando N-[4 - (2-pirrolidin- 1- il-etoxi) -fenil] -pirimidina4,6-diamina. ESI-MS: 546.9 / 548.8 [MH]⁻; t_R= 3.15 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.49 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

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

15 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 152A pero utilizando 6 -cloro- pirimidin-4 - ilamina, 4 - (2- pirrolidin- 1- il-etoxi) -fenilamina (Ejemplo 148B), y agitación de la mezcla de reacción durante 2h a 150° C. ESI-MS: 300.1 [MH]⁺; t_R= 1.10 min (pureza: 100 %, gradiente J).

Ejemplo 156: 3-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 1- etil- 1- {6-[4 - (2-pirrolidin- 1- il-etoxi) -fenilamino] -pirimidin- 4 - il}-urea



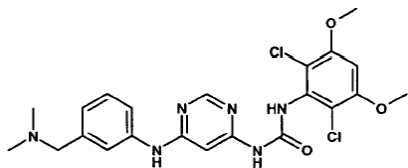
20

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero utilizando N-etil-N'-[4 - (2-pirrolidin- 1- il-etoxi)- fenil] -pirimidina -4,6- diamina. ESI-MS: 575.2 / 577.2 [MH]⁺; t_R= 3.74 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.42 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

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

25 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 152A pero utilizando 6 -cloro- pirimidin-4 - il)-etil- amina, 4 - (2-pirrolidin- 1- il-etoxi) -fenilamina (Ejemplo 148B), y agitación de la mezcla de reacción durante 6h a 150° C. El producto crudo se purifica mediante trituración en éter de dietilo. ESI-MS: 326.1 [MH]⁻; t_R= 1.45 min (pureza: 95 %, gradiente J).

Ejemplo 157: 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-[6-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-urea

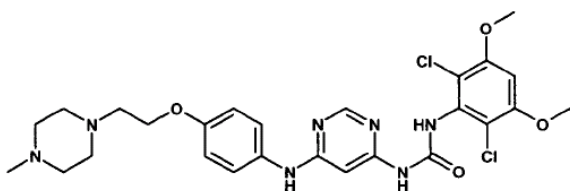


5 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero utilizando N-(3-dimetilaminometil-fenil)-pirimidina-4,6-diamina. ESI-MS: 491.0 / 493.0 [MH]⁺; t_R= 3.17 min (pureza: 97 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.25 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 92:8).

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

10 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 152A pero utilizando 3-dimetilaminometil-fenilamina, 6-cloro-pirimidin-4-ilamina, y agitación de la mezcla de reacción durante 2h a 150° C. El producto crudo se purifica mediante trituración en éter de dietilo seguido por cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 92:8) del sólido beige resultante para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ESI-MS: 242.1 [MH]⁻; t_R= 0.95 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.11 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 92:8).

Ejemplo 158: 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(6-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenilamino}-pirimidin-4-il)-urea

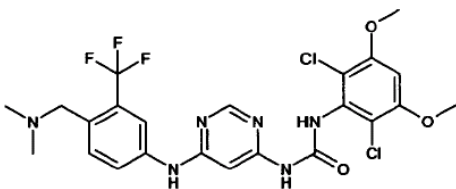


15 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero utilizando N-(3-dimetilaminometil-fenil)-pirimidina-4,6-diamina. ESI-MS: 575.9 / 577.9 [MH]⁺; t_R= 2.83 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.03 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

A. N-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-pirimidina-4,6-diamina

20 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 152A pero utilizando 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenilamina (300 mg, 1.28 mmol, 1 eq.), 6-cloro-pirimidin-4-ilamina, agua (0.5 mL), y agitación de la mezcla de reacción durante 2h a 150° C. El producto crudo se purifica mediante trituración en éter de dietilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ESI-MS: 329.1 [MH]⁺; t_R= 0.98 min (pureza: 100 %, gradiente J).

25 **Ejemplo 159:** 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-[6-(4-dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-urea



30 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero utilizando N-(4-dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-4,6-diamina. ESI-MS: 558.9 / 560.9 [MH]⁺; t_R= 3.69 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.21 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

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

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 152A pero utilizando 4 - dimetilaminometil- 3-trifluorometil- fenilamina (218 mg, 1.46 mmol, 1 eq.), 6 -cloro- pirimidin-4 - ilamina, y agitación de la mezcla de reacción durante 5h a 150° C. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 92:8) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ESI-MS: 312.1 [MH]⁺; t_R= 1.20 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.16 (DCM/ MeOH + 1 % de NH₃ ac., 92:8).

B. 4 - (4 - (N,N-Dimetilamino-metil) - 3- trifluorometil -fenil-amina

Se disuelve N-(4 - Dimetilaminometil- 3- trifluorometil -fenil) -pirimidina -4,6- diamina (359 mg, 1.2 mmol) en MeOH (12 mL) y se trata con K₂CO₃ (6 mL de una solución acuosa 1N) hasta temperatura ambiente. La reacción se calienta hasta reflujo durante 1.5 h hasta terminación, se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra. El aceite residual se toma en EtOAc y se lava con solución salina. Las capas orgánicas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran baja presión reducida. El secado bajo alto vacío da el compuesto del título como un aceite amarillo. ESI-MS: 219 [MH]⁺.

C. N-(4 - Dimetilaminometil- 3- trifluorometil -fenil) -pirimidina -4,6- diamina

Se agrega 501 mg (1.5 mmol) N-(4 - bromometil- 3- trifluorometil -fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (Etapa 14.2) a 5 ml de una solución de dimetilo amina en EtOH (33 %) hasta temperatura ambiente. La reacción se agita hasta temperatura ambiente durante 0.5 h hasta terminación. Se concentra y el producto residual crudo se purifica mediante la cromatografía flash (SiO₂; CH₂Cl₂/ MeOH, gradiente 0-5 % de MeOH) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. ESI-MS: 315 [MH]⁺.

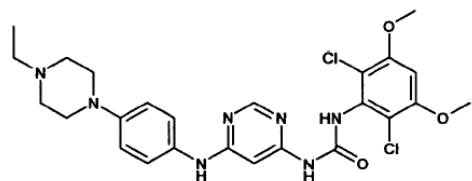
D. N-(4 - Bromometil- 3- trifluorometil -fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida

A una solución de 60.9 g (224.6 mmol) de N-(4 - metil - 3- trifluorometil -fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida en 830 ml de n-butil acetato bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregan 44 g (247 mmol) N-bromosuccinimida y 830 mg (5 mmol) azo-isobutironitrilo. La suspensión se calienta hasta 60 ° C y luego se ilumina durante 30 min mediante una lámpara de bajo voltaje Phillips (500 W; 10500 lm), con lo cual la temperatura se eleva a 70-75 ° C y se forma una solución marrón clara. Aún permanece el educto detectable, por lo tanto se agregan otros 22 g de N-bromosuccinimida en 3 porciones. Después de 6 h totalmente de iluminación, el sólido resultante se filtra y se descarga y el filtrado se concentra. El residuo se distribuye entre 2 l de CH₂Cl₂ y 1 l de H₂O y la capa acuosa se extrae con 1 l de CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se lavan 4 veces con 1 l de H₂O, 0.5 l solución salina, se seca (Na₂SO₄) y se concentra. La cromatografía de columna (SiO₂; hexano/CH₂Cl₂ 2:1 → 1:1) y la cristalización de CH₂Cl₂/hexano produce el compuesto del título: p.f.: 119-120 ° C.

E. N-(4 - metil - 3- trifluorometil -fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida

A una solución enfriada en hielo de 320 g (1.827 Mol) de 5-amino-2-metilbenzotrifluoruro y 1.47 l (18.27 mol) piridina en 4.5 l de CH₂Cl₂ bajo atmósfera de N₂, se agregan 284 ml (2.01 Mol) de anhídrido de ácido trifluoroacético en forma de gotas. Después de 50 min, la mezcla se diluye con 5 l 2 N HCl enfriado con hielo. Las fases orgánicas se separan y se lavan dos veces con 2 l 2 N HCl frío, luego 1 l 2 N HCl y finalmente con 2 l de solución salina. Las capas acuosas se extraen dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se secan (Na₂SO₄) y se concentran parcialmente. La cristalización mediante la adición de hexano produce el compuesto del título: p.f.: 72-73 ° C.

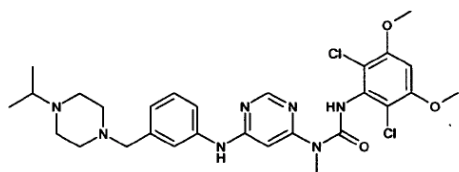
Ejemplo 160: 1-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxifenil)isocianato -3- {6-[4 - (4 - etil-piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin- 4 - il}-urea



Se agrega 2,6-dicloro- 3,5- dimetoxifenilisocianato (1.2 eq.) a una solución de N-[4 - (4 - etil-piperazin- 1- il) -fenil]-pirimidina -4,6- diamina (350 mg, 1.18 mmol) en NMP (2 mL), a 70° C y bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita a 70° C durante 2h, se deja enfriar a TA y se concentra. El residuo se diluye con DCM y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se separa y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra. La purificación del producto crudo mediante trituración en MeOH seguido por cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 97:3) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 545.9 / 547.9 [MH]⁺; t_R= 3.10 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.18 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

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

Una mezcla de 6 -cloro- pirimidin-4 - il)-amina (500 mg, 3.87 mmol, 1.3 eq.) y 4 - (4 - etilpiperazin- 1- il)-anilina (611 mg, 2.98 mmol) en agua (3.0 mL) y ácido acético glacial (10 mL) se calienta a 100° C durante 15h. La mezcla de reacción se diluye con DCM y solución salina. La capa acuosa se hace básica mediante la adición de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se separa y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra. La purificación del producto crudo mediante trituración en EE proporciona el compuesto del título: ESI-MS: 299.2 [MH]⁺; t_R= 1.05 min (gradiente J).

Ejemplo 161: 3-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 1- {6-[3-(4 - isopropil -piperazin- 1- ilmetil) -fenilamino] -pirimidin- 4 - il} -metil- urea

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero utilizando N-[3-(4 - isopropil -piperazin- 1- ilmetil) - fenil]-N' -metil- pirimidina -4,6- diamina. La purificación del producto crudo mediante MPLC (gel de sílice) (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 587.9 / 589.9 [MH]⁺; t_R= 3.35 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.17 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

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

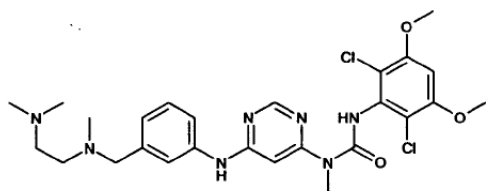
El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 152A pero utilizando 3-(4 - isopropil -piperazin- 1- ilmetil) - fenilamina y agitación de la mezcla de reacción durante 17.5h a 150° C. El producto crudo se purifica mediante MPLC (gel de sílice) (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. ESI-MS: 341.2 [MH]⁺; t_R= 1.05 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

B. 3-(4 - isopropil -piperazin- 1- ilmetil) -fenilamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149B: ESI-MS: 234.2 [MH]⁺.

C. 1-isopropil-4 - (3-nitro-bencil)-piperazina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149C. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1) proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo: ESI-MS: 264.1 [MH]⁺; t_R= 1.64 min (pureza: 96.5 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.35 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

Ejemplo 162: 3-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 1- [6-(3-{{2-dimetilamino-etil} -metil- amino}-metil) -fenilamino]-pirimidin-4 - il]- 1- metil- urea

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero utilizando N-(3-{{(2-dimetilamino-etil)-metilamino}- metil} -fenil)-N' -metil- pirimidina -4,6- diamina. La purificación del producto crudo mediante MPLC (gel de sílice) (DCM/ MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 561.9 / 563.9 [MH]⁺; t_R= 3.24 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

A. N-(3-{{(2-Dimetilamino-etil) -metil- amino}-metil} -fenil)-N' -metil- pirimidina -4,6- diamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 152A pero utilizando N-(3-amino-bencil)-N,N',N'-trimetiletano-1,2-diamina y agitación de la mezcla de reacción durante 17.5h a 150° C. El producto crudo se purifica mediante MPLC (gel de sílice) (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige. ESI-MS: 315.2 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.05 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

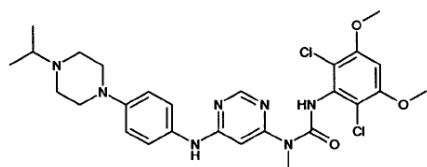
5 B. N-(3-Amino-bencil)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149B: ESI-MS: 208.2 [MH]⁺.

C. N,N',N'-Trimetil-N'-(3-nitro-bencil)-etano-1,2-diamina

10 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149C. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM → DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1) proporciona el compuesto del título como un aceite marrón: ESI-MS: 238.1 [MH]⁺; t_R = 1.15 min (pureza: 96.5 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 163: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea



15 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 151 pero utilizando N-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-N'-metil-pirimidina-4,6-diamina. ESI-MS: 573.9 / 575.9 [MH]⁺; t_R = 3.65 min (pureza: 97 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 97:3).

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

20 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 152A pero utilizando N-(3-amino-bencil)-N,N',N'-trimetiletano-1,2-diamina y agitación de la mezcla de reacción durante 4h a 150° C. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 92:8) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ESI-MS: 327.2 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.26 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 92:8).

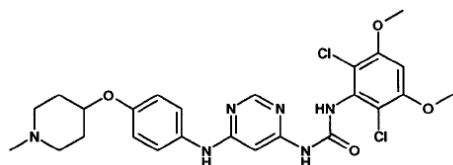
B. 4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenilamina

25 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149B: ESI-MS: 220.1 [MH]⁺.

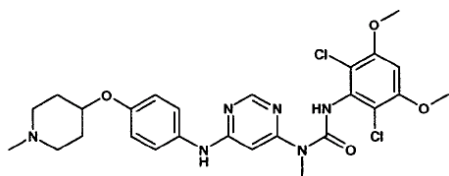
C. 1-isopropil-4-(4-nitro-fenil)-piperazina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149C. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 95:5) proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo: ESI-MS: 238.1 [MH]⁺; t_R = 2.57 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.16 (DCM/MeOH, 95:5).

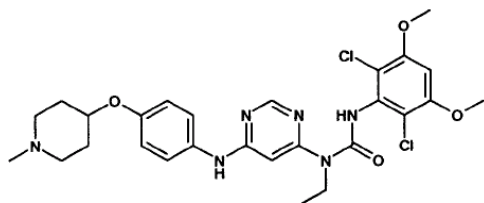
30 **Ejemplo 164:** 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea



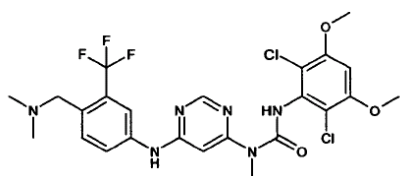
Ejemplo 165: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-{6-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea



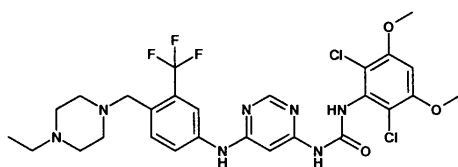
Ejemplo 166: 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-{6-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea



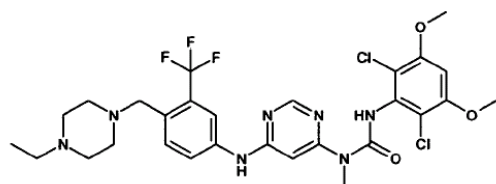
5 **Ejemplo 167:** 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(4-dimetilaminometil-3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-urea



Ejemplo 168: 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamino]-pirimidin-4-il}-urea



10 **Ejemplo 169:** 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea



Ejemplo 170: Datos enzimáticos in vitro

- 15 Los compuestos de los Ejemplos 1 a 169 se prueban bajo los protocolos como se describió aquí anteriormente para su actividad inhibitora contra KDR, FGFR3 y TEK. Se hacen mediciones como se describe en los métodos mencionados anteriormente en la descripción general. Para KDR 67 – se observa 100 % de inhibición a 10 mM, para FGFR3 (K650E) 27 - 100 % de inhibición a 10 mM y para Tek 12 - 100 % de inhibición a 10 mM.

Método A: Ejemplos 171-193

- 20 **Ejemplo 171:** N-[4-metil-3-(3-metil-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-ureido)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida

A una solución de N-(3-Amino-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (preparación 3, 62 mg, 0.21 mmol, 1.25 eq.) en dioxano se agrega una solución de 20% de fosgeno en tolueno (110 ml, 0.21 mmol, 1.25 eq.) bajo argón. La

mezcla de reacción se agita durante 22h adicionales hasta temperatura ambiente bajo argón. Luego, el solvente se evapora y el residuo se toma en tolueno seco (2 mL). Después de la adición de N-metil- N'-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenil] -pirimidina -4,6- diamina (50 mg, 0.168 mmol, 1.0 eq.) la suspensión se pone en reflujo durante 24h bajo argón. Después de enfriar se agrega éter (2 mL) y la mezcla se agita durante 30 min. El producto precipitado se filtra, se lava (1x tolueno / éter 1:1, 1x éter) y se seca al vacío a 60° C durante la noche para proporcionar el compuesto del título como cristales incoloros: P.f. 189.5-191° C, HPLC: t_R = 6.02 min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 619.6 [MH]⁺.

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

A la solución de (6 -cloro- pirimidin-4 - il) -metil- amina (1.65 g, 11.5 mmol, 1.1 eq.) y 4 - (4 - metilpiperazin- 1- il)- anilina comercialmente disponible (2.0 g, 10.5 mmol, 1.0 eq.) en una mezcla de agua (4 mL) y ácido acético glacial (16 mL) se calienta a temperatura interna de 100° C durante 16h. Después de enfriar el solvente se evapora. El residuo se toma en metanol (50 mL) y se hace alcalino mediante la adición de 25 % de NH₃ en agua. A esto se agrega gel de sílice (11 g) y el solvente se evapora. El producto crudo que absorbe sílice se purifica mediante cromatografía líquida de presión media (A: TBME; B: MeOH-NH₃ 99:1; gradiente: 5 % B -> 25 % de B en 180 min). Las fracciones que contienen el producto se agrupan y se evaporan hasta secado. El residuo se tritura con éter. El producto se filtra, se lava con éter, y se seca al vacío a 50° C durante la noche para dar el compuesto del título como un polvo amarillo pálido: t_R = 3.04 min (pureza: 97 %, gradiente A), ESI-MS: 299.3 [MH]⁺.

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

Este material se prepara mediante un procedimiento modificado publicado en la bibliografía (J. Appl. Chem. 1955, 5, 358): A una suspensión de 4,6-dicloropirimidina comercialmente disponible (20 g, 131.6 mmol, 1.0 eq.) en esopropanol (60 mL) se agrega 33 % de metilamina en etanol (40.1 ml, 328.9 mmol, 2.5 eq.) a dicho índice que la temperatura interna no se eleva por encima de 50° C. Después de la terminación de la adición de la mezcla de reacción se agita durante 1h hasta temperatura ambiente. Luego, se agrega agua (50 mL) y la suspensión formada se enfría en un baño de hielo a 5° C. El producto precipitado se filtra, se lava con isopropanol frío/agua 2:1 (45 mL) y agua. El material recolectado se seca al vacío durante la noche a 45° C para proporcionar el compuesto del título como cristales incoloros: t_R = 3.57 min (pureza: >99 %, gradiente A), ESI-MS: 144.3 / 146.2 [MH]⁺.

Al seguir el procedimiento del Ejemplo 171 pero utilizando los materiales de partida apropiados, se pueden preparar los ejemplos 172 - 193:

Ejemplo 172: N-[4 - metil - 3- [3-(6-metilamino -pirimidin-4 - il)-ureido] -fenil]- 3- trifluorometil -benzamida

Cristales incoloros, TLC: R_f = 0.40 (TBME/MeOH/NH₃ 90:9:1), HPLC: t_R = 5.88 min (pureza: 85 %, gradiente A), ESI-MS: 445.4 [MH]⁺.

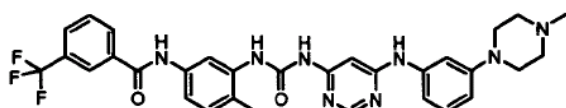
Ejemplo 173: N-[4 - metil - 3- [3-(6 -fenilamino -pirimidin-4 - il)-ureido] -fenil]- 3- trifluorometil -benzamida

Cristales incoloros, HPLC: t_R = 6.94 min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 507.4 [MH]⁺.

Ejemplo 174: N-[4 - metil - 3- (3-{6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-ureido) -fenil]- 3- trifluorometil- benzamida

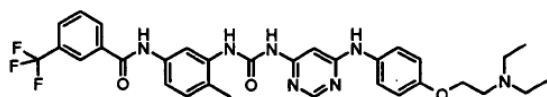
Cristales incoloros, TLC: R_f = 0.53 (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: t_R = 5.79 min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 605.5 [MH]⁺.

Ejemplo 175: N-[4 - metil - 3- (3-{6-[3-(4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-ureido) -fenil]- 3- trifluorometil- benzamida



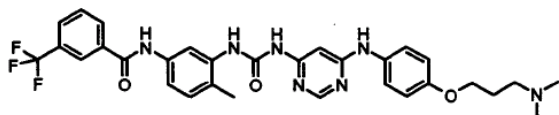
Cristales incoloros, TLC: R_f = 0.34 (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: t_R = 5.72 min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 605.5 [MH]⁺.

Ejemplo 176: N-[3-(3-{6-[4 - (2-Dietilamino-etoxi) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-ureido)-4 - metil -fenil]- 3- trifluorometil- benzamida



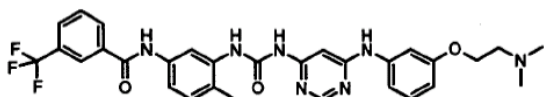
Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.63$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 5.84$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 622.4 [MH]⁺.

5 **Ejemplo 177:** N-[3-(3-{6-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureido)-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida



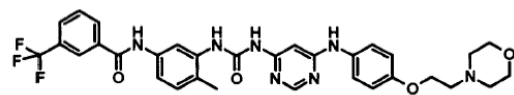
Cristales incoloros, HPLC: $t_R = 5.75$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 608.4 [MH]⁺.

Ejemplo 178: N-[3-(3-{6-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureido)-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida



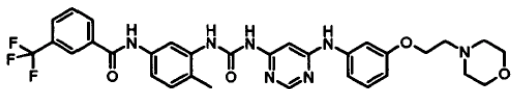
10 Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.17$ (TBME/MeOH 30:70), HPLC: $t_R = 5.72$ min (pureza: 95 %, gradiente A), ESIMS: 594.5 [MH]⁺.

Ejemplo 179: N-[4-metil-3-(3-{6-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureido)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida



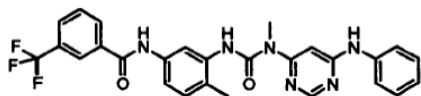
15 Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.31$ (TBME/MeOH 80:20), HPLC: $t_R = 5.66$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESIMS: 636.5.4 [MH]⁺.

Ejemplo 180: N-[4-metil-3-(3-{6-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureido)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida



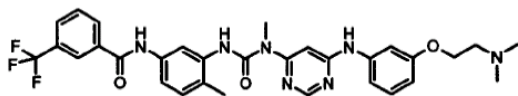
20 Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.42$ (TBME/MeOH 75:25), HPLC: $t_R = 5.86$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESIMS: 636.6 [MH]⁺.

Ejemplo 181: N-[4-metil-3-[3-metil-3-(6-fenilamino-pirimidin-4-il)-ureido]-fenil]-3-trifluorometil-benzamida



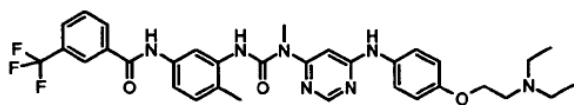
25 Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.69$ (TBME/MeOH 90:10), HPLC: $t_R = 7.67$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESIMS: 521.4 [MH]⁺.

Ejemplo 182: N-[3-(3-{6-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-3-metil-ureido)-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida



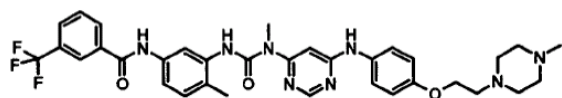
5 Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.51$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 6.02$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 608.4 [MH]⁺.

Ejemplo 183: N-[3-(3-{6-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-3-metil-ureido)-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida



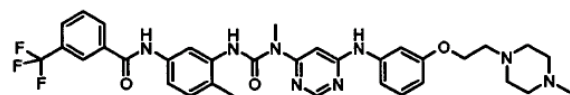
10 Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.24$ (TBME/MeOH 75:25), HPLC: $t_R = 6.23$ min (pureza: 94 %, gradiente A), ESIMS: 636.5 [MH]⁺.

Ejemplo 184: N-[4-metil-3-{3-metil-3-(6-[4-(2-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenilamino)-pirimidin-4-il}-ureido]-fenil]-3-trifluorometil-benzamida



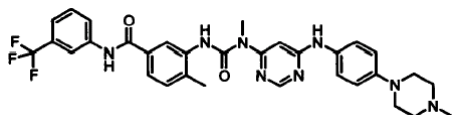
15 Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.21$ (DCM/MeOH 80:20), HPLC: $t_R = 6.07$ min (pureza: 88 %, gradiente A), ESIMS: 633.2 [MH]⁺.

Ejemplo 185: N-[4-metil-3-{3-metil-3-(6-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenilamino}-pirimidin-4-il)-ureido]-fenil]-3-trifluorometil-benzamida



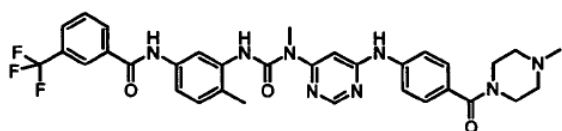
Cristales incoloros, HPLC: $t_R = 6.15$ min (pureza: 92 %, gradiente A), ESI-MS: 633.3 [MH]⁺.

20 **Ejemplo 186:** 4-metil-3-(3-metil-3-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureido)-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida



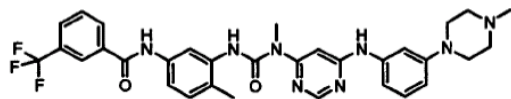
Polvo incoloro, HPLC: $t_R = 6.19$ min (pureza: 96 %, gradiente A), ESI-MS: 619.3 [MH]⁺.

25 **Ejemplo 187:** N-[4-metil-3-(3-metil-3-{6-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-ureido)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida



Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.50$ (DCM/MeOH 80:20), HPLC: $t_R = 5.82$ min (pureza: 88 %, gradiente A), ESIMS: 647.6 $[MH]^+$.

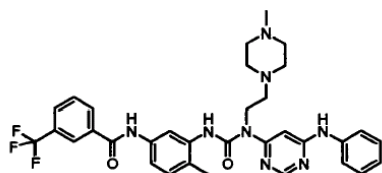
Ejemplo 188: N-{4 - metil - 3- (3 -metil- 3- (6-[3-(4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin-4 - il)-ureido) -fenil}- 3-trifluorometil -benzamida



5

Cristales amarillos pálidos, TLC: $R_f = 0.50$ (TBME/MeOH/NH₃ 80:18:2), HPLC: $t_R = 6.14$ min (pureza: 95 %, gradiente A), ESI-MS: 619.5 $[MH]^+$.

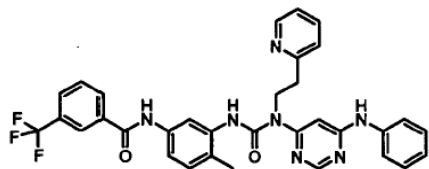
Ejemplo 189: N-{4 - metil - 3- [3-[2-(4 - metil -piperazin- 1- il)-etil]- 3- (6 -fenilamino -pirimidin-4 - il)-ureido] -fenil}- 3-trifluorometil -benzamida



10

Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.04$ (TBME/MeOH 90:10), HPLC: $t_R = 6.26$ min (pureza: > 100 %, gradiente A), ESIMS: 633.5 $[MH]^+$.

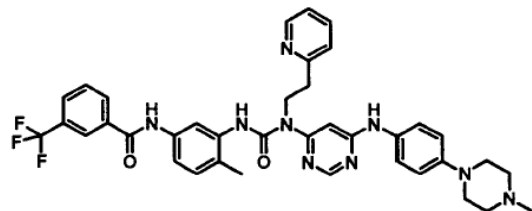
Ejemplo 190: N-{4 - metil - 3- [3-(6 -fenilamino -pirimidin-4 - il)- 3- (2-piridin-2-il-etil)-ureido] -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida



15

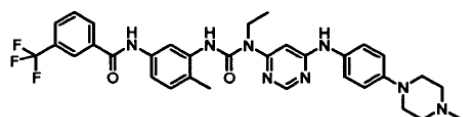
Cristales incoloros, HPLC: $t_R = 7.58$ min (pureza: > 100 %, gradiente A), ESI-MS: 612.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 191: N-{4 - metil - 3- [3-{6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino]-pirimidin-4 - il]- 3- (2-piridin-2-iletil)-ureido] -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida



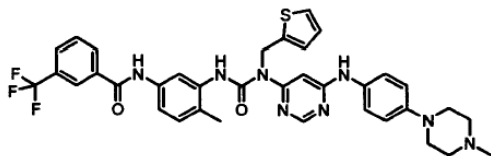
20 Pink crystals, TLC: $R_f = 0.54$ (DCM/MeOH 80:20), HPLC: $t_R = 5.87$ min (pureza: 92 %, gradiente A), ESI-MS: 710.6 $[MH]^+$.

Ejemplo 192: N-[3-(3-Etil- 3- (6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin-4 - il)-ureido)-4 - metil -fenil]- 3-trifluorometil -benzamida



Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.45$ (DCM/MeOH 80:20), HPLC: $t_R = 6.18$ min (pureza: > 100 %, gradiente A), ESIMS: 633.6 $[MH]^+$.

Ejemplo 193: N-[4 - metil - 3- (3-{6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino]-pirimidin-4 - il)- 3- tiofen-2- ilmetilureido)- fenil]- 3- trifluorometil -benzamida



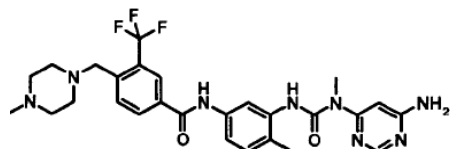
5

Cristales incoloros, TLC: $R_f = 0.26$ (DCM/MeOH 90:10), HPLC: $t_R = 6.51$ min (pureza: > 100 %, gradiente A), ESIMS: 701.5 $[MH]^+$.

Método B: Ejemplos 194 - 201

Ejemplo 194: N-{3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido]-4 - metil -fenil}-4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) - 3- trifluorometil -benzamida

10



A tert-butil [6-(1 -metil- 3- {2 -metil- 5-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) - 3- trifluoro -metil- benzoilamino]- fenil}- ureido) -pirimidin-4 - il]-carbamato (50 mg, 0.076 mmol) se agrega ácido trifluoroacético / DCM 2:3 (2 mL). La mezcla de reacción clara se agita durante 1h hasta temperatura ambiente. Luego, se agrega metanol / DCM 1:9 (20 mL). La solución es se lava con 50 % de K_2CO_3 acuoso, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora para dar el compuesto del título como un polvo beige: P.f. 191.5-193° C, HPLC: $t_R = 5.27$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 557.3 $[MH]^+$, 400 MHz 1H -RMN ($DMSO-d_6$) δ : 2.19 (s, 3H, NMe), 2.30 (s, 3H, ArMe), 2.24 - 2.62 (br m, 8H, piperazina), 3.32 (s, 3H, urea-NMe), 3.69 (s, 2H, $ArCH_2N$), 6.09 (s, 1 H, pirimidina-H5), 7.02 (s, 2H, NH2), 7.19 (d, 1 H, Ar-H5), 7.50 (dd, 1 H, Ar-H4), 7.91 (d, 1 H, Ar'- H5), 8.23 (dd, 1 H, Ar'-H6), 8.26 (d, 1 H, Ar-H2), 8.30 (s, 1 H, pirimidina-H2), 8.41 (d, 1H, Ar'-H2), 10.41 (s, 1H, amida-NH).

15

20

tert-Butil [6-(1 -metil- 3- {2 -metil- 5-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) - 3- trifluoro -metil- benzoilamino]- fenil}- ureido)- pirimidin-4 - il]-carbamato

A una solución de ácido 4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) -2 -trifluorometil-benzoico (Preparación 2, 80 mg, 0.27 mmol, 1.1 eq.) en DMA se agrega HATU (138 mg, 0.36 mmol, 1.5 eq.) y diisopropiletamina (83 μ l, 0.48 mmol, 2.0 eq.) después de 10 min agitación hasta temperatura ambiente se agrega tert-butil [6-[3-(5-Amino-2-metil -fenil)- 1- metil -ureido] -pirimidin-4 - il]-carbamato. La mezcla de reacción se somete a sonicación durante 5 min. Después de agitación hasta temperatura ambiente durante la noche se forma una suspensión gris. El precipitado se filtra, se lava con DMA y éter. El secado por vacío a 60° C durante la noche proporciona un polvo gris: HPLC: $t_R = 6.30$ min (pureza: > 99 %, gradiente A), ESI-MS: 657.4 $[MH]^+$.

25

30

tert-Butil [6-[3-(5-Amino-2-metil -fenil)- 1- metil -ureido] -pirimidin-4 - il]-carbamato

A la solución de tert-butil [6-[3-(2 -metil- 5-nitro -fenil)- 1- metil -ureido] -pirimidin-4 - il]-carbamato (330 mg, 0.82 mmol) en una mezcla de metanol (20 mL) y DMF (50 mL) se hidrogena en la presencia de 10 % paladio sobre carbono (500 mg) a presión atmosférica. Después de 20h la hidrogenación se completa y el catalizador se filtra. El filtrado se evapora hasta secado. El residuo obtenido se tritura con éter, se filtra, y se seca al vacío para proporcionar a polvo gris: HPLC: $t_R = 5.38$ min (pureza: 97 %, gradiente A), ESI-MS: 373.4 $[MH]^+$.

35

tert-Butil [6-[3-(2 -metil- 5-nitro -fenil)- 1- metil -ureido] -pirimidin-4 - il]-carbamato

A la solución de tert-butil (6-Metilamino -pirimidin-4 - il)-carbamato (240 mg, 1.07 mmol, 1.0 eq.), 2 -metil- 5-nitrofenilisocianato comercialmente disponible (210 mg, 1.18 mmol, 1.1 eq.), y DMAP (26 mg, 0.21 mmol, 0.2 eq.) en tolueno (10 mL) se agita a 80° C durante 24h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se agrega metanol (10 mL) y la suspensión formada se agita durante 10 min a 50° C. El precipitado se filtra y se lava con metanol (2x

40

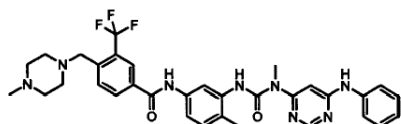
10 mL). Después de secado in vacuo se obtiene un polvo incoloro extremadamente insoluble: HPLC: $t_R = 8.09$ min (pureza: 85 %, gradiente A), ESI-MS: 403.5 $[MH]^+$.

tert-Butil (6-Metilamino -pirimidin-4 - il)-carbamato

5 A la solución de bis(tert-butil)-(6 -cloro- 4 - pirimidinil)-imidodicarboxilato (1 g, 3.03 mmol, 1.0 eq.) en 33 % de metilamina en etanol (5.63 ml, 45.5 mmol, 15 eq.) se calienta a 80° C en un tubo sellado durante 2h y luego se deja alcanzar temperatura ambiente. El producto precipitado se filtra, se lava con etanol frío y seca al vacío, a 60° C durante la noche. El compuesto del título se obtiene como cristales incoloros: HPLC: $t_R = 3.82$ min (pureza: 99 %, gradiente A), ESI-MS: 225.1 $[MH]^+$ (débil), 169.1 $[MH-tBu]^+$. Se pueden preparar Bis(tert-butil)-(6 -cloro- 4 -
10 pirimidinil)-imidodicarboxilato de acuerdo con un procedimiento publicado en la bibliografía: J.M. Lehn et al., Eur. J. Chem. 2001, 1515-1521.

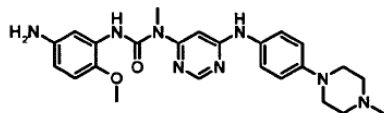
Al seguir el procedimiento del Ejemplo 194 pero utilizando los materiales de partida apropiados, se pueden preparar los ejemplos 195 - 201:

Ejemplo 195: N-[4 - metil - 3- [3 -metil- 3- (6 -fenilamino -pirimidin-4 - il)-ureido] -fenil]-4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) - 3-trifluorometil -benzamida



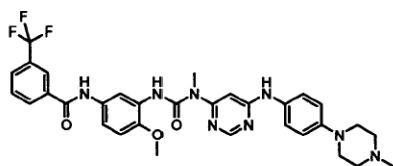
Cristales beige, HPLC: $t_R = 6.33$ min (pureza: 96 %, gradiente A), ESI-MS: 633.8 $[MH]^+$.

Ejemplo 196: 3-(5-Amino-2-metoxi -fenil)- 1- metil - 1- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin- 4 - il}-urea



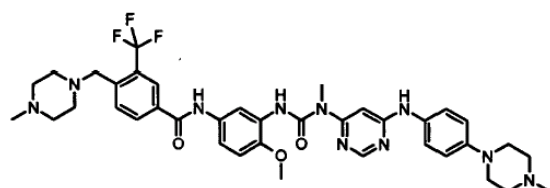
Cristales beige, TLC: $R_f = 0.19$ (DCM/MeOH 85:15), HPLC: $t_R = 3.72$ min (pureza: > 100 %, gradiente A), ESI-MS: 463.6 $[MH]^+$.

Ejemplo 197: N-[4 - Metoxi- 3- (3 -metil- 3- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilo amino] -pirimidin-4 - il)-ureido] -fenil]- 3-trifluorometil -benzamida



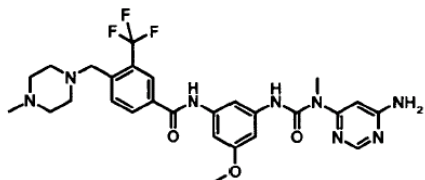
Cristales amarillos pálidos, TLC: $R_f = 0.21$ (TBME/MeOH 60:40), HPLC: $t_R = 5.94$ min (pureza: 97 %, gradiente A), ESIMS: 635.2 $[MH]^+$.

Ejemplo 198: N-[4 - Metoxi- 3- (3 -metil- 3- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenil-amino] -pirimidin-4 - il)ureido] -fenil]- 4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) - 3- trifluoro -metil- benzamida



Cristales amarillos pálidos, TLC: $R_f = 0.19$ (TBME/MeOH/NEt₃ 50:50:1.5), HPLC: $t_R = 5.07$ min (pureza: 96 %, gradiente A), ESI-MS: 747.4 [MH]⁺.

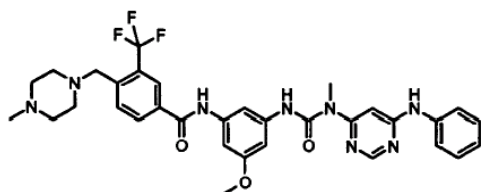
Ejemplo 199: N-[3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido]-5-metoxi -fenil]-4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) - 3-trifluorometil -benzamida



5

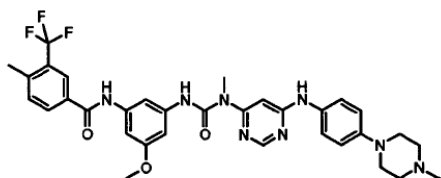
Cristales incoloros, HPLC: $t_R = 5.12$ min (pureza: 97 %, gradiente A), ESI-MS: 573.2 [MH]⁺.

Ejemplo 200: N-[3-Metoxi-5-[3 -metil- 3- (6 -fenilamino -pirimidin-4 - il)-ureido] -fenil]-4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) - 3-trifluorometil -benzamida



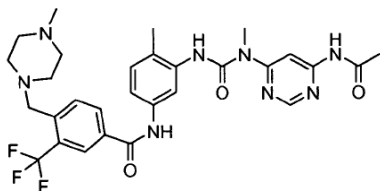
10 Resina amarilla, HPLC: $t_R = 6.20$ min (pureza: 99 %, gradiente A), ESI-MS: 649.4 [MH]⁺.

Ejemplo 201: N-[3-Metoxi-5-(3 -metil- 3- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenil-amino] -pirimidin-4 - il)-ureido) -fenil]- 4 - metil - 3- trifluorometil -benzamida



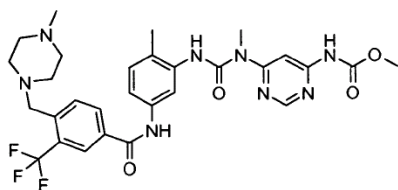
15 Cristales beige, TLC: $R_f = 0.39$ (DCM/MeOH 85:15), HPLC: $t_R = 6.17$ min (pureza: > 100 %, gradiente A), ESI-MS: 649.7 [MH]⁺.

Ejemplo 202: N-[3-[3-(6-Acetilaminopirimidin-4 - il)- 3- metilureido]-4 - metilfenil]-4 - (4 - metilpiperazin- 1- ilmetil) - 3-trifluorometilbenzamida



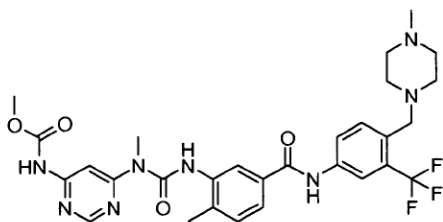
20 sólido cristalino incoloro, TLC: $R_f = 0.24$ (DCM/ EtOH/ NH₃ 90:9:1), HPLC: $t_R = 10.57$ min (pureza: 100 %, gradiente B), ESI-MS: 599 [MH]⁺.

Ejemplo 203: metil éster de ácido [6-(1 -metil- 3- {2 -metil- 5-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) - 3- trifluorometil-benzoilamino] -fenil)- ureido) -pirimidin-4 - il]-carbámico



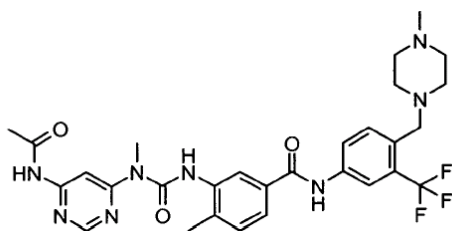
Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.20$ (DCM/ EtOH/ NH_3 90:9:1), HPLC: $t_R = 11.25$ min (pureza : 100 %, gradiente B), ESI-MS : 615 $[\text{MH}]^+$.

5 **Ejemplo 204:** metil éster de ácido [6-(1 -metil- 3- {2 -metil- 5-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) - 3- trifluorometil -fenil]carbamoiil} -fenil)- ureido) -pirimidin-4 - il]-carbámico

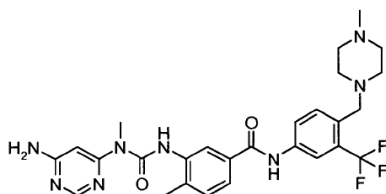


Polvo incoloro, TLC: $R_f = 0.33$ (DCM/ EtOH/ NH_3 90:9:1), HPLC: $t_R = 10.97$ min (pureza: 100 %, gradiente), ESI-MS : 615 $[\text{MH}]^+$.

10 **Ejemplo 205:** 3-[3-(6-Acetilamino -pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido]-4 - metil -N-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) - 3- trifluorometil -fenil]-benzamida



Ejemplo 206: 3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido]-4 - metil -N-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) - 3- trifluorometil -fenil]-benzamida



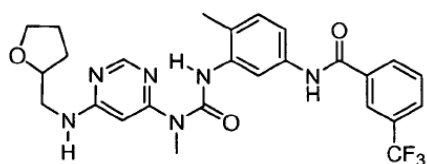
15 **Ejemplo 207:** Datos de inhibición in vitro

Los compuestos de los Ejemplos 171 a 206 se prueban bajo los protocolos como se describió aquí anteriormente para su actividad inhibidora contra c-Abl, KDR y FGFR3.

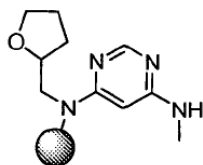
Para c-Abl 79 - se observa 100 % de inhibición en 10 μM , para KDR 87 - 100 % de inhibición a 10 μM y para FGFR3 56 - 98 % de inhibición en 10 μM .

20 **Ejemplo 208**

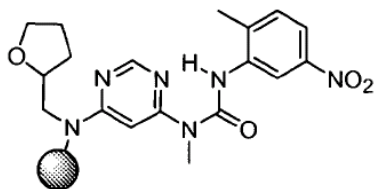
N-[4 - metil - 3- (3 -metil- 3- {6-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil) -amino] -pirimidin-4 - il}-ureido) -fenil]- 3- trifluorometilbenzamida



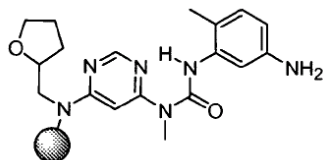
5 La resina Pal que lleva C-(Tetrahydro-furan-2-il)-metilamina (1g, 1 mmol), DIEA (0.52mL, 3 mmol), y 4,6-dicloropirimidina (300mg, 2 mmol) se mezclan en n-BuOH (15 mL). El matraz de reacción se pone en un agitador de calentamiento y se calienta hasta 80° C durante 16 horas. La mezcla resultante se filtra y la resina se lava con DMF (3320 mL), MeOH (3320 mL), CH₂Cl₂ (3320 mL), y se seca bajo vacío. Se trata 10mgs de la resina con TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (200 mL) durante 1 hora. LC-MS revela solo un pico principal: MS observado (M + H⁺) es 214.2;



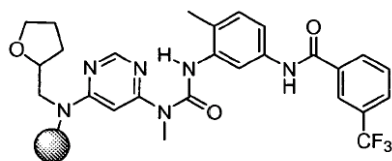
10 La resina Pal que lleva (6 -cloro- pirimidin-4 - il)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil) -amina (1 mmol), 40 % de solución acuosa de metilamina (1.95mL, 25 mmol), 15 mL n-BuOH se mezclan en un tubo sellado. El matraz de reacción se pone en un agitador de calentamiento y se calienta hasta 100° C durante 12 horas. Después de enfriar, se agrega en otros 1.95 mL de 40 % de solución acuosa de metilamina del matraz de reacción. La reacción se calienta a 100° C durante 12 horas. La mezcla resultante se filtra y la resina se lava con DMF (3x20 mL), MeOH (3x20 mL), CH₂Cl₂ (3320 mL), y se seca bajo vacío. Se trata 10mgs de la resina es con TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (200 µL) durante 1 hora. LC-MS revela solo un pico principal: MS observado (M + H⁺) es 209.2.



20 La resina Pal que lleva N -metil- N'-(tetrahydro-furan-2-ilmetil) -pirimidina -4,6- diamina (1 mmol), se mezclan 2 -metil-5-nitrofenil- isocianato (540mg, 3 mmol), DIEA (0.52mL, 3 mmol), 15 mL DMF anhidro. El matraz de reacción se calienta con agitación a 60° C durante 14 horas. La mezcla resultante se filtra y la resina se lava con DMF (3x20 mL), MeOH (3320 mL), CH₂Cl₂ (3320 mL), y se seca bajo vacío. Se trata 10mgs de la resina con TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (200 µL) durante 1 hora. LC-MS revela solo un pico principal: MS observado (M + H⁺) es 387.2.

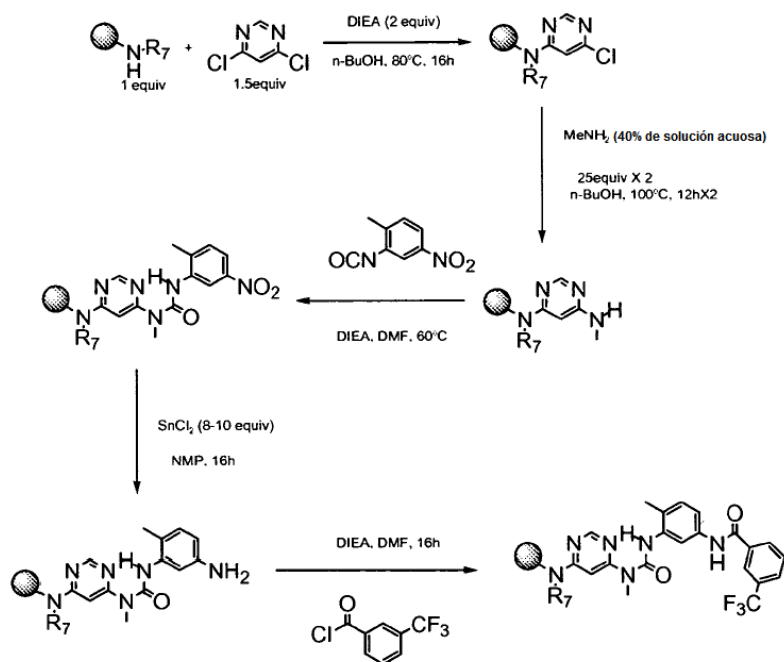


25 La resina Pal que lleva 1 -metil- 3- (2 -metil- 5-nitro -fenil)- 1- {6-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil) -amino] -pirimidin-4 - il}- urea (1 mmol), se mezclan cloruro de estaño (II) (1.55 g, 8 mmol), 15mL de NMP. El matraz de reacción se agita hasta temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se filtra y la resina se lava con DMF (3320 mL), MeOH (3320 mL), CH₂Cl₂ (3320 mL), y se seca bajo vacío. Se trata 10mgs de la resina es con TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (200 µL) durante 1 hora. LC-MS revela solo un pico principal: MS observado (M + H⁺) es 357.3.



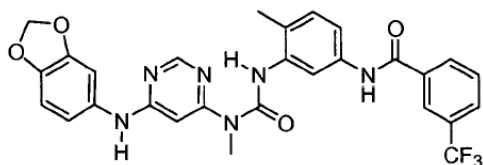
La resina Pal que lleva 3-(5-Amino-2-metil -fenil)- 1- metil - 1- {6-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil) -amino] -pirimidin- 4 - il}- urea (1 mmol), se mezclan cloruro de 3-trifluorometil-benzoilo (630mg, 3 mmol), DIEA (0.52mL, 3 mmol) y 15mL DMF anhidro. El matraz de reacción se agita hasta temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se filtra y la resina se lava con DMF (3320 mL), MeOH (3x20 mL), CH₂Cl₂ (3320 mL), y se seca bajo vacío. Se trata 10mgs de la resina con TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (200 µL) durante 1 hora. LC-MS revela solo un pico principal: MS observado (M + H⁺) es 529.3.

Toda la resina pal se trata con TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (10 mL) durante 2 horas. Después de retirar el solvente bajo vacío, el producto crudo se disuelve en DMSO y se purifica mediante HPLC preparativo de fase inversa para dar el producto final N-[4 - metil - 3- (3 -metil- 3- {6-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil) -amino] -pirimidin-4 - il)-ureido) -fenil]-3- trifluorometil- benzamida. Las esferas sólidas indican un apoyo sólido (resina Pal); ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.84 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.92-3.79 (m, 3H), 3.64 - 3.62 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.85-1.82 (m, 4H); ESIMS m/z 529.3 (M⁺ + 1).



Ejemplo 209

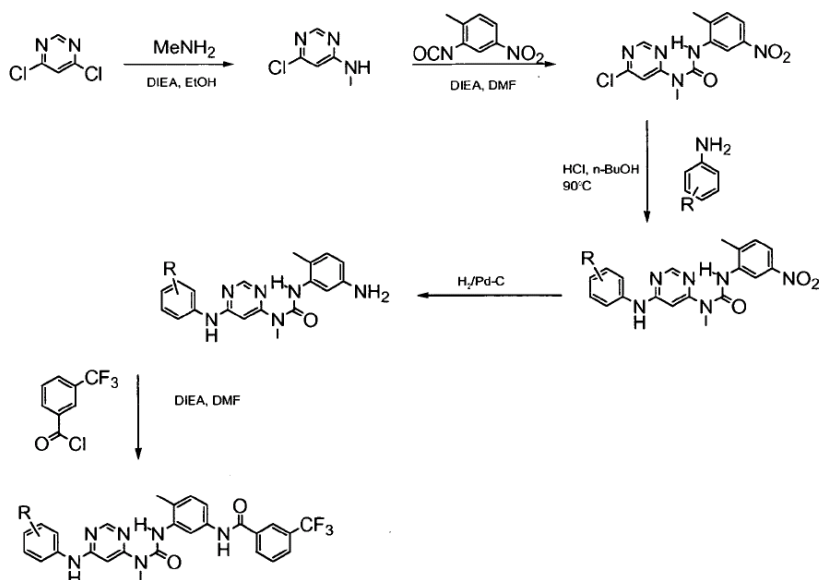
N-(3-{3-[6-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido}-4 - metilfenil)- 3- trifluorometil -benzamida



El procedimiento general es igual como el ejemplo 208, excepto la resina Pal se une a benzo[1,3]dioxol-5- ilamina. Toda la resina pal se trata con TFA/CH₂Cl₂/H₂O (45/50/5) (10 mL) durante 2 horas. Después de retirar el solvente bajo vacío, el producto crudo se disuelve en DMSO y se purifica mediante HPLC preparativo de fase inversa para

dar el producto final N-(3-{3-[6-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido}-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil- benzamida como el sólido blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.70 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESIMS m/z 565.3 (M+ + 1).

5

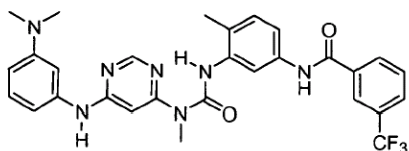


en la que R representa un sustituyente R₇ como se define en el Resumen de la invención.

Ejemplo 210

N-(3-{3-[6-(3-Dimetilamino -fenilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido}-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida

10



15

Se mostró anteriormente un esquema de reacción para este protocolo. Se disuelven 4,6-dicloropirimidina (1.0g, 6.75 mmol), 2.0M metilamina en MeOH (3.38mL, 6.75 mmol) y DIEA (1.76mL, 10.13 mmol) en 30mL de etanol. La reacción se calienta a 70° C durante 4 horas. Después de retirar el solvente, el producto crudo se purifica mediante la cromatografía flash utilizando EA/Hexano (3:7) para obtener el producto final (6 -cloro- pirimidin-4 - il) -metil- amina como el sólido blanco.

20

Se disuelven (6 -cloro- pirimidin-4 - il) -metil- amina (940mg, 6.57 mmol), 2 -metil- 5-nitrofenil-isocianato (1.23g, 6.90 mmol), DIEA (2.30mL, 13.15 mmol) en 30mL de DMF anhidro. La reacción se agita en temperatura ambiente durante 14 horas. Después de retirar el solvente, el producto crudo se purifica mediante cromatografía flash utilizando EA/Hexano (4:6) para obtener el producto final 1-(6 -cloro- pirimidin-4 - il)- 1- metil - 3- (2 -metil- 5-nitro -fenil)-urea como el sólido blanco.

25

Se disuelven 1-(6 -cloro- pirimidin-4 - il)- 1- metil - 3- (2 -metil- 5-nitro -fenil)-urea (100mg, 0.31 mmol), sal N,N-Dimetil-benceno- 1,3-diamina HCl (82mg, 0.47 mmol) en 6mL de n-BuOH. La reacción se calienta hasta 90° C durante 16 horas. Después de retirar el solvente, el producto crudo se purifica mediante cromatografía flash utilizando EA/Hexano (1:1) para obtener el producto final 1-[6-(3-dimetilamino -fenilamino) -pirimidin-4 - il]- 1- metil - 3- (2 -metil- 5-nitro -fenil)-urea como sólido blanco.

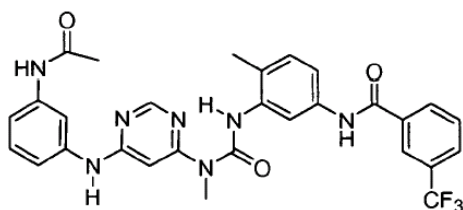
30

Se mezclan 1-[6-(3-Dimetilamino -fenilamino) -pirimidin-4 - il]- 1- metil - 3- (2 -metil- 5-nitro -fenil)-urea (110mg, 0.26 mmol) y 10mg de 10 % de polvo de paladio-carbono en 20mL de EtOH bajo ambiente de hidrógeno. La reacción se agita a 50° C durante 4 horas. La mezcla de reacción se pasa a través de un tapón de celita y se lava mediante metanol. Después de retirar el solvente bajo vacío, el producto crudo 3-(5-Amino-2-metil -fenil)- 1- [6-(3-dimetilamino -fenilamino)- pirimidin-4 - il]- 1- metil -urea se utiliza para la siguiente etapa de reacción sin purificación.

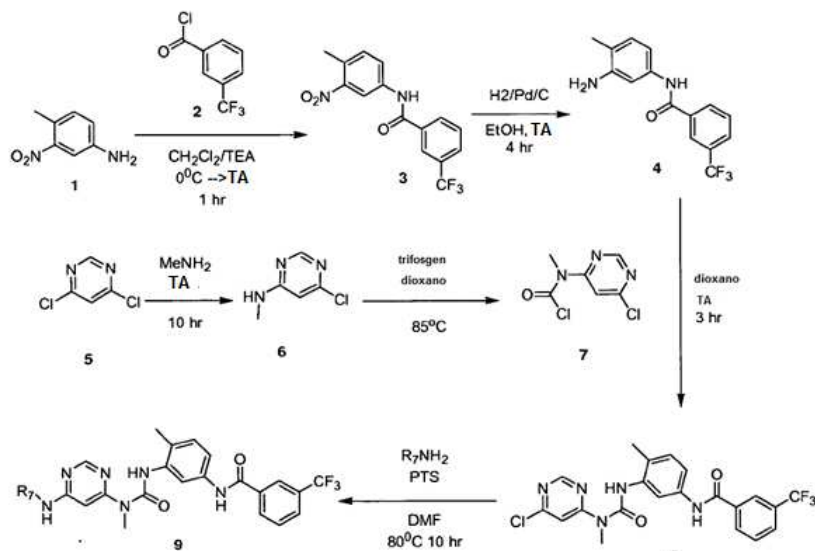
Se disuelven 3-(5-Amino-2-metil -fenil)- 1- [6-(3-dimetilamino -fenilamino) -pirimidin-4 - il]- 1- metil -urea (0.26 mmol), cloruro de 3-trifluorometil-benzoilo (57mg, 0.27 mmol) y DIEA (68uL, 0.39 mmol) en 10mL de DMF anhidro. La reacción se agita hasta temperatura ambiente durante 4 horas. Después de retirar el solvente, el producto crudo se disuelve en DMSO y se purifica mediante HPLC preparativo de fase inversa para dar el producto final N-(3-{3-[6-(3-Dimetilamino- fenilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido}-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida como el sólido blanco; ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.67 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (d, J=8.2Hz, 1 H), 3.35 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.35 (s, 3H); ESIMS m/z 565.3 (M⁺ + 1).

10 **Ejemplo 211**

N-(3-{3-[6-(3-Acetilamino -fenilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido]-4 - metilfenil)- 3- trifluorometil -benzamida



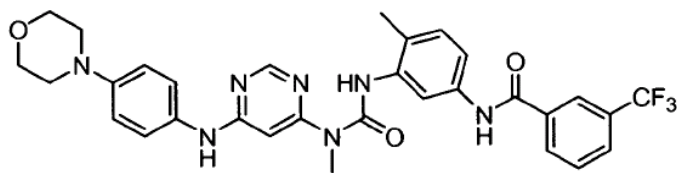
El procedimiento general es igual como el ejemplo 3, excepto se agregan N-(3-Amino -fenil)-acetamida (71mg, 0.47 mmol) y 0.12mL 4M HCl en solución de dioxano en la reacción. El producto final N-(3-{3-[6-(3-Acetilamino -fenilamino)- pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido}-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida se purifica mediante HPLC preparativo de fase inversa para dar el sólido blanco; ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.67 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40-8.36 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.6Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.2, 3H), 2.34 (s, 3H); ESIMS m/z 578.3 (M⁺ + 1).



20

Ejemplo 212

N-(4 - metil - 3- {3 -metil- 3- [6-(4 - morfolin-4 - il -fenilamino) -pirimidin-4 - il]-ureido} -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida



Se disuelve 4 - metil - 3- nitroanilina (3.0 g, 20 mmol) en 100ml de cloruro de metileno. Se agrega 3 ml de trietilamina (22 mmol), la solución se enfría a 0° C, y se agrega lentamente cloruro 3-trifluorobenzoico (4.1g; 20 mmol) a la mezcla anterior mientras se agita. La mezcla de reacción se deja elevar hasta temperatura ambiente y la reacción se completa en 1 hr. La mezcla de reacción se lava con 10 % de solución NaHCO₃, solución salina y se seca sobre Na₂SO₄. El producto final (3) N-(4 - metil - 3- nitro -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida es un sólido amarillo, 6.28g.

Se disuelve N-(4 - metil - 3- nitro -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida (6.2 g, 19 mmol) en 80 ml etanol y 600 mg de Pd/C se agrega a la solución. La mezcla se agita bajo hidrógeno hasta temperatura ambiente durante 4 horas. El Pd/C se retira mediante filtración. El producto crudo se recristaliza en acetato de etilo. El producto final (4) N-(3- Amino- 4 - metilfenil)- 3- trifluorometil -benzamida es sólido oscuro, 5.5 g.

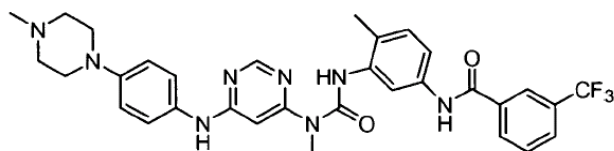
Se disuelve 4,6-dicloro -pirimidina (10 g, 67 mmol) en 50 ml de metanol. Luego se agrega 37 ml de 2M metilamina de solución THF. La reacción se agita durante 10 horas hasta temperatura ambiente. El solvente se retira mediante evaporación rotatoria y el producto crudo se recristaliza en metanol. El producto final (5) (6 -cloro- pirimidin-4 - il)metilamina es sólido amarillo claro, 8.2 g.

Se disuelve (6 -cloro- pirimidin-4 - il) -metil- amina (1.43 g 10 mmol) en 20 ml de dioxano y se mezcla con 1.7 ml de DIEA (15 mmol), luego se agrega a la solución 1.2 g de trifosgeno. La mezcla de reacción se agita a 85° C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción, se agregan 1.7 ml de DIEA y 2.94 g N-(3-Amino-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida (4). La reacción se agita hasta temperatura ambiente durante 3 horas. El producto crudo se recristaliza en acetato de etilo. El producto final (8) N-{3-[3-(6 -cloro- pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido]-4 - metil -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida es sólido amarillo claro, 3.9 g.

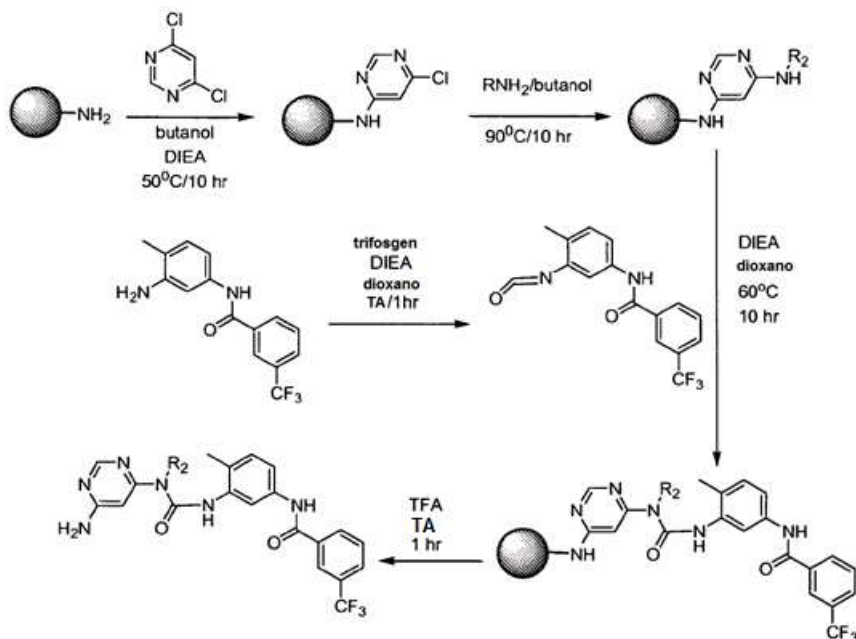
Se mezclan N-{3-[3-(6 -cloro- pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido]-4 - metil -fenil} - 3- trifluorometil -benzamida (50 mg, 0.107 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (20 mg, 0.105 mmol) y se disuelven en 1 ml DMF. Luego se agrega 4 - Morfolin- 4 - il -fenilamina (22 mg, 0.11 mmol). La reacción se agita a 80° C durante 10 horas. El producto crudo se purifica mediante HPLC de fase inversa para dar el producto final N-(4 - metil - 3- {3 -metil- 3- [6-(4 - morfolin-4 - il - fenilamino)- pirimidin-4 - il]-ureido} -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida como sólido gris, 48 mg; ¹H RMN 600 MHz (DMSO) δ 12.74 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.79 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.99 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.10 (m, 3H), 2.32 (s, 3H); MS m/z 606.2 (M+1).

Ejemplo 213

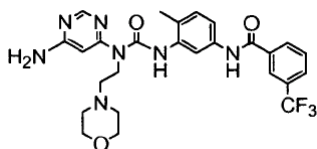
N-[4 - metil - 3- (3 -metil- 3- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin-4 - il)-ureido) -fenil]- 3- trifluorometil- benzamida



Este compuesto se hace utilizando el mismo procedimiento como anteriormente, excepto que se utiliza 4 - (4 - metil - piperazin- 1- il) -fenilamina en lugar de 4 - Morfolin-4 - il -fenilamina. El compuesto final N-[4 - metil - 3- (3 -metil- 3- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin-4 - il)-ureido) -fenil]- 3- trifluorometil -benzamida es sólido blanco, 43 mg; ¹H RMN 600 MHz (DMSO) δ 12.75 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.79 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.99 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.18 (m, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); MS m/z 620.2 (M+1).

**Ejemplo 214**

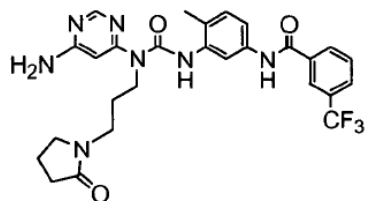
N-{3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (2-morfolin-4 - il-etil)-ureido]-4 - metil -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida



- 5 La resina de Rink con el grupo amino libre (50 g, 53 mmol) se mezcla con 4, 6-dicloropirimidina (23g, 159 mmol) en 60 ml de butanol y 28 ml de DIEA. La mezcla de reacción se agita sobre un bloque de calor a 50° C durante 10 horas. La resina se lava con DMF, metanol y cloruro de metileno. Luego a 1g de la resina se agrega 3 equivalentes de amina y 3 ml de butanol, la reacción se agita a 90° C durante 10 horas. La resina se lava con DMF, metanol y cloruro de metileno.
- 10 Se disuelve N-(3-Amino-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida (880 mg, 3 mmol) en 8 ml de dioxano con 0.52 ml de DIEA agregado. Luego se agrega trifosgen (357 mg, 1.2 mmol) a esta solución. La reacción se agita hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Esta mezcla de reacción luego se agrega a la resina anterior. La reacción se agita a 60° C durante 10 horas. La resina se lava con DMF, metanol y cloruro de metileno. La resina se divide con TFA hasta temperatura ambiente durante 1 hora. El producto crudo se purifica mediante RP-HPLC. El ejemplo 214
- 15 se prepara utilizando 2-morfolin- 4 - il-etilamina como amina en el procedimiento anterior. El producto final N-{3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (2-morfolin-4 - il-etil)-ureido]-4 - metil -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida es sólido blanco, 63 mg; ¹H RMN 600 MHz (DMSO) δ 12.95 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.77 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.03 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.35 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); MS m/z 544.2 (M+1).

20 Ejemplo 215

N-(3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (3-(2-oxo-pirrolidin- 1- il)-propil]-ureido)-4 - metilfenil)- 3- trifluorometil - benzamida



5 Este compuesto se prepara utilizando 1-(3-Amino-propil)-pirrolidin-2-ona como amina en el procedimiento anterior. El producto final N-(3-(3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- [3-(2-oxopirrolidin- 1- il)-propil]-ureido)-4 - metil -fenil)- 3-trifluorometil- benzamida es sólido blanco, 14 mg; ^1H RMN 600 MHz (DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.77 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.03 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.31 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.24 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.23 (s, 3H), 2.16 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 1.87 (m, 2H), 1.74(m, 2H); MS m/z 556.2 (M+1).

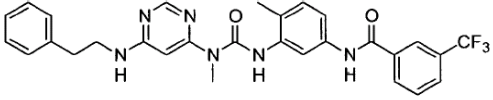
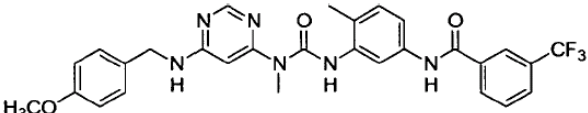
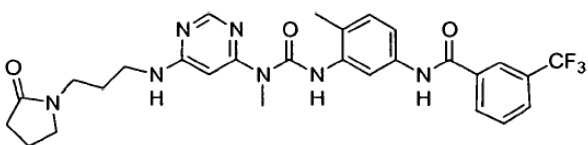
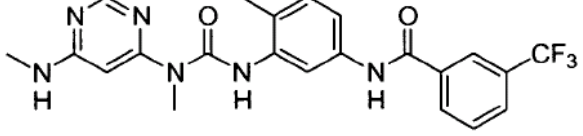
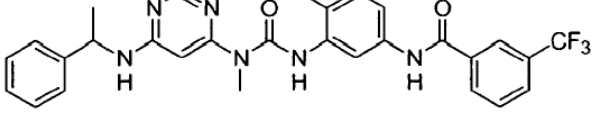
Ejemplo 216

10 Al repetir los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores 208 a 215, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de la Fórmula I, como se identifica en la Tabla 1.

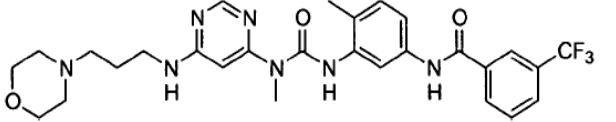
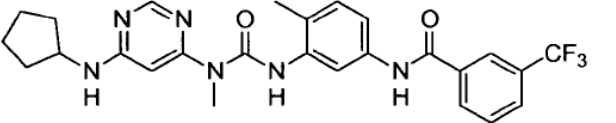
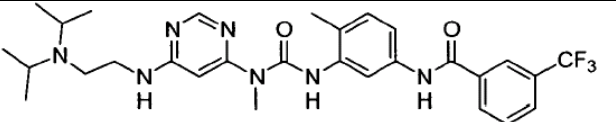
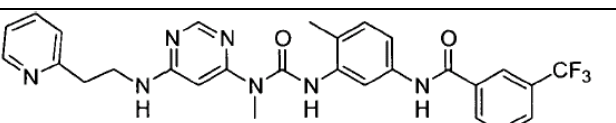
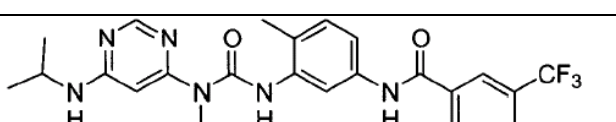
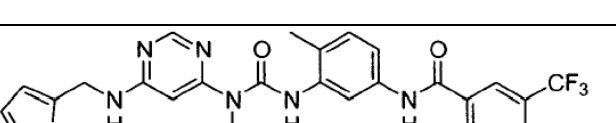
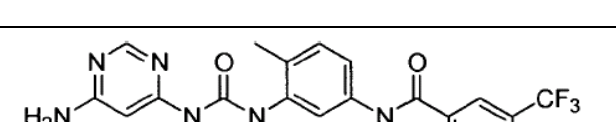
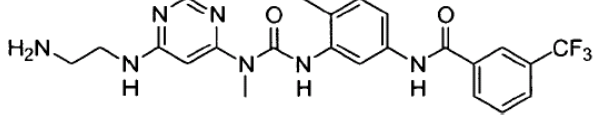
Tabla 1

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos
1		^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OH-d}_4$) δ 9.92 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.79 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.46 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.66 (m, 6H); ESIMS m/z 623.20 ($\text{M}^+ + 1$).
2		^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12.82 (s, 1H), 10.44 (s, H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (t, 7.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ESIMS m/z 569.10 ($\text{M}^+ + 1$).

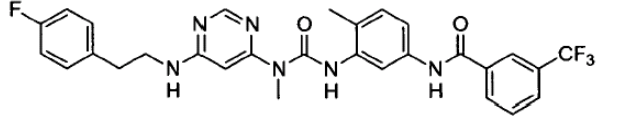
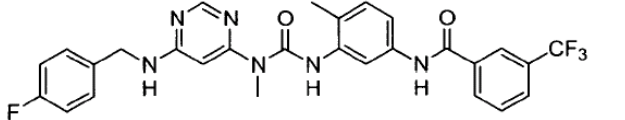
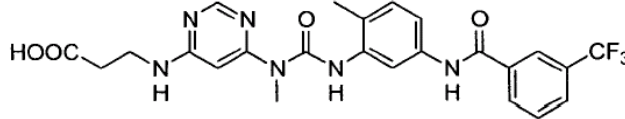
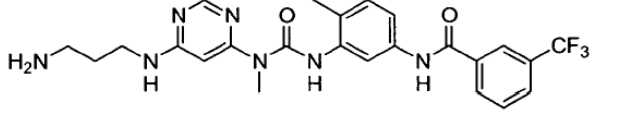
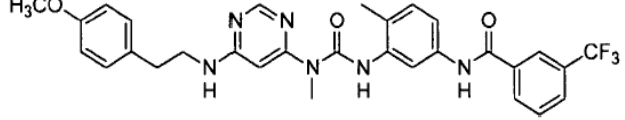
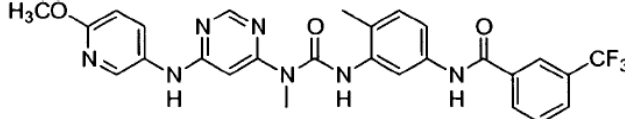
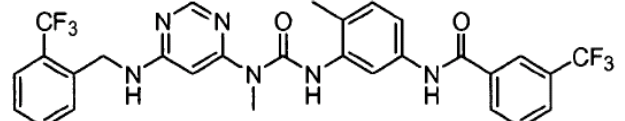
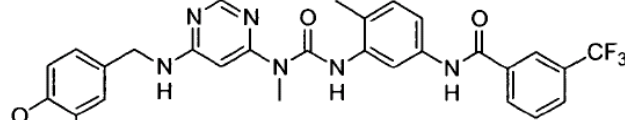
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos
3		¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.86 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H); ESIMS m/z 549.20 (M ⁺ + 1).
4		¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.20 (3H); ESIMS m/z 565.20 (M ⁺ + 1).
5		¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.86 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (br, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.93 (dt, J = 7.6, 14.1 Hz, 2H), 1.73 (m, 2H); ESIMS m/z 570.20 (M ⁺ + 1).
6		ESIMS m/z 559.10 (M ⁺ + 1).
7		ESIMS m/z 549.20 (M ⁺ + 1).

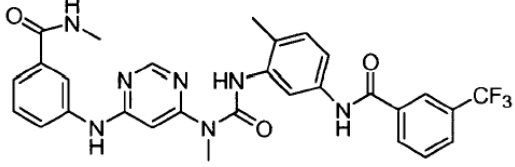
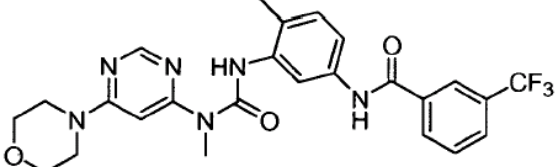
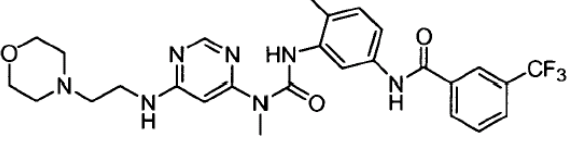
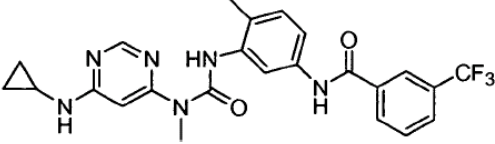
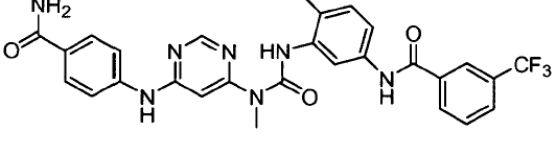
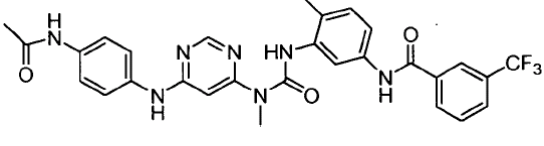
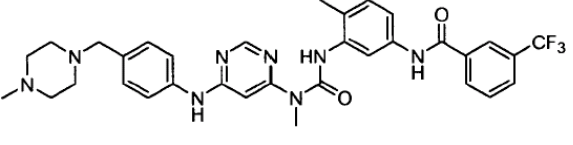
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos
8		ESIMS m/z 572.30 ($M^+ + 1$).
9		ESIMS m/z 513.20 ($M^+ + 1$).
10		ESIMS m/z 572.30 ($M^+ + 1$).
11		ESIMS m/z 550.20 ($M^+ + 1$).
12		ESIMS m/z 487.20 ($M^+ + 1$).
13		ESIMS m/z 525.20 ($M^+ + 1$).
14		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31-8.25 (m, 2H), 7.96 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 6.0$, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H) 6.13 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 2H); ESIMS m/z 445.10 ($M^+ + 1$).
15		ESIMS m/z 488.10 ($M^+ + 1$).

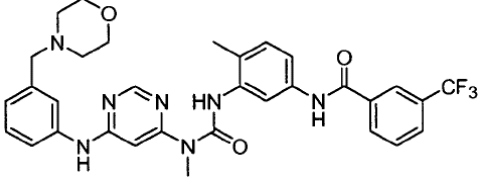
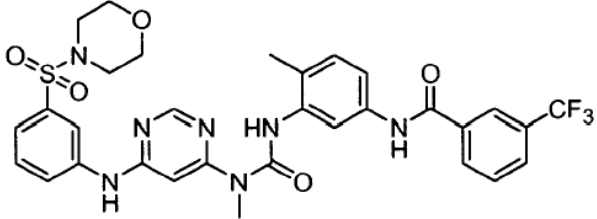
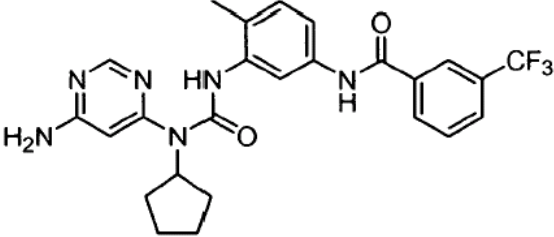
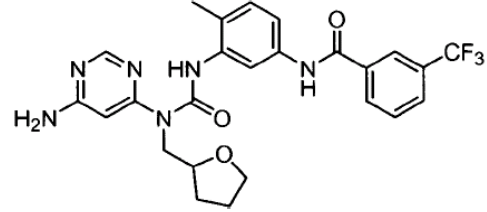
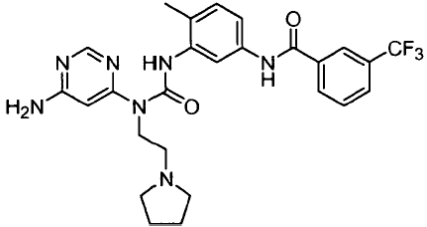
(continuación)

Número de Compuesto	Estructura	Datos físicos
16		ESIMS m/z 567.10 ($M^+ + 1$).
17		ESIMS m/z 553.10 ($M^+ + 1$).
18		ESIMS m/z 517.10 ($M^+ + 1$).
19		ESIMS m/z 502.20 ($M^+ + 1$).
20		ESIMS m/z 579.20 ($M^+ + 1$).
21		ESIMS m/z 552.10 ($M^+ + 1$).
22		ESIMS m/z 603.10 ($M^+ + 1$).
23		ESIMS m/z 579.15 ($M^+ + 1$).

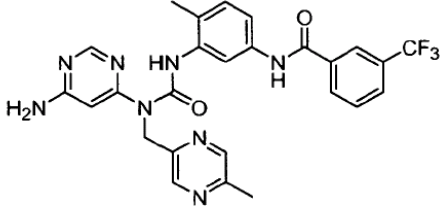
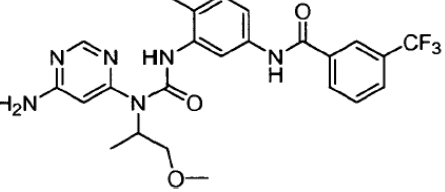
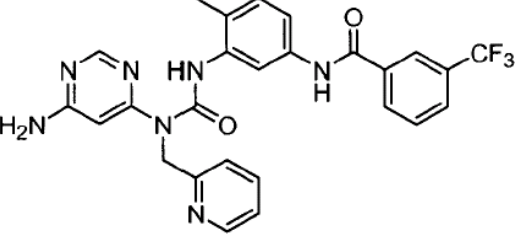
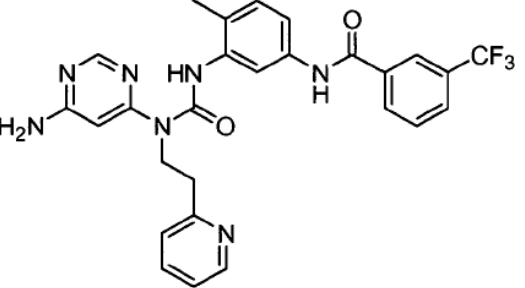
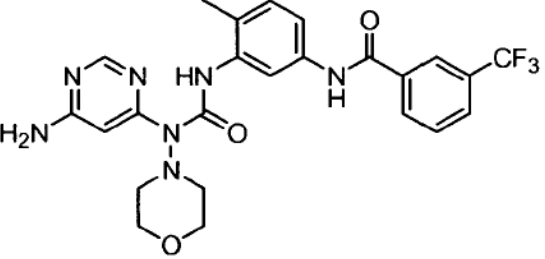
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos
24		ESIMS m/z 578.30 (M ⁺ + 1).
25		ESIMS m/z 515.20 (M ⁺ + 1).
26		ESIMS m/z 558.30 (M ⁺ + 1).
27		ESIMS m/z 485.20 (M ⁺ + 1).
28		ESIMS m/z 564.20 (M ⁺ + 1).
29		ESIMS m/z 578.20 (M ⁺ + 1).
30		ESIMS m/z 633.30 (M ⁺ + 1).

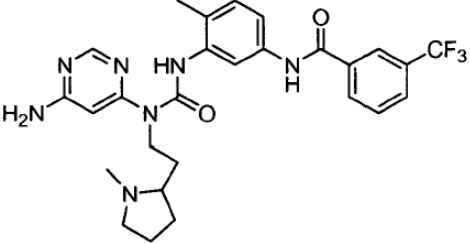
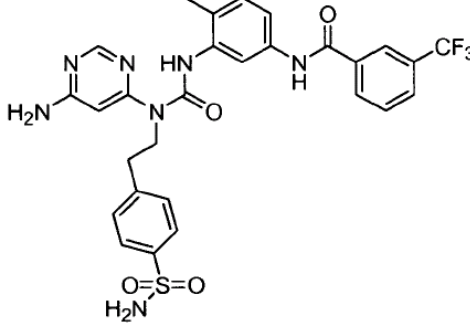
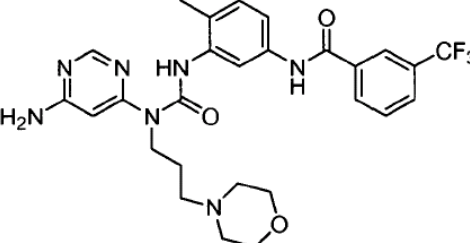
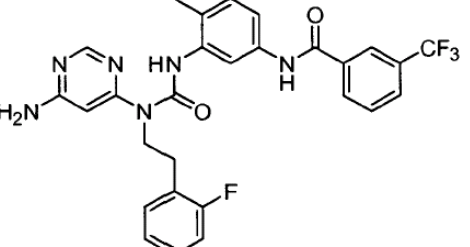
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos
31		ESIMS m/z 620.30 ($M^+ + 1$).
32		ESIMS m/z 670.30 ($M^+ + 1$).
33		ESIMS m/z 499.2 ($M^+ + 1$).
34		ESIMS m/z 515.2 ($M^+ + 1$).
35		ESIMS m/z 528.3 ($M^+ + 1$).

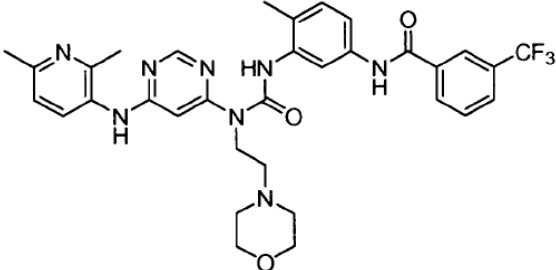
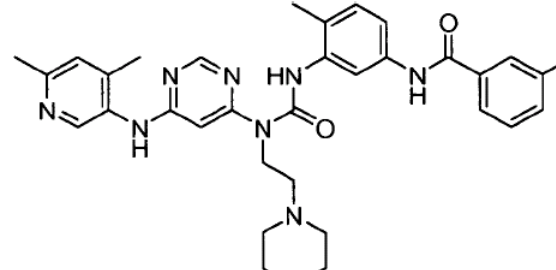
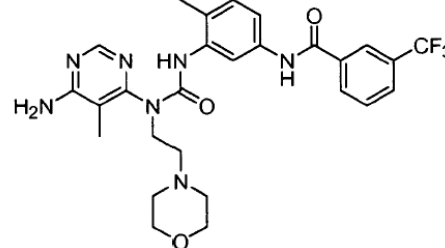
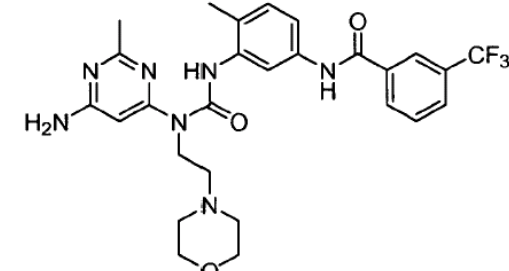
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos
36		ESIMS m/z 537.2 ($M^+ + 1$).
37		ESIMS m/z 503.2 ($M^+ + 1$).
38		ESIMS m/z 522.2 ($M^+ + 1$).
39		ESIMS m/z 536.2 ($M^+ + 1$).
40		ESIMS m/z 516.2 ($M^+ + 1$).

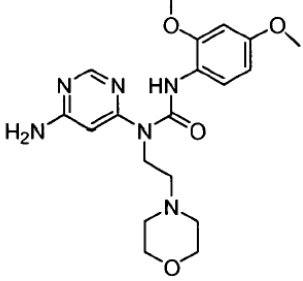
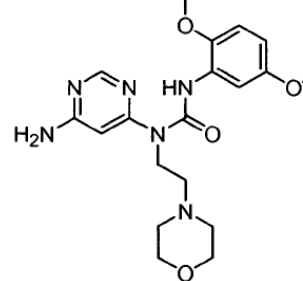
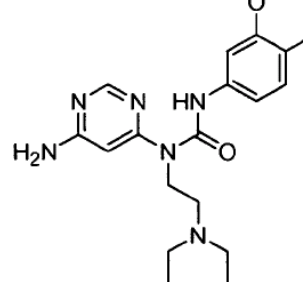
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos
41		ESIMS m/z 542.30 ($M^+ + 1$).
42		ESIMS m/z 614.30 ($M^+ + 1$).
43		ESIMS m/z 558.30 ($M^+ + 1$).
44		ESIMS m/z 553.30 ($M^+ + 1$).

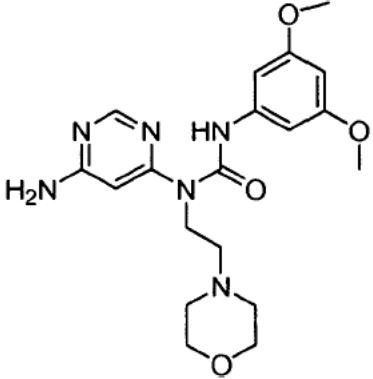
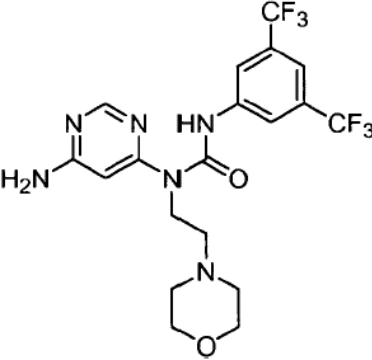
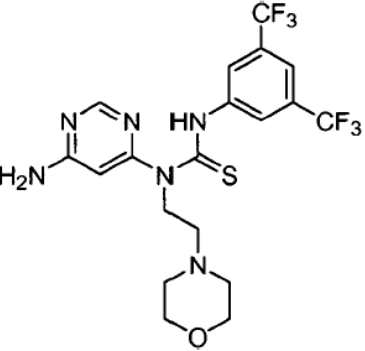
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos
45		ESIMS m/z 649.30 ($M^+ + 1$).
46		ESIMS m/z 649.30 ($M^+ + 1$).
47		ESIMS m/z 558.30 ($M^+ + 1$).
48		ESIMS m/z 558.30 ($M^+ + 1$).

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos
49		ESIMS m/z 403.30 ($M^+ + 1$).
50		ESIMS m/z 403.30 ($M^+ + 1$).
51		ESIMS m/z 403.30 ($M^+ + 1$).

(continuación)

Número de Compuesto	Estructura	Datos físicos
52		ESIMS m/z 403.30 (M+ + 1).
53		ESIMS m/z 495.3 (M+ + 1).
54		ESIMS m/z 479.30 (M+ + 1).

1. Ensayos

- 5 Los compuestos de los Ejemplos 208 a 216 se evalúan para medir su capacidad de inhibir selectivamente la proliferación celular de células 32D que expresan BCR-Abl (32D-p210) comparado con células parentales 32D. Los compuestos inhiben selectivamente la proliferación de estas células BCR-Abl transformadas probadas para actividad anti-proliferativa en células Ba/F3 que expresan las formas mutantes o tipo natural de Bcr-abl. Adicionalmente, los compuestos se evalúan para medir su capacidad de inhibir FGFR35 (en un ensayo de enzima y celular), quinasas FLT3, PDGFR β , trkB, c-Src, BMX, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK2 α y SAPS2 β .
- 10 Inhibición de proliferación dependiente de BCR-Abl celular (Método de Alto Rendimiento)

La estirpe celular de murino utilizada es la estirpe celular progenitora hematopoyética 32D transformada con cADN BCR-Abl (32Dp210). Estas células se mantienen en RPMI/10 % de suero de becerro fetal (RPMI/FCS) complementado con penicilina 50 µg/mL, estreptomina 50 µg/mL y L-glutamina 200 mM. Las células 32D no transformadas se mantienen de forma similar con la adición de 15 % de medio acondicionado WEHI como una fuente de IL3. Se ponen en placas 50 µl de células 32D o 32D-p210 en microplacas Greiner de 384 pozos (negras) a una densidad de 5000 células por pozo. Se agrega 50nl del compuesto de prueba (1 mM en solución madre DMSO) a cada pozo (se incluye STI571 como un control positivo). Las células se incuban durante 72 horas a 37 ° C, 5 % de CO₂. Se agrega 10 µl de 60 % de solución Alamar Blue (Tek diagnostics) a cada pozo y las células se incuban durante 24 horas adicionales. La intensidad de fluorescencia (Excitación a 530 nm, Emisión a 580 nm) se cuantifica utilizando el sistema Acquest™ (Molecular Devices).

Inhibición de proliferación dependiente de BCR-Abl celular.

Las células 32D-p210 se ponen en placas TC de 96 pozos a una densidad de 15,000 células por pozo. Se agregan 50 µL de diluciones seriales de dos veces del compuesto de prueba (C_{max} es 40 µM) a cada pozo (STI571 se incluye como un control positivo). Después de incubar las células durante 48 horas a 37 ° C, 5 % de CO₂, se agrega 15 µL de MTT (Promega) a cada pozo y las células se incuban durante 5 horas adicionales. La densidad óptica a 570nm se cuantifica espectrofotométricamente y valores IC₅₀, la concentración del compuesto requerido durante 50 % de inhibición, determinado de una curva de respuesta de dosis.

Efecto en la distribución del ciclo celular

Se ponen en placas células 32D y 32D-p210 en placas TC de 6 pozos a 2.5X10⁶ células por pozo en 5 ml de medio y se agrega el compuesto de prueba a 1 o 10 µM (STI571 se incluye como un control). Las células luego se incuban durante 24 o 48 horas a 37 ° C, 5 % de CO₂. Se lava 2 ml de la suspensión celular con PBS, se fija a 70 % de EtOH durante 1 hora y se trata con PBS/EDTA/ RNasa A durante 30 minutos. Se agrega yoduro de propidio (Cf= 10 µg/mL) y se cuantifica la intensidad de fluorescencia mediante citometría de flujo en el sistema FACScalibur™ (BD Biosciences). Los compuestos de prueba de la presente invención demuestran un efecto apoptótico en las células 32D-p210 pero no induce apoptosis en las células parentales 32D.

Efecto en la Autofosforilación Celular BCR-Abl

La autofosforilación BCR-Abl se cuantifica con Elisa de captura utilizando un anticuerpo de captura específico c-abl y un anticuerpo antifosfotirosina. Las células 32D-p210 se ponen en placas TC de 96 pozos a 2X10⁵ células por pozo en 50 µL de medio. Se agregan 50 µL de diluciones seriales de dos veces de los compuestos de prueba (C_{max} es 10 µM) a cada pozo (STI571 se incluye como un control positivo). Las células se incuban durante 90 minutos a 37 ° C, 5 % de CO₂. Las células luego se tratan durante 1 hora en hielo con 150 µL de regulador de lisis (50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl, 5 mM EDTA, 1 mM EGTA y 1 % de NP-40) que contiene inhibidores de proteasa y fosfatasa. Se agrega 50 µL del lisado celular a optiplacas de 96 pozos previamente recubiertas con el anticuerpo específico anti-abl y se bloquea. Las placas se incuban durante 4 horas a 4 ° C. Después de lavado con regulador TBS-Tween 20, se agrega 50 µL de anticuerpo anti-fosfotirosina conjugado con fosfatasa alcalina y la placa se incuba adicionalmente durante la noche a 4 ° C. Después de lavado con regulador TBS-Tween 20, se agregan 90 µL de un sustrato luminiscente y la luminiscencia se cuantifica utilizando el sistema Acquest™ (Molecular Devices). Los compuestos de prueba de la invención que inhiben la proliferación de células que expresan BCR-Abl, inhiben la autofosforilación celular BCR-Abl en una forma dependiente de dosis.

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

Se prueban los compuestos de la invención para su efecto antiproliferativo en células Ba/F3 que expresan las formas mutantes o tipo natural de BCR-Abl (G250E, E255V, T315I, F317L, M351T) que confiere resistencia o sensibilidad disminuida a STI571. El efecto antiproliferativo de estos compuestos en las células que expresan BCR-Abl mutantes y en las células no transformadas se prueba a 10, 3.3, 1.1 y 0.37 µM como se describió anteriormente (en medio que carece de IL3). Los valores IC₅₀ de los compuestos que carecen de toxicidad en las células no transformadas se determinan de las curvas de respuesta de dosis obtenidas como se describió anteriormente.

FGFR35 (Ensayo Enzimático)

El ensayo de actividad de quinasa con FGFR35 purificado (Upstate) se lleva a cabo en un volumen final de 10 µL que contiene 0.25 µg/mL de enzima en regulador de quinasa (30 mM Tris-HCl pH7.5, 15 µM MgCl₂, 4.5 mM MnCl₂, 15 mM Na₃VO₄ y 50 µg/mL de BSA), y sustratos (5 µg/mL de biotin-poli-EY(Glu, Tyr) (CIS-US, Inc.) y 3 µM ATP). Se hacen dos soluciones: la primera solución de 5 µl contiene la enzima FGFR35 en regulador de quinasa primero se dispensa en formiato 384 ProxiPlate® (Perkin- Elmer) seguido por adición se disuelven 50 nL de los compuestos en DMSO, luego 5 µl de la segunda solución contiene el sustrato (poli-EY) y ATP en regulador de quinasa se agrega a cada uno de los pozos. Las reacciones se incuban hasta temperatura ambiente durante una hora, se detiene al

agregar 10 µL de mezcla de detección HTRF, que contiene 30 mM Tris-HCl pH7.5, 0.5 M KF, 50 mM ETDA, 0.2 mg/mL de BSA, 15 µg/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 la incubación hasta temperatura ambiente permite la interacción de estreptavidina-biotina, las señales fluorescentes resueltas en el tiempo se leen en Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Se calculan los valores IC₅₀ mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto a 12 concentraciones (1:3 dilución de 50 µM a 0.28 nM). En este ensayo, los compuestos de la invención tienen un IC₅₀ en el rango de 10 nM a 2 µM.

FGFR35 (Ensayo Celular)

Los compuestos de la invención se prueban por su capacidad de inhibir la proliferación de las células transformadas Ba/F3-TEL-FGFR35, que es dependiente de la actividad de quinasa celular FGFR35. Se cultivan Ba/F3-TEL-FGFR35 hasta 800,000 células/mL en la suspensión, con RPMI 1640 complementado con 10 % de suero bovino fetal como el medio de cultivo. Las células se dispensen en placa de formiato de 384 pozos a 5000 célula/pozo en 50 µL de medio de cultivo. Los compuestos de la invención se disuelven y se diluyen en dimetilsulfóxido (DMSO). Se hacen veinte diluciones seriales 1:3 de punto en DMSO para crear concentraciones de gradiente que varían normalmente de 10 mM a 0.05 µM. Las células se agregan con 50 nL de compuestos diluidos y se incuban durante 48 horas en incubador de cultivo celular. AlamarBlue® (TREK Diagnostic Systems), que se puede utilizar para supervisar el ambiente reducido creado por células proliferantes, se agregan a las células en concentración final de 10 %. Después de cuatro horas adicionales de incubación en un incubador de cultivo celular a 37 ° C, las señales de fluorescencia de AlamarBlue® reducido (Excitación a 530 nm, Emisión a 580 nm) se cuantifican a Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Se calcula valores IC₅₀ mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto a 12 concentraciones.

Upstate QuinasaProfiler™ - Ensayo de unión de filtro radio-enzimático

Los compuestos de la invención se evalúan por su capacidad de inhibir miembros individuales de un panel de quinasas (una lista no limitante, parcial de quinasas incluye: Abl, BCR-Abl, BMX, FGFR35, Lck, JNK1, JNK2, CSK, RAF, MKK6 y P38). Los compuestos se prueban en duplicados a una concentración final de 10 µM siguiendo este protocolo genérico. Observe que el regulador de composición regulador de quinasa y los sustratos varían para las diferentes quinasas incluidos en el panel "Upstate QuinasaProfiler™". Los compuestos se prueban en duplicados a una concentración final de 10 µM siguiendo este protocolo genético. Observe que la composición de regulador de quinasa y los sustratos varían para las diferentes quinasas incluidas en el panel "Upstate QuinasaProfiler™". El regulador quinasa (2.5 µL, 10x que contiene MnCl₂ cuando se requiera), la quinasa activa (0.001-0.01 Unidades; 2.5 µL), péptido específico o Poly(Glu4 - Tyr) (5-500 µM o .01 mg/ mL) en regulador de quinasa y regulador de quinasa (50µM; 5 µL) se mezclan en un eppendorf en hielo. Se agrega una mezcla Mg/ATP (10 µL; 67.5 (o 33.75) mM MgCl₂, 450 (o 225) µM ATP y 1 µCi/ml [³²P]-ATP (3000Ci/ mmol)) y la reacción se incuba a aproximadamente 30° C durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción se mancha (20 µL) en un cuadrado de papel de 2cm x 2cm P81 (fosfocelulosa, para sustratos de péptido cargados positivamente) o Whatman No. 1 (para el sustrato de péptido Poly (Glu4 - Tyr)). Los cuadrados de ensayo se lavan 4 veces, durante 5 minutos cada uno, con 0.75 % de ácido fosfórico y se lava una vez con acetona durante 5 minutos. Los cuadrados de ensayo se transfieren a un matraz de centello, se agregan 5 ml de cóctel de centello e incorporación ³²P (cpm) para el sustrato de péptido se cuantifica con un contador de centelleo Beckman. Se calcula el porcentaje de inhibición para cada reacción.

Los compuestos de la Fórmula I**, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, como se indica por las pruebas in vitro descritas en esta solicitud. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula I** muestran preferiblemente un IC₅₀ en el rango de 1×10^{-10} a 1×10^{-5} M, preferiblemente menos de 50nM para mutantes BCR-Abl y G250E, E255V, T315I, F317L y M351T BCR-Abl tipo natural. Los compuestos de la Fórmula I** preferiblemente, a una concentración de 10mM, preferiblemente muestran un porcentaje de inhibición de mayor de 50 %, preferiblemente mayor de aproximadamente 70 %, contra las quinasas Abl, Bcr-abl, c-RAF, c-Src, JNK2α2, lck, MKK6, PDGFRα, SAPK2α, SAPK2β, Tie2 y TrkB. Por ejemplo: N-(3-{3-[6-(3-Acetilamino -fenilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometilbenzamida (Ejemplo 211) tiene un IC₅₀ de <0.5 nM, 38 nM, 44 nM, 41 nM, <0.5 nM y <0.5 nM para tipo natural, G250E, E255V, T315I, F317L y M351T Bcr-abl, respectivamente;

b). N-(3-{3-[6-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (2-morfolin-4 - il-etil)-ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida (Ejemplo 214) tiene un IC₅₀ de 65nM y 49nM para la enzima FGFR35 y ensayos celulares, respectivamente, y 14.9nM y 0.4nM para Bcr-abl tipo natural y PDGFβ, respectivamente;

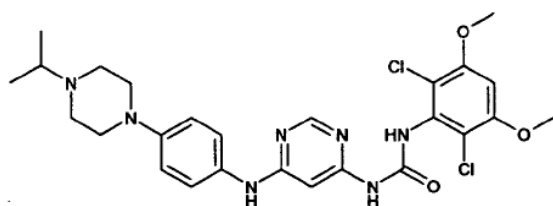
c). N-(3-{3-[6-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- [3-(2-oxo-pirrolidin- 1- il)-propil]-ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometilbenzamida (Ejemplo 215) tiene un IC₅₀ de 16nM, y 15nM para la enzima FGFR35 y ensayos celulares, respectivamente, y 10nM y 2nM para Bcr-abl tipo natural y PDGFRβ, respectivamente;

d). N-(3-{3-[6-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- [3-(2-oxo-pirrolidin- 1- il)-propil]-ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometilbenzamida (Ejemplo 215), a una concentración de 10µM, inhibe las siguientes quinasas mediante el

porcentaje mostrado en paréntesis (por ejemplo, 100 % significa inhibición completa, 0 % significa sin inhibición): Abl tipo natural (99 %), c-RAF (99 %), CSK (97 %), c-Src (100 %), FGFR35 (99 %), JNK2 α 2 (93 %), Ick (100 %), MKK6 (88 %), p70S6K (81 %), ROS (95 %), SAPK2 α (99 %), SAPK2 β (99 %), Tie2 (100 %) y TrkB (99 %).

5 Se entiende que los ejemplos y las realizaciones descritas aquí son solo para propósitos de ilustración que se sugerirán diversas modificaciones o cambios en claridad de lo mismo a personas expertas en la técnica y se incluyen dentro del espíritu y competencia de esta solicitud y alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes, y aplicaciones de patente citadas aquí se incorporan aquí como referencia para todos los propósitos.

10 **Ejemplo 217:** 1-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 3- {6-[4 - (4 - isopropil -piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin- 4 - il}-urea



15 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 160 pero utilizando N-[4 - (4 - isopropil -piperazin- 1- il) -fenil]- pirimidina -4,6- diamina (385 mg, 1.23 mmol, 1 eq.), y agitación de la mezcla de reacción durante 0.5h a 70° C. El compuesto del título: ESI-MS: 560.0 / 562.0 [MH]⁺; t_R= 3.17 min (pureza: 98 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.31 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

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

20 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144A pero utilizando 4 - (4 - isopropil -piperazin- 1- il) -fenilamina (400 mg, 1.83 mmol, 1 eq.), 6 -cloro- pirimidin-4 - il)-amina (1.3 eq.), y agitación de la mezcla de reacción a 150° C durante 18h. La purificación del producto crudo mediante trituración en éter de dietilo proporciona el compuesto del título como un sólido blanco: ESIMS: 313.2 [MH]⁺; t_R= 1.00 min (gradiente J).

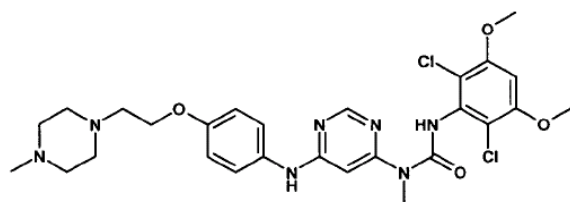
B. 4 - (4 - Isopropilpiperazin- 1- il)-anilina

25 Una suspensión de 1-isopropil-4 - (4 - nitro -fenil)-piperazina (5.18 g, 20.80 mmol) y Paladio (5 %) sobre carbono (0.5 g) en MeOH (100 mL) se agita durante 2.7 h hasta temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celita y se concentra para proporcionar el compuesto del título como un sólido violeta: ESI-MS: 220.1 [MH]⁺; t_R= 0.95 min (gradiente J).

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

30 Una mezcla de 1-bromo-4 - nitrobenzoceno (6 g, 29.7 mmol) y 1-etilpiperazina (7.6 ml, 59.4 mmol, 2 eq.) se calienta a 80° C durante 15h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 95:5) proporciona 5.18 g del compuesto del título como un sólido amarillo: ESI-MS: 250.1 [MH]⁺; t_R= 2.57 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.16 (DCM/MeOH, 95:5).

Ejemplo 218: 3-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 1- metil - 1- (6-[4 - [2-(4 - metil -piperazin- 1- il)-etoxi] -fenilamino]- pirimidin-4 - il)-urea



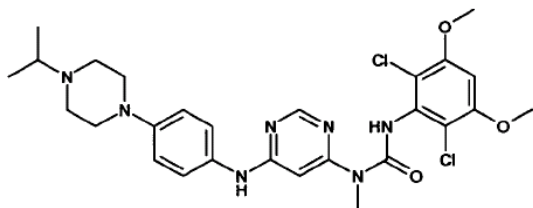
35 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero utilizando N-[4 - [2-(4 - metil -piperazin- 1- il)-etoxi] -fenil] -pirimidina -4,6- diamina (227 mg, 1.23 mmol, 1 eq.), y agitación de la mezcla de reacción durante 18h a 70° C. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1

% de NH₃ ac., 95:5) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 589.9 / 591.9 [MH]⁺; t_R= 3.11 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.12 (DCM/ MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

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

5 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 160A pero utilizando 4 - [2-(4 - metil -piperazin- 1- il)-etoxi] -fenilamina (500 mg, 2.13 mmol, 1 eq.), (6 -cloro- pirimidin-4 - il)-etil-amina y agitación de la mezcla de reacción a 150° C durante 20h. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1) seguido por trituración en éter de dietilo proporciona 250 mg del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 343.2 [MH]⁺; t_R= 1.00 min (gradiente J); TLC: R_f = 0.23 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

10 **Ejemplo 219:** 3-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 1- {6-[4 - (4 - isopropil -piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin-4 - il)- 1 -metil- urea

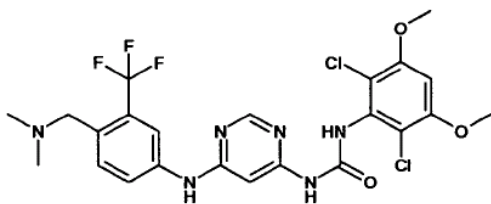


15 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero utilizando N-[4 - (4 - isopropil -piperazin- 1- il) -fenil]- N' -metil- pirimidina -4,6- diamina (1.71 g, 5.25 mmol, 1 eq.) y desarrollando la mezcla de reacción durante 45 min en reflujo. La purificación del producto crudo mediante trituración en MeOH seguido por cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 97:3) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 573.9 / 575.9 [MH]⁺; t_R= 3.65 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 97:3).

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

20 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144A pero utilizando 4 - (4 - isopropilpiperazin- 1- il)-anilina (Ejemplo 217B) (2.6 g, 11.9 mmol). La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 93: 7) proporciona 1.71 g del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 327.2 [MH]⁺; t_R= 1.30 min (gradiente J); TLC: R_f = 0.26 (DCM/MeOH, 93:7).

25 **Ejemplo 220:** 1-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 3- [6-(4 - dimetilaminometil- 3- trifluorometil -fenilamino) -pirimidin- 4 - il]-urea

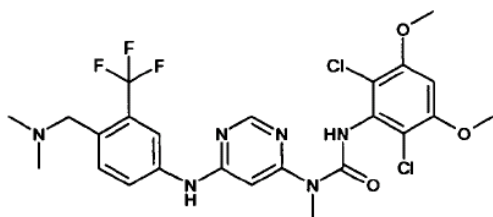


30 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero utilizando N-(4 - dimetilaminometil- 3- trifluorometil- fenil) -pirimidina -4,6- diamina (250 mg, 0.80 mmol, 1 eq.), 2 eq. de isocianato, y desarrolla la mezcla de reacción durante 30 min en reflujo. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac, 95:5) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 558.9 / 560.9 [MH]⁺; t_R= 3.69 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.21 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

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

35 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144A pero utilizando 4 - dimetilaminometil- 3- trifluorometil- fenilamina (300 mg, 1.46 mmol) y 6 -cloro- pirimidin-4 - il)-amina (1.3 eq.). La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 93:7) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 312.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.16 (DCM/MeOH, 93:7).

Ejemplo 221: 3-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 1- [6-(4 - dimetilaminometil- 3- trifluorometil -fenilamino) -pirimidin-4 - il]- 1- metil -urea

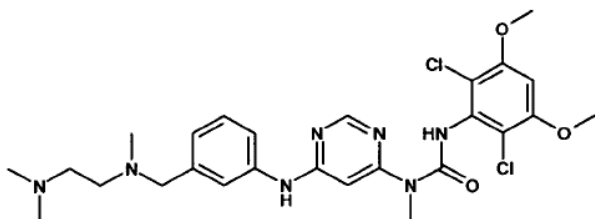


5 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero utilizando N-(4 - dimetilaminometil- 3- trifluorometil- fenil)-N' -metil- pirimidina -4,6- diamina (200 mg, 0.62 mmol, 1 eq.), y se desarrolla la mezcla de reacción durante 1 h en reflujo. La purificación del producto crudo mediante trituración en MeOH seguido por cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/ MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 572.8 / 574.8 [MH]⁺; t_R= 4.14 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.24 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

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

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144A pero utilizando 4 - dimetilaminometil- 3- trifluorometil- fenilamina (300 mg, 1.46 mmol) y 1.3 eq. de 6 -cloro- pirimidin-4 - il) -metil- amina. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 93:7) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 326.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.27 (DCM/MeOH, 93:7).

15 **Ejemplo 222:** 3-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 1- [6-(3-((2-dimetilamino-etil) -metil- amino)-metil) -fenilamino)-pirimidin-4 - il]- 1- metil -urea



20 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero utilizando N-(3-((2-dimetilamino-etil)-metilamino)- metil)fenil) -pirimidina -4,6- diamina (250 mg, 0.80 mmol, 1 eq.), 1.5 eq. de isocinaza, y se desarrolla la mezcla de reacción durante 6h en reflujo. La purificación del producto crudo mediante MPLC (mediante gel de sílice) (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95: 5) seguido por trituración en éter de dietilo proporciona el compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 561.9 / 563.9 [MH]⁺; t_R= 3.24 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

A. N-(3-((2-Dimetilamino-etil) -metil- amino)-metil) -fenil)-N' -metil- pirimidina -4,6- diamina

25 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144A pero utilizando N-(3-amino-bencil)-N,N',N'-trimetiletano- 1,2-diamina (500 mg, 2.41 mmol), 1.1 eq. de 6 -cloro- pirimidin-4 - il) -metil- amina, y agitación de la mezcla de reacción durante 17.5h. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95: 5) proporciona el compuesto del título como un sólido beige: ESI-MS: 315.2 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.05 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

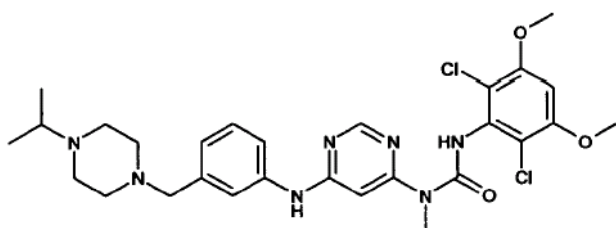
30 B. N-(3-Amino-bencil)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina

Una suspensión de N,N',N'-trimetil-N'-(3-nitro-bencil)-etano-1,2-diamina (4.5 g, 18.96 mmol) y Níquel Raney (1.2 g) en MeOH (100 mL) se agita durante 2h hasta temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celita y se concentra para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo: ESI-MS: 208.2.

35 C. N,N',N'-Trimetil-N'-(3-nitro-bencil)-etano-1,2-diamina

- 5 Una mezcla de 3-nitrobenilcloruro (4.5 g, 26.23 mmol), N,N,N-trimetiletilendiamina (4.1 ml, 31.47 mmol, 1.2 eq.), carbonato de potasio (7.3 g, 52.46, 2 eq.), y acetona (90 mL) se agita durante 19h a 80° C. La mezcla de reacción se deja enfriar a TA, se filtra y se concentra. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1) proporciona el compuesto del título como un aceite marrón: ESI-MS: 238.1 [MH]⁺; t_R = 1.10 min (gradiente J); TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

Ejemplo 223: 3-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 1- {6-[3-(4 - isopropil -piperazin- 1- ilmetil) -fenilamino] -pirimidin- 4 - il}- 1- metil -urea



- 10 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero utilizando N-[3-(4 - isopropil -piperazin- 1- ilmetil) - fenil]-N' -metil- pirimidina -4,6- diamina (250 mg, 0.73 mmol, 1 eq.). La purificación del producto crudo mediante MPLC (gel de sílice) (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5) seguido por trituración en éter de dietilo proporciona el compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 587.9 / 589.9 [MH]⁺; t_R = 3.35 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.17 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

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

- 15 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 143A pero utilizando 3-(4 - isopropil -piperazin- 1- ilmetil) - fenilamina (500 mg, 2.14 mmol, 1 eq.) y agitación de la mezcla de reacción durante 17.5h a 150° C. La purificación del producto crudo mediante MPLC (gel de sílice) (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5) proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo claro: TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

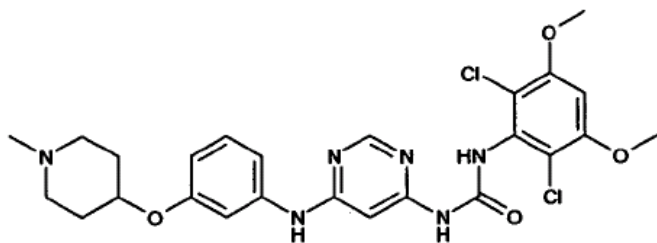
B. 3-(4 - isopropil -piperazin- 1- ilmetil) -fenilamina

- 20 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149B: ESI-MS: 234.1 [MH]⁺; t_R = 0.95 min (gradiente J).

C. 1-isopropil-4 - (3-nitro-bencil)-piperazina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 222C: ESI-MS: 264.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.35 (DCM/ MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

- 25 **Ejemplo 224:** 1-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 3- {6-[3-(1 -metil- piperidin-4 - iloxi) -fenilamino] -pirimidin- 4 - il}- urea



- 30 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 160 pero utilizando N-[3-(1 -metil- piperidin-4 - iloxi) -fenil]- pirimidina -4,6- diamina (205 mg, 0.69 mmol, 1 eq.). La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5) seguido por trituración en MeOH proporciona el compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 546.9 / 548.9 [MH]⁺; t_R = 3.14 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.13 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

A. N-[3-(1 -metil- piperidin-4 - iloxi) -fenil] -pirimidina -4,6- diamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 160A pero utilizando 3-(1 -metil- piperidin-4 - iloxi) -fenilamina (500 mg, 2.43 mmol, 1 eq.) y agitación de la mezcla de reacción durante 20h a 100° C. La trituración del producto crudo en EE proporciona el compuesto del título como un sólido rojo: ESI-MS: 300.2 [MH]⁺; t_R= 0.85 min (gradiente J).

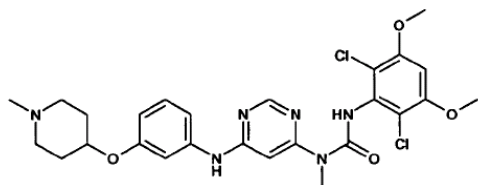
5 B. 3-(1 -metil- piperidin-4 - iloxi) -fenilamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 217B: ESI-MS: 207.1 [MH]⁺.

C. 1 -metil- 4 - (3-nitro-fenoxi)-piperidina

10 Una mezcla de 4 - fluoro-nitrobenzoceno (10 g, 71.0 mmol), 4 - hidroxil- 1- metil- piperidina (16.6 ml, 141.8 mmol, 2 eq.), bromuro de tetrabutilamonio (4.6 g, 14.2 mmol, 0.2 eq.), tolueno (50 mL) y 25 % de solución acuosa de hidróxido de potasio (50 mL) se agita durante 15h a 60° C. La mezcla de reacción se enfría a TA y se vierte en hielo/agua. La suspensión resultante se filtra y el filtrado se extrae con EE. La fase orgánica se lava con 0.5 N HCl, solución salina, luego se seca (sulfato de sodio), se filtra, y se concentra para proporcionar 6 g del compuesto del título. La capa acuosa se hace neutra mediante la adición de bicarbonato de sodio y se extrae con EE. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca (sulfato de sodio), se filtra, y se concentra para proporcionar 10 g adicionales del compuesto del título: ESI-MS: 237.0 [MH]⁺; t_R= 2.61 min (pureza: 90 %, gradiente J).

Ejemplo 225: 3-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 1- metil -[6-[3-(1 -metil- piperidin-4 - iloxi) -fenilamino] -pirimidin- 4 - il]-urea

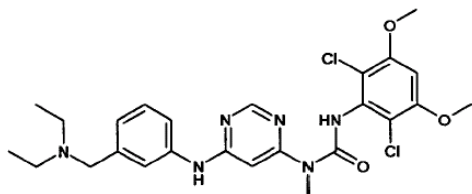


20 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero utilizando N -metil- N'-[3-(1 -metil- piperidin-4 - iloxi) -fenil] -pirimidina -4,6- diamina (130 mg, 0.41 mmol, 1 eq.). La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5) seguido por trituración en MeOH proporciona el compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 561.0 / 563.0 [MH]⁺; t_R= 3.66 min (pureza: 97 %, gradiente J).

A. N -metil- N'-[3-(1 -metil- piperidin-4 - iloxi) -fenil] -pirimidina -4,6- diamina

25 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 160A pero utilizando 3-(1 -metil- piperidin-4 - iloxi) -fenilamina (Ejemplo 224B). El compuesto del título como un sólido rojo: ESI-MS: 314.2 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.16 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

Ejemplo 226: 3-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)-[6-(3-dietilaminometil -fenilamino) -pirimidin-4 - il]- 1- metilurea



30 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144 pero utilizando N-(3-dietilaminometil -fenil)- N'- metil -pirimidina -4,6- diamina (128 mg, 0.45 mmol, 1 eq.). El compuesto del título: ESI-MS: 533.0 / 535.0 [MH]⁺; t_R= 3.94 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.37 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 92:8).

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

35 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 144A pero utilizando 3-dietilaminometil -fenilamina. El compuesto del título: ESI-MS: 286.1 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.05 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 9:1).

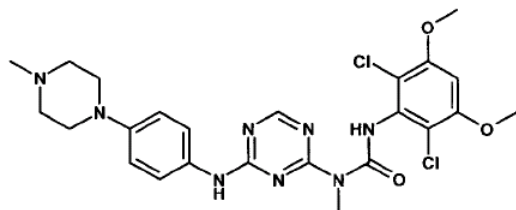
B. 3-Dietilaminometil -fenilamina

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149B pero utilizando dietil-(3-nitrobenzil)-amina. El compuesto del título contiene 30 % de 3 -metil- anilina y se utiliza como un material impuro crudo.

C. Dietil-(3-nitrobenzil)-amina

5 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 149C pero utilizando dietilamina. El compuesto del título: $t_R = 1.83$ min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: $R_f = 0.38$ (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 227: 3-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 1- metil - 1- {4 - [4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino]-[1,3,5] triazin-2-il}-urea



10 A una solución de 2,6-dicloro- 3,5- dimetoxi-anilina (124 mg, 0.56 mmol; Preparación 2) en 2 ml de dioxano bajo una atmósfera de nitrógeno, se agrega fosgeno (0.52 ml 20 % en tolueno, 0.98 mmol). La mezcla se agita durante 70 min a 100 ° C, se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra in vacuo, produciendo 2,6-dicloro- 3,5- dimetoxifenilisocianato.

15 El sólido resultante se agrega en forma de porciones a una solución hervida de N -metil- N'-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenil]-[1,3,5]triazina-2,4 - diamina (140 mg, 0.47 mmol) en 8 ml de tolueno durante 20 min. Después de 3 h, se agregan otros 2 eq de 2,6- dicloro- 3,5- dimetoxifenilisocianato y se continúa la agitación durante totalmente 5 h. Luego la mezcla de reacción se diluye con DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa acuosa se separa y se extrae dos veces con DCM. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, se secan (Na_2SO_4) y se concentran. La cromatografía de columna (SiO_2 ; DCM/MeOH/ NH_3 ac 97:3:0.2) da el compuesto del título: ESI-MS: 547 / 549 $[\text{MH}]^+$; $t_R = 3.5$ min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: $R_f = 0.40$ (DCM/MeOH + 1 % de NH_3 ac., 95:5).

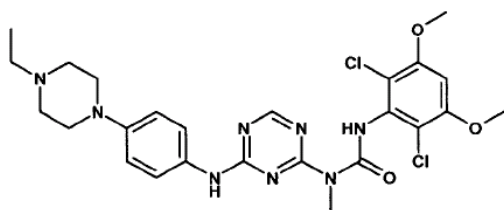
20 A. N -metil- N'-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenil]-[1,3,5]triazina-2,4 - diamina

25 A la solución de (4 - cloro-[1,3,5] triazin- 2-il) -metil- amina (290 mg, 2.00 mmol) y 4 - (4 - metilpiperazin- 1- il)-anilina (570 mg, 3.0 mmol) en EtOH (20 mL) y N-etil-diisopropil amina (530 ml, 3.1 mmol) se calienta a 80° C durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se vuelve a disolver en EE y agua. La fase acuosa separada se extrae dos veces con EE, la capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se concentra. La cromatografía de columna (SiO_2 ; DCM/MeOH/ NH_3 ac 95:5:0.2) da el compuesto del título: TLC: $R_f = 0.07$ (DCM/MeOH + 1 % de NH_3 ac., 95:5).

B. (4 - Cloro-[1,3,5] triazin- 2-il) -metil- amina

30 A una solución enfriada en hielo de 2,4 - diclor-[1,3,5]triazina (2.25 g, 15 mmol; WO 2004 / 072063, Expl. 9) en 20 ml de THF, se agrega MeNH_2 (15 ml de solución 2 M en THF). Después de 1 h la mezcla se diluye con 15 ml de agua y se concentra parcialmente in vacuo. El compuesto del título precipitado se puede filtrar, se lava con agua helada y se seca: ESI-MS: 143 $[\text{M-H}]$.

Ejemplo 228: 3-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 1- metil - 1- {4 - [4 - (4 - etil-piperazin- 1- il) -fenilamino]-[1,3,5] triazin- 2-il}-urea



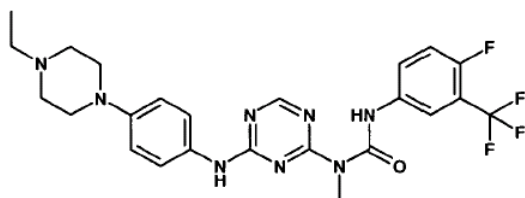
35 A una solución de 2,6-dicloro- 3,5- dimetoxi-anilina (133 mg, 0.60 mmol; Preparación 2) en 2 ml de dioxano bajo una atmósfera de nitrógeno, se agrega fosgeno (0.54 ml 20 % en tolueno, 1.0 mmol). La mezcla se agita durante 60 min a 100 ° C, se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra in vacuo, produciendo 2,6-dicloro- 3,5-

dimetoxifenilisocianato. El sólido resultante se agrega en forma de porciones a una solución hervida de N -metil- N'-[4 - (4 - etil-piperazin- 1- il) -fenil]-[1,3,5] triazina-2,4 - diamina (156 mg, 0.50 mmol) en 7 ml de tolueno durante 15 min. Después de 5 h, la mezcla de reacción se diluye con DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se separa y se extrae dos veces con DCM. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. La cromatografía de columna (SiO₂; DCM/MeOH/NH₃ ac 95:5:0.2) da el compuesto del título: ESI-MS: 561 / 563 [MH]⁺; t_R= 3.6 min (gradiente J); TLC: R_f = 0.4 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

A. N -metil- N'-[4 - (4 - etil-piperazin- 1- il) -fenil]-[1,3,5]triazina-2,4 - diamina

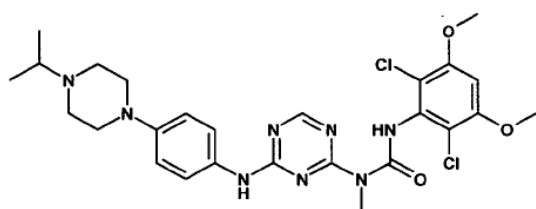
Una mezcla de (4 - cloro-[1,3,5] triazin- 2-il) -metil- amina (290 mg, 2.00 mmol), NaI (28 mg) y 4 - (4 - etilpiperazin- 1-il)-anilina (410 mg, 2.0 mmol) en EtOH (20 mL) y N-etil-diisopropil amina (350 ml, 2.0 mmol) se calienta a 80° C durante 3 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría a TA, se concentra parcialmente in vacuo y se diluye con hexano a 0 ° C. El precipitado se filtra, se lava con Et₂O y se vuelve a disolver en EE y agua. La fase acuosa separada se extrae dos veces con EE, la capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca (Na₂SO₄) y se concentra, produciendo el compuesto del título: ESI-MS: 314 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH 9:1).

Ejemplo 229: 3-(4 - Fluoro- 3- trifluorometil -fenil)- 1- metil - 1- {4 - [4 - (4 - etil-piperazin- 1- il) -fenilamino]-[1,3,5] triazin- 2-il}-urea



A una solución de N -metil- N'-[4 - (4 - etil-piperazin- 1- il) -fenil]-[1,3,5]triazina-2,4 - diamina (24 mg, 0.077 mmol) en 1.5 ml de THF y se agrega 2.5 ml de tolueno, 4 - fluoro- 3- trifluorometil -fenilisocianato (25 ml, 0.17 mmol) y la mezcla se agita durante 5 h a 100 ° C. El trabajo de forma análoga como se describe en el Ejemplo 171 da el compuesto del título: ESI-MS: 519 [MH]⁺; t_R= 4.3 min (pureza: 100 %, gradiente J); TLC: R_f = 0.43 (DCM/MeOH 9).

Ejemplo 230: 3-(2,6-Dicloro- 3,5- dimetoxi -fenil)- 1- metil - 1- {4 - [4 - (4 - isopropil -piperazin- 1- il) -fenilamino]-[1,3,5] triazin- 2-il}-urea

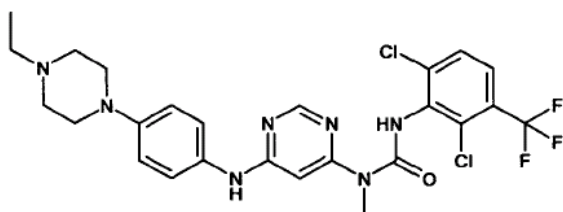


Como se describe en el Ejemplo 230, 2,6-dicloro- 3,5- dimetoxi-anilina (133 mg, 0.60 mmol; Preparación 2) y Nmetil- N'-[4 - (4 - isopropil -piperazin- 1- il) -fenil]-[1,3,5]triazina-2,4 - diamina (163 mg, 0.50 mmol) se convierten al compuesto del título: ESI-MS: 575 / 577 [MH]⁺; t_R= 3.7 min (gradiente J); TLC: R_f = 0.32 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

A. N -metil- N'-[4 - (4 - isopropil -piperazin- 1- il) -fenil]-[1,3,5]triazina-2,4 - diamina

Una mezcla de (4 - cloro-[1,3,5] triazin- 2-il) -metil- amina (290 mg, 2.00 mmol), NaI (28 mg) y 4 - (4 - propilpiperazin- 1-il)-anilina (500 mg, 2.0 mmol) en EtOH (20 mL) y N-etil-diisopropilo amina (350 µl, 2.0 mmol) se calienta a 80° C durante 3 h bajo una atmósfera de nitrógeno. El trabajo como se describe en el Ejemplo 228A da el compuesto del título: ESI-MS: 328 [MH]⁺; TLC: R_f = 0.14 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 231: 3-(2,6-Dicloro- 3- trifluorometil -fenil)- 1- {6-[4 - (4 - etil-piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}- 1 - metil- urea



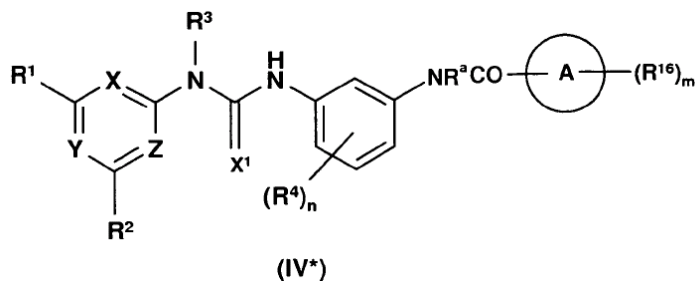
5 A una solución de 2,6-dicloro- 3- trifluorometil-anilina (138 mg, 0.60 mmol) en 2 ml de dioxano bajo una atmósfera de nitrógeno, se agrega fosgeno (0.54 ml 20 % en tolueno, 1.0 mmol). La mezcla se agita durante 2 h a 100 ° C, se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra in vacuo, produciendo 2,6-dicloro- 3- trifluorometil -fenilisocianato. Este aceite se vuelve a disolver en 2 ml de tolueno y se agrega en una forma de porciones a una solución hervida de N-[4 - (4 - etil-piperazin- 1- il) -fenil]-N' -metil- pirimidina -4,6- diamina (156 mg, 0.50 mmol; Ejemplo 145A) en 6 ml de tolueno durante 10 min. Después de 1.5 h, se agregan otros 2 eq de 2,6-dicloro- 3- trifluorometil -fenilisocianato y se continúa la agitación durante totalmente 2 h. Luego la mezcla de reacción se diluye con DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se separa y se extrae dos veces con DCM. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. La cromatografía de columna (SiO₂; CH₂CL₂/MeOH/NH₃ ac 95:5:0.5) da el compuesto del título: ESI-MS: 568 / 570 [MH]⁺; t_R= 4.1 min (gradiente J); TLC: R_f = 0.3 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac., 95:5).

A. 2,6-Dicloro- 3- trifluorometil-anilina

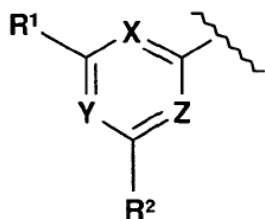
15 La hidrogenación de 2,4 - dicloro- 3- nitro-benzotrifluoruro (5.0 g, 19.2 mmol; ABCR, Karlsruhe/Alemania) en 100 ml de MeOH en la presencia de 1 g de níquel Raney, filtración y la concentración del filtrado da el compuesto del título: TLC: R_f = 0.67 (EE).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (IV*):



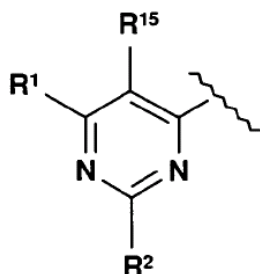
que contiene el siguiente fragmento denominado aquí adelante como el "anillo a mano izquierda":



5

el anillo a mano izquierda

en donde X es C-R¹⁵, y Y y Z son ambos N, con lo cual el anillo a mano izquierda tiene la estructura del Fragmento (A*):



Fragmento (A*)

10 m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

X¹ es oxígeno,

el anillo A es fenilo; y

15 R¹, R², R³, R¹⁵ y R¹⁶, si están presentes, se seleccionan cada uno independientemente de una unidad estructural orgánica o inorgánica, en donde la unidad estructural inorgánica se selecciona de halo, especialmente cloro, hidroxilo, ciano, azo (N=N=N), nitro; y en donde la unidad estructural orgánica se sustituye o no se sustituye y se puede unir por medio de un ligador, -L²-, la unidad estructural orgánica se selecciona de hidrógeno; alifático C₁, C₂, C₃ o C₄; amino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; C(O)H u otro acilo; aciloxi; hidroxil sustituido; carboxi; sulfo; sulfamoilo; carbamoilo; un grupo cíclico sustituido o no sustituido, seleccionado de
 20 cicloalquilo, fenilo, pirrol, imidazol, pirazol, isoxazol, oxazol, tiazol, piridazina, pirimidina, pirazina, piridilo, indol, isoindol, indazol, purina, indolizidina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, pteridina, quinolizidina, piperidilo, piperazinilo, pirrolidino, morfolinilo o tiomorfolinilo y, hidroxil alifático C₁, C₂, C₃ o C₄ sustituido o hidroxil sustituido se puede sustituir mediante dichos grupos cíclicos sustituidos o no sustituidos,

5 L² se selecciona independientemente de las unidades estructurales que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 átomos en la cadena seleccionado de C, N, O y S y se selecciona opcionalmente de (i) alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄, dicho grupo alquilo se interrumpe y/o termina opcionalmente por un enlace -O-, -C(O)- o -NR^a-; -O-; -S-; -C(O)-; ciclopropilo (se considera que tiene dos átomos en la cadena) y combinaciones químicamente apropiadas de los mismos; y -NR^a-, en donde R^a es hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo o hidrocarbilo, en donde hidrocarbilo se interrumpe opcionalmente por un enlace -O- o -NH- y se selecciona de un grupo alifático que tiene 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo, u otro grupo carbocíclico; en donde la unidad estructural hidrocarbilo se sustituye o no se sustituye;

10 cada R⁴ es igual o diferente y seleccionado de halógeno; hidroxilo; hidroxilo protegido; amino; amidino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; C(O)H u otro acilo; aciloxi; carboxi; sulfo; sulfamoilo; carbamoilo; ciano; azo; nitro; alifático C₁-C₇ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, C(O)H u otro acilo, aciloxi, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro; todos los mencionados anteriormente hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, grupos sulfamoilo y carbamoilo que a su vez se sustituye
15 opcionalmente en por lo menos un heteroátomo por uno o más grupos alifáticos C₁-C₇, o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres u óxidos N de los mismos.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R² y R¹⁵ son independientemente H; halo; un grupo alifático que tiene 1 a 7 átomos de carbono y opcionalmente interrumpido por un enlace -O- o -NH- y/o se enlaza al anillo a mano izquierda por dicho enlace y/o se sustituye por hidroxilo, halo, amino o mono- o di- alquilamino, acilo en donde la unidad estructural carbonilo se sustituye por dicho grupo alifático, trifluorometilo, hidroxilo, amino, mono- o di- alquilamino, ciano, azo o nitro.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en donde R² y R¹⁵ son independientemente H o halo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el anillo a mano izquierda tiene la estructura del Fragmento (B*):



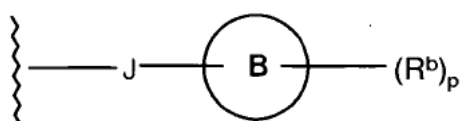
25 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R' es de la fórmula Rz*-NR^a- en donde R^a es hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo o hidrocarbilo, en donde hidrocarbilo tiene de 1 a 15 átomos de carbono, se interrumpe opcionalmente por un enlace -O- o -NH- y no se sustituye o se sustituye por hidroxilo, halo, amino o mono- o di-(C₁-C₄)alquilamino, alcanilo que tiene 4 átomos en la cadena, trifluorometilo, ciano, azo o nitro;

y Rz* se selecciona de:

30 (i) -G-R^x en donde G es un enlace directo, C(=O) o C(=O)O y R^x se selecciona de H y las unidades estructurales alifáticas C₁-C₇,

35 (ii) -G-R^y en donde G es un enlace directo, C(=O) o C(=O)O y R^y se selecciona de alifático C₁-C₇ que se sustituye por uno o más halógenos y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo que tiene 4 átomos en la cadena, aciloxi que tiene 4 átomos en la cadena, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro, cuyo hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoilo, grupos carbamoilo y ciano a su vez se sustituye opcionalmente en por lo menos un heteroátomo por uno o, cuando sea posible, más grupos alifáticos C₁-C₇,

(iii) un grupo de la fórmula



40 en donde:

J representa un enlace directo, alquilo o alquilo terminado o interrumpido por C(=O) o C(=O)O, en donde J tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos en la cadena;

el anillo B representa un anillo mono o bicíclico;

p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

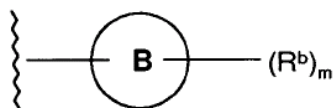
5 el o cada R^b se selecciona independientemente de -L⁴ -NR^cR^d; -L⁴ -ANILLO* en donde ANILLO* es un anillo mono o bicíclico opcionalmente sustituido como se define adelante; halógeno; hidroxilo protegido; amino; amidino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; acilo que tiene 4 átomos en la cadena; aciloxi que tiene 4 átomos en la cadena; carboxi; sulfo; sulfamoilo; carbamoilo; ciano; azo; o nitro; y alifático C₁-C₇ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo que tiene 4 átomos en la cadena, aciloxi inferior, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro; todos de los cuales hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoilo, grupos carbamoilo y ciano a su vez se sustituye opcionalmente en por lo menos un heteroátomo por uno o, cuando sea posible, más grupos alifáticos C₁-C₇,

15 en donde L⁴ es un enlace directo; un enlace seleccionado de -O-; -S-; -C(O)-; -OC(O)-; -NR^aC(O)-; -C(O)-NR^a -; -OC(O)-NR^a -; ciclopropilo y -NR^a-; o es un grupo alifático C₁-C₇ opcionalmente interrumpido y/o terminado en un extremo único o ambos extremos por dicho enlace;

20 y en donde R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, y alifático C₁-C₇ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, por un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo que tiene 4 átomos en la cadena, aciloxi que tiene 4 átomos en la cadena, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro, cuyo hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, sulfamoilo, grupos carbamoilo y ciano a su vez se sustituye opcionalmente en por lo menos un heteroátomo por uno o más grupos alifáticos C₁-C₇,

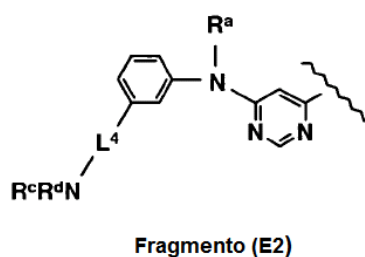
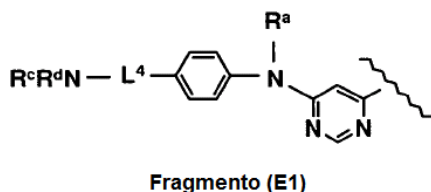
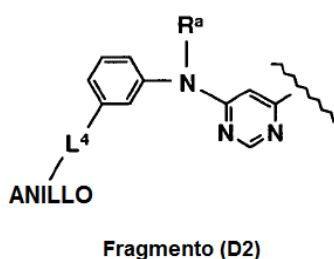
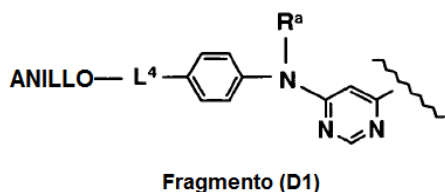
30 o R^c y R^d junto con su nitrógeno adyacente forman un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido como se describe adelante, dichos anillos opcionalmente sustituidos independientemente uno del otro se sustituye por 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de halógeno; hidroxilo; hidroxilo protegido; amino; amidino; guanidino; hidroxiguanidino; formamidino; isotioureido; ureido; mercapto; acilo que tiene 4 átomos en la cadena; aciloxi que tiene 4 átomos en la cadena; carboxi; sulfo; sulfamoilo; carbamoilo; ciano; azo; nitro; alifático C₁-C₇ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos y/o uno o dos grupos funcionales seleccionados de hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, acilo que tiene 4 átomos en la cadena, aciloxi que tiene 4 átomos en la cadena, carboxi, sulfo, sulfamoilo, carbamoilo, ciano, azo, o nitro; todos los mencionados anteriormente hidroxilo, amino, amidino, guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, isotioureido, ureido, mercapto, carboxi, sulfo, grupos sulfamoilo y carbamoilo que a su vez se sustituye opcionalmente en por lo menos un heteroátomo por uno o, cuando sea posible, más grupos alifáticos C₁-C₇.

6. El compuesto de la reivindicación 5 en donde Rz* es de la fórmula



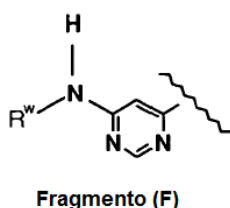
7. El compuesto de la reivindicación 6 en donde m es 1.

40 8. El compuesto de la reivindicación 5 en donde el anillo a mano izquierda tiene una estructura que corresponde al Fragmento (D1), (D2), (E1) o (E2):



en donde el anillo fenilo de dichos Fragmentos tiene opcionalmente 1, 2, 3 o 4 sustituyentes adicionales, seleccionados independientemente de halógeno, metilo, metoxi y trifluorometilo.

5 9. El compuesto de la reivindicación 5 en donde el anillo a mano izquierda tiene la estructura del siguiente fragmento (F):



en donde R^w se selecciona del grupo que consiste de:

- (i) H; alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 ; alcanilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 ; o alcocarbonilo del que la parte alcoxi tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono,
- 10 (ii) 4 - fenilo o 4 - fenilo se sustituye por $-L^4 NR^cR^d$, en donde $-L^4 NR^cR^d$ es:
- (a) -Pip, -Morf, $-OCH_2Pip$, $-OCH_2Morf$, $-OCH_2CH_2Pip$, $-OCH_2CH_2Morf$, $-OCH_2CH_2CH_2Pip$, $-OCH_2CH_2CH_2Morf$, $-CH_2Pip$, $-CH_2Morf$, $-CH_2CH_2Pip$, $-CH_2CH_2Morf$, $-CH_2CH_2CH_2Pip$, o $-CH_2CH_2CH_2Morf$, o es $-C(O)Pip$ o $-C(O)Morf$, en donde "Pip" representa piperazina y "Morf" representa morfolino; o
- 15 (b) $-OCH_2NMe_2$, $-OCH_2NEt_2$, $-OCH_2CH_2NMe_2$, $-OCH_2CH_2NEt_2$, $-OCH_2CH_2CH_2NMe_2$, $-OCH_2CH_2CH_2NEt_2$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2NEt_2$, $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2CH_2NEt_2$, $-CH_2CH_2CH_2NMe_2$, o $-CH_2CH_2CH_2NEt_2$.

10. Un compuesto de la Fórmula IV* de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

N-[4 - metil - 3- (3 -metil- 3- {6-[(tetrahidro-furan-2- ilmetil) -amino] -pirimidin-4 - il}-ureido) -fenil]- 3- trifluorometil -benzamida;

N-(3-{3-[6-(Benzo[1,3]dioxol-5- ilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido)-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida;

20 N-(3-{3-[6-(3-Dimetilamino- fenilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido)-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida;

N-(3-{3-[6-(3- Acetilamino -fenilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido)-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida;

- N-(4 - metil - 3- {3 -metil- 3- [6-(4 - morfolin-4 - il -fenilamino) -pirimidin-4 - il]-ureido} -fenil)- 3- trifluorometil - benzamida;
- N-[4 - metil - 3- (3 -metil- 3- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin-4 - il]-ureido) -fenil]- 3- trifluorometil- benzamida;
- 5 N-{3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (2-morfolin-4 - il-etil)-ureido]-4 - metilfenil}- 3- trifluorometil- benzamida;
- N-(3-{3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- [3-(2-oxo-pirrolidin- 1- il)-propil]-ureido}-4 - metil -fenil)- 3-trifluorometil - benzamida;
- N-(4 - Fluoro- 3- {3-[6-(4 - trifluorometil -fenilamino) -pirimidin-4 - il]-ureido} -fenil)- 4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) - benzamida;
- 10 N-(3-{3-[6-(4 - Cloro -bencilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- metilureido}- 4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-(4 - metil - 3- [3 -metil- 3- (6-phenetilamino -pirimidin-4 - il)-ureido] -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-(3-{3-[6-(4 - Metoxi -bencilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido}- 4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-[4 - metil - 3- (3 -metil- 3- {6-[3-(2-oxo-pirrolidin- 1- il)-propilamino]- pirimidin-4 - il]-ureido) -fenil]- 3- trifluorometil - benzamida;
- 15 N-(4 - metil - 3- [3 -metil- 3- (6-metilaminopirimidin- 4 - il)-ureido] -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-(4 - metil - 3- {3 -metil- 3- [6-(1 -fenil -etilamino)- pirimidin-4 - il]-ureido} -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-(4 - metil - 3- {3 -metil- 3- [6-(3-morfolin-4 - ilpropilamino)- pirimidin-4 - il]-ureido} -fenil)- 3- trifluorometil - benzamida;
- N-{3-[3-(6-Ciclopentilamino -pirimidin- 4 - il)- 3- metil -ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida;
- 20 N-(3-{3-[6-(2-Diisopropilamino -etilamino)- pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido}-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil - benzamida;
- N-(4 - metil - 3- {3 -metil- 3-[6-(2-piridin-2-il -etilamino) -pirimidin-4 - il]-ureido} -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-{3-[3-(6-isopropilamino- pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-[3-(3-{6-[(Furan-2-ilmetil) - amino] -pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido}-4 - metilfenil]- 3- trifluorometil -benzamida;
- 25 N-{3-[3-(6-Aminopirimidin- 4 - il)- 3- metil -ureido]-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-(3-{3-[6-(2-Amino -etilamino)- pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido}-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-[3-(3-{6-[2-(4 - Fluorofenil)- etilamino] -pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido}-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-(3-{3-[6-(4 - Fluoro -bencilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido}-4 - metilfenil)- 3- trifluorometil -benzamida;
- ácido 3-(6-{1 -metil- 3-[2 -metil- 5-(3-trifluorometil-benzoilamino) -fenil]-ureido} -pirimidin-4 - ilamino)-propiónico;
- 30 N-(3- {3-[6-(3-Amino-propilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido}-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-[3-(3-{6-[2-(4 - Metoxi -fenil) -etilamino] -pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido}-4 - metilfenil]- 3- trifluorometilbenzamida;
- N-(3-{3-[6-(6-Metoxi-piridin- 3- ilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido}-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil- benzamida;
- N-(4 - metil - 3- {3 -metil- 3- [6-(2-trifluorometil -bencilamino) -pirimidin-4 - il]-ureido} -fenil)- 3-trifluorometil - benzamida;
- 35 N-[3-(3-{6-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil) -amino] -pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido}-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil - benzamida;

- N-{4 - metil - 3- [3 -metil- 3- (6-morfolin-4 - il -pirimidin-4 - il)-ureido]- fenil}- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-(4 - metil - 3- {3 -metil- 3- [6-(2-morfolin-4 - il -etilamino) -pirimidin-4 - il]-ureido) -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-(4 - metil - 3- {3 -metil- 3- [6-((3 -metil- amino-carbonil -fenil)-amino) -pirimidin-4 - il]-ureido) -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida;
- 5 N-{3-[3-(6-Ciclopropilamino -pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido]-4 - metil -fenil}- 3- trifluorometil - benzamida;
- N-(4 - metil - 3- {3 -metil- 3- [6-((4 - amino-carbonil -fenil)-amino) -pirimidin-4 - il]-ureido)- fenil}- 3- trifluorometil - benzamida;
- N-(3-{3-[6-(4 - Acetilamino -fenilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- metil -ureido}- 4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida;
- 10 N-[4 - metil - 3- (3 -metil- 3- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) - fenilamino] -pirimidin-4 - il)-ureido) -fenil]- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-(4 - metil - 3- {3 -metil- 3- [6-(3- morfolin-4 - ilmetil -fenilamino) -pirimidin-4 - il]-ureido) -fenil}- 3- trifluorometil - benzamida;
- N-[4 - metil - 3- (3- metil - 3- {6-[3-(morfolino-4 - sulfonil) -fenilamino] -pirimidin-4 - il)-ureido) -fenil]- 3- trifluorometil - benzamida;
- 15 N-{3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- ciclopentil-ureido]-4 - metilfenil}- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-{3-[3-(6- Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (tetrahidro-furan-2-ilmetil) -ureido]-4 - metil -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida;
- N- {3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (2-pirrolidin- 1- il-etil)-ureido]-4 - metil -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida;
- N- {3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (5 -metil- pirazin-2-ilmetil) -ureido]-4 - metil -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-{3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (2-metoxi- 1- metil -etil)-ureido]-4 - metil -fenil}- 3- trifluorometilbenzamida;
- 20 N-{3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- piridin-2-ilmetil-ureido]-4 - metil -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-{3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (2-piridin-2-il-etil)-ureido]-4 - metil -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-{3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- morfolin-4 - il-ureido]-4 - metil -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-(3-{3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- [2-(1 -metil- pirrolidin-2-il)-etil]-ureido}-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometilbenzamida;
- N-(3-{3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- [2-(4 - sulfamoil -fenil)-etil]-ureido}-4 - metil -fenil)- 3- trifluorometil- benzamida;
- 25 N-{3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- (3-morfolin-4 - il-propil)-ureido]-4 - metil -fenil}- 3- trifluorometil- benzamida;
- N-(3-{3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- [2-(2-fluoro -fenil)-etil]-ureido}-4 - metilfenil)- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-{3-[3-[6-(2,6-Dimetil-piridin- 3- ilamino) -pirimidin-4 - il]- 3- (2-morfolin-4 - iletil)- ureido]-4 - metil -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida;
- 30 N-{3-[3-[6-(4,6-Dimetil-piridin- 3- ilamino) -pirimidin- 4 - il]- 3- (2-morfolin-4 - il-etil)-ureido]-4 - metil -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-{3-[3-(6-Amino-5 -metil- pirimidin-4 - il)- 3- (2-morfolin-4 - il-etil)-ureido]-4 - metil -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-{3-[3-(6- Amino-2 -metil- pirimidin-4 - il)- 3- (2-morfolin-4 - il-etil)-ureido]-4 - metil -fenil}- 3- trifluorometil - benzamida;
- 35 N-[4 - metil - 3- (3 -metil- 3- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenil-amino] -pirimidin-4 - il)-ureido) -fenil]- 3- trifluorometil- benzamida;
- N-(4 - metil - 3- [3-(6-metilamino -pirimidin-4 - il)-ureido] -fenil)- 3- trifluorometil -benzamida;

- N-{4 - metil - 3- [3-(6 -fenilamino -pirimidin-4 - il)-ureido] -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-[4 - metil - 3- (3-{6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-ureido) -fenil]- 3- trifluorometilbenzamida;
- 5 N-[4 - metil - 3- (3-{6-[3-(4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-ureido) -fenil]- 3- trifluorometilbenzamida;
- N-[3-(3-{6-[4 - (2-Dietilamino-etoxi) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-ureido)-4 - metil -fenil]- 3- trifluorometilbenzamida;
- N-[3-(3-{6-[4 - (3-Dimetilamino-propoxi) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-ureido)-4 - metilfenil]- 3- trifluorometilbenzamida;
- N-[3-(3-{6-[3-(2-Dimetilamino-etoxi) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-ureido)-4 - metilfenil]- 3- trifluorometilbenzamida;
- N-[4 - metil - 3- (3-{6-[4 - (2-morfolin-4 - il-etoxi) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-ureido) -fenil]- 3- trifluorometilbenzamida;
- 10 N-[4 - metil - 3- (3-{6-[3-(2-morfolin-4 - il-etoxi) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-ureido) -fenil]- 3- trifluorometilbenzamida;
- N-{4 - metil - 3- [3 -metil- 3- (6 -fenilamino -pirimidin-4 - il)-ureido] -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-[3-(3-{6-[3-(2-Dimetilamino-etoxi) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}- 3- metil -ureido)-4 - metil -fenil]- 3- trifluorometilbenzamida;
- 15 N-[3-(3-{6-[4 - (2-Dietilamino-etoxi) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}- 3- metil -ureido)-4 - metil -fenil]- 3- trifluorometilbenzamida;
- N-{4 - metil - 3- [3 -metil- 3- (6-{4 - [2-(4 - metil -piperazin- 1- il)-etoxi] -fenilamino} -pirimidin-4 - il)-ureido] -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-{4 - metil - 3- [3 -metil- 3- (6-{3-[2-(4 - metil -piperazin- 1- il)-etoxi] -fenilamino} -pirimidin-4 - il)-ureido] -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida;
- 20 N-[4 - metil - 3- (3 -metil- 3- {6-[4 - (4 - metil -piperazina- 1- carbonil) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-ureido) -fenil]- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-[4 - metil - 3- (3 -metil- 3- {6-[3-(4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-ureido) -fenil]- 3- trifluorometilbenzamida;
- N-{4 - metil - 3- [3-[2-(4 - metil -piperazin- 1- il)-etil]- 3- (6 -fenilamino -pirimidin-4 - il)-ureido] -fenil}- 3- trifluorometilbenzamida;
- 25 N-{4 - metil - 3- [3-(6 -fenilamino -pirimidin-4 - il)- 3- (2-piridin-2-il-etil)-ureido] -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-{4 - metil - 3- [3-{6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino]-pirimidin-4 - il}- 3- (2-piridin-2-il-etil)-ureido] -fenil}- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-[3-(3-Etil- 3- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-ureido)-4 - metilfenil]- 3- trifluorometilbenzamida;
- 30 N-[4 - metil - 3- (3-{6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino]-pirimidin-4 - il}- 3- tiophen-2-ilmetil-ureido) -fenil]- 3- trifluorometil -benzamida;
- N-{4 - metil - 3- [3 -metil- 3- (6 -fenilamino -pirimidin-4 - il)-ureido] -fenil}-4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) - 3- trifluorometil - benzamida;
- 35 3-(5-Amino-2-metoxi -fenil)- 1- metil - 1- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilamino] -pirimidin-4 - il}-urea;
- N-[4 - Metoxi- 3- (3 -metil- 3- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenilo amino] -pirimidin-4 - il}-ureido) -fenil]- 3- trifluorometil - benzamida;
- N-[4 - Metoxi- 3- (3 -metil- 3- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenil-amino] -pirimidin-4 - il}-ureido) -fenil]-4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) - 3- trifluoro -metil- benzamida;

N-{3-[3-(6-Amino -pirimidin-4 - il)- 3- metil -ureido]-5-metoxi -fenil}-4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) - 3- trifluorometil-benzamida;

N-{3-Metoxi-5-[3 -metil- 3- (6 -fenilamino -pirimidin-4 - il)-ureido] -fenil}-4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) - 3-trifluorometil -benzamida;

5 N-[3-Metoxi-5-(3 -metil- 3- {6-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- il) -fenil-amino] -pirimidin-4 - il)-ureido) -fenil]-4 - metil - 3-trifluorometil -benzamida; y

N-[3-[3-(6-Acetilaminopirimidin-4 - il)- 3- metilureido]-4 - metilfenil]-4 - (4 - metilpiperazin- 1- ilmetil) - 3-trifluorometilbenzamida; y

10 metilo éster de ácido [6-(1 -metil- 3- {2 -metil- 5-[4 - (4 - metil -piperazin- 1- ilmetil) - 3- trifluorometil-benzoilamino] -fenil}-ureido) -pirimidin- 4 - il]-carbámico.

11. Un compuesto de cualquier reivindicación precedente para uso como un farmacéutico.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de cáncer.

13. Una combinación del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 con uno o más compuestos citoestáticos o citotóxicos.

15 14. La combinación de la reivindicación 13, en donde la combinación comprende (N-{5-[4 - (4 - metil -piperazino-metil) -benzoilamido]- 2-metilfenil}-4 - (3-piridil)-2 -pirimidina-amina.

15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.