

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 758**

51 Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/02 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/02 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/02 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2005 E 05822296 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 1840122**

54 Título: **Compuestos de aminopirimidina y sus sales, proceso de preparación y su uso farmacéutico**

30 Prioridad:

31.12.2004 CN 200410103077

30.09.2005 CN 200510107402

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

07.01.2014

73 Titular/es:

SUN, PIAOYANG (100.0%)
145 Renmin Eastern Road Xinpu District
Lianyungang, Jiangsu 222002, CN

72 Inventor/es:

LV, AIFENG;
YANG, BAOHAI;
HU, CHUNYONG y
SUN, PIAOYANG

74 Agente/Representante:

URÍZAR BARANDIARAN, Miguel Ángel

ES 2 436 758 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

ÁMBITO DE LA INVENCION

5 **[0001]** La presente invención hace referencia a compuestos de aminopirimidina de fórmula general (I) y sus sales, un método para la preparación de los mismos y sus usos en la preparación de un fármaco para tratar enfermedades celulares proliferativas (p. ej., cánceres) o independientemente o en combinación con otros compuestos farmacéuticos.

10 ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

15 **[0002]** Más del 95% de los pacientes que sufren leucemia mieloide crónica se encontró que tienen traslocación cromosómica que da lugar a la formación de proteína de fusión BCR-ABL y por ello la actividad de elevada expresión de ABL tirosinaquinasa. En consecuencia, la leucemia mieloide crónica se ha convertido en el objetivo terapéutico del Imatinib. Como la célula K562 de la leucemia mieloide crónica humana expresa la proteína Bcr-Abl, es el modelo celular convencional para estudiar fármacos dirigidos a la BCR-ABL.

20 **[0003]** En la técnica actual, por ejemplo, se ha usado un interferón recombinante α -2a para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Este fármaco presenta un amplio espectro de función antiviral, antitumoral y regulación inmune. El interferón se une con los receptores de la superficie celular, y por ello induce la generación de una diversidad de proteínas antiviral en las células para inhibir el crecimiento de virus en ellas y también refuerza las funciones inmunes, tales como incrementar la capacidad de fagocitosis de los macrófagos y la toxicidad celular de los linfocitos hacia las células destino, y refuerza la función de las células asesinas naturales.

25 **[0004]** Los derivados de la 2-pirimidinamina, tales como el Imatinib, también han sido descritos para usar en el tratamiento de cánceres (EP 0 564 409) o como inhibidores de la proteína quinasa para usar en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas (WO 98/11095).

30 **[0005]** Recientemente, se ha utilizado Gleevec, concretamente Imatinib, como el tratamiento de primera elección para la leucemia granulocítica crónica. Sin embargo, se encontró resistencia al fármaco en algunos pacientes después de la administración. Como se comunicó en algunos nuevos estudios, la segunda generación de Gleevec puede superar la resistencia a Gleevec en los pacientes. Gleevec se une con la BCR-ABL y por consiguiente inhibe la actividad de la BCR-ABL. BCR-ABL es una enzima que favorece el crecimiento de los leucocitos. En la mayoría de los casos, la mutación de la BCR-ABL produce resistencia al fármaco, que cambia la forma de la enzima y por ello no permite que los fármacos se unan a ella. Neil P. Shah y colaboradores aislaron un mutante de imatinib, concretamente BMS-354825, que presenta menor selectividad para la enzima BCR-ABL. Los experimentos se realizaron usando el modelo de ratón con leucemia y el cultivo de células de paciente leucémico, y los resultados muestran que BMS-354825 es más efectivo que el Imatinib. Además, BMS-354825 puede vencer la mayoría de la resistencia al Imatinib sin presentar toxicidad significativa. (Alrededor del 15-20% de la resistencia al Imatinib está originada por otro tipo de mutación, y este nuevo fármaco es ineficaz en estos casos). Actualmente, BMS-354825 ha entrado en el ensayo clínico fase I (Overriding Imatinib Resistance with a Novel ABL Kinase Inhibitor, Neil P. Shah, y col.).

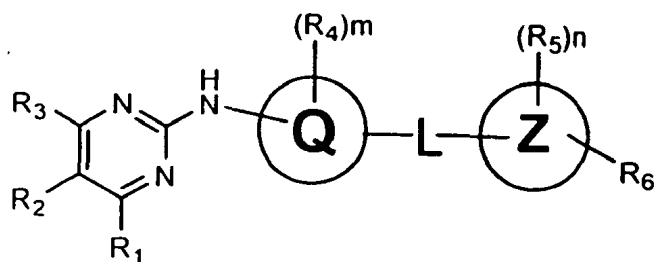
40 **[0006]** Antes del descubrimiento de Imatinib, IFN- α , arabinósido de citosina y telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) se usaron independientemente o en combinación para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia (Ph) positiva. Aún cuando estos fármacos han sido ampliamente usados, aún hay muchos efectos poco satisfactorios en su empleo.

45 RESUMEN DE LA INVENCION

50 **[0007]** El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos de aminopirimidina de fórmula general (I) y sus sales, así como el método para la preparación de los mismos, y facilitar su uso para tratar enfermedades celulares proliferativas (p. ej., cánceres) o independientemente o en combinación con otros compuestos farmacéuticos.

[0008] El objeto de la presente invención se define en la presente memoria mediante las reivindicaciones 1 a 23.

[0009] El objetivo de la presente invención se consigue mediante las soluciones técnicas descritas a continuación. En la presente memoria se declara un compuesto de aminopirimidina de fórmula general (I) o la sal del mismo:



(I)

en el que

15 R_1 es seleccionado de arilo, heteroarilo, o heterociclo sustituido o sin sustituir, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno, alquilo, amino, alcoxi o cicloalquilo C_{1-4} lineal o ramificado;

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, hidroxí, alcoxi, haloalcoxi; o alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno, alquilo, amino, alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado o nitro; o R_2 y R_3 forman anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 7 eslabones, sustituido o sin sustituir

20 junto con los átomos de carbono unidos al mismo, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, hidroxí, alcoxi, haloalcoxi; R_4 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano; o alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo sustituido o sin sustituir, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno, amino o hidroxí; R_5 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxí, alcoxi, metilendioxi, haloalcoxi, amino; o alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno, amino o hidroxí; R_6 es seleccionado de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, o alquilo heterocíclico sustituido o sin sustituir, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno, amino o alquilo C_{1-4} ;

$m = 0, 1, 2$ o 3 ;

30 $n = 0, 1, 2$ o 3 ;

Q es seleccionado de arilo, heteroarilo o heterociclo;

Z es seleccionado de arilo, heteroarilo o heterociclo;

L es seleccionado de:

- 35
- (1) $-NR_7CO-$,
 - (2) $-CONR_8-$,
 - (3) $-NR_9SO_2-$,
 - (4) $-SO_2NR_{10}-$,

$n = 0, 1, 2$ o 3 ;

40 Q es seleccionado de arilo, heteroarilo o heterociclo;

Z es seleccionado de arilo, heteroarilo o heterociclo;

L es seleccionado de:

- 45
- (1) $-NR_7CO-$,
 - (2) $-CONR_8-$,
 - (3) $-NR_9SO_2-$,
 - (4) $-SO_2NR_{10}-$,
 - (5) $NR_{11}COO-$,
 - (6) $-NR_{12}CONR_{13}-$, y
 - 50 (8) $-OCONR_{14}-$;

en el que $R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ y R_{14} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno, amino o hidroxilo.

55 **[0010]** El objetivo de la presente descripción se consigue además por las siguientes soluciones técnicas, en las que el compuesto mencionado anteriormente de fórmula general (I) o la sal del mismo se caracteriza en que R_1 es seleccionado de heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo de 6 eslabones preferiblemente sustituido o sin

sustituir, y más preferiblemente ciclopíridinil sustituido o sin sustituir, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado.

[0011] El objetivo de la presente descripción se consigue además por las siguientes soluciones técnicas, en las que el compuesto mencionado anteriormente de fórmula general (I) o la sal del mismo se caracteriza en que R₂ y R₃ son seleccionados de hidrógeno, halógeno, amino, alquilamino, ciano, nitro; o alquilo, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno; preferiblemente hidrógeno o halógeno, en el que halógeno se refiere a átomo de flúor, cloro, bromo y yodo.

[0012] También se describen en la presente memoria las siguientes soluciones técnicas, en las que el compuesto mencionado anteriormente de fórmula general (I) o la sal del mismo se caracteriza en que R₄ es seleccionado de alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino sustituido o sin sustituir, preferiblemente alquilo sustituido o sin sustituir, y más preferiblemente alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno o amino.

[0013] También se describen en la presente memoria las siguientes soluciones técnicas, en las que el compuesto mencionado anteriormente de fórmula general (I) o la sal del mismo se caracteriza en que R₅ es seleccionado de hidrógeno, halógeno, nitro, o alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino sustituido o sin sustituir; preferiblemente hidrógeno, halógeno, o alquilo, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno o hidroxilo.

[0014] También se describen en la presente memoria las siguientes soluciones técnicas, en las que el compuesto mencionado anteriormente de fórmula general (I) o la sal del mismo se caracteriza en que R₆ es seleccionado de heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, o alquilo heterocíclico, los grupos anteriores pueden ser sustituidos o sin sustituir; preferiblemente heteroarilo, alquilo heterocíclico sustituido o sin sustituir, en el que el sustituyente es preferiblemente alquilo C₁₋₄.

[0015] También se describen en la presente memoria las siguientes soluciones técnicas, en las que el compuesto mencionado anteriormente de fórmula general (I) o la sal se caracteriza en que m y n se seleccionan independientemente de 0, 1, 2 o 3.

[0016] También se describen en la presente memoria las siguientes soluciones técnicas, en las que el compuesto mencionado anteriormente de fórmula general (I) o la sal del mismo se caracteriza en que Q es seleccionado de arilo, heteroarilo, o heterociclo, preferiblemente arilo o heteroarilo; y Z es seleccionado de arilo, heteroarilo, o heterociclo, preferiblemente arilo o heteroarilo.

[0017] También se describen en la presente memoria las siguientes soluciones técnicas, en las que el compuesto mencionado anteriormente de fórmula general (I) o la sal del mismo se caracteriza en que L es seleccionado de (1)-NR₇CO-, (2)-CONR₈-, (3)-NR₉SO₂-, (4)-SO₂NR₁₀-, o (5)-NR₁₁COO-, preferiblemente (1)-NR₇CO- o (2)-CONR₈-; en el que R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente de alquilo o hidrógeno, preferiblemente hidrógeno.

[0018] También se describen en la presente memoria las siguientes soluciones técnicas, en las que el compuesto mencionado anteriormente de fórmula general (I) o la sal del mismo se caracteriza en que puede existir en forma enantiómera aislada de (R), (S), (RS) o (SS), o en forma enriquecida en enantiómero.

[0019] También se describen en la presente memoria las siguientes soluciones técnicas, en las que el compuesto mencionado anteriormente de fórmula general (I) o la sal del mismo se caracteriza en que dicho compuesto puede formar una sal con una cantidad de ácido (p. ej., cantidad equivalente), el ácido utilizado en la presente descripción es seleccionado de ácido orgánico (p. ej., ácido acético, ácido tricloroacético, ácido propanoico, ácido butanoico, ácido aspártico, ácido para-toluenosulfónico, ácido maleico, ácido láctico) o ácido inorgánico (p. ej., ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico), y se prefieren ácido clorhídrico y ácido metanosulfónico.

[0020] También se describen en la presente memoria las siguientes soluciones técnicas, en las que el compuesto mencionado anteriormente de fórmula general (I) o la sal del mismo se caracteriza en que dicho compuesto puede formar una sal con una cantidad de una base (p. ej., cantidad equivalente), y la sal formada incluye sales de metales alcalinos (p. ej., litio, sodio, potasio, etc.), metales alcalinotérreos (p. ej., magnesio, calcio, etc.) o amonio cuaternario (p. ej., NY₄, en el que Y es alquilo C₁₋₄).

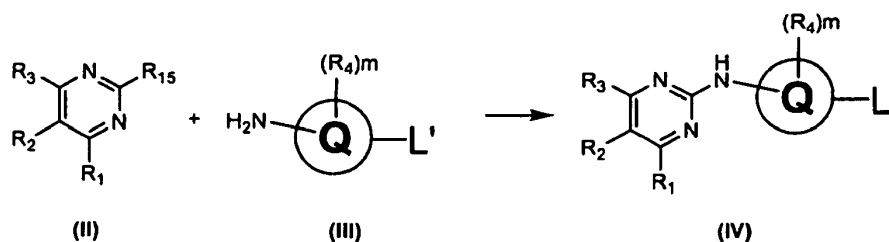
[0021] También se describen en la presente memoria las siguientes soluciones técnicas, en las que el compuesto mencionado anteriormente de fórmula general (I) o la sal del mismo se caracteriza en que dicho compuesto incluye:

- 4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}benzamida;
- 4-[(4-etilpiperacín-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}benzamida;
- 4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}-3-fluorobenzamida;
- 4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}-3-clorobenzamida;
- 4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}-3-(trifluorometil)benzamida;
- 6-metil-N-{3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil}-5-[4-(pirid-3-il)-2-(pirimidil)amino]nicotina;
- 6-metil-N-{4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-5-[4-(pirid-3-il)-2-(pirimidil)amino]nicotina;

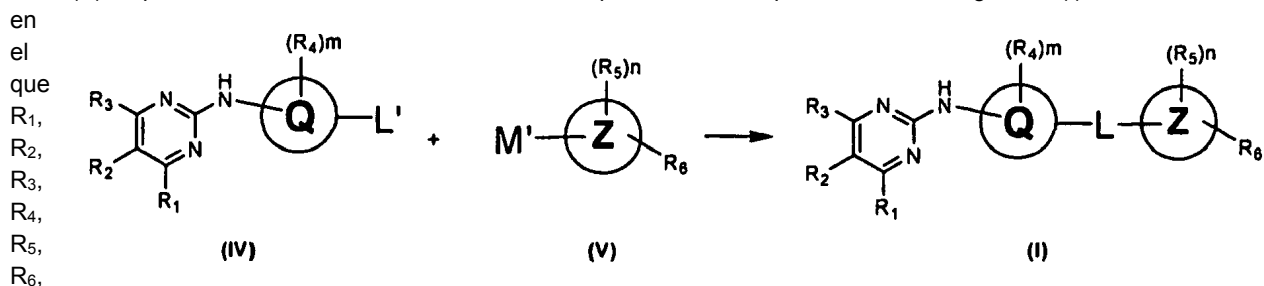
4-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]-N-[5-metil-4-[(4-(pirid-3-il)-2-(pirimidil)amino)pirid-2-il]-3-(trifluorometil)benzamida;
 5-metil-N-[4-(4-metilpiperacina-1-il)metil-3-(trifluorometil)fenil]-4-[4-(pirid-3-il)-2-(pirimidil)amino]piridincaboxamida;
 5-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-4-[4-(pirid-3-il)-2-(pirimidil)amino]piridincaboxamida.

[0022] También se describen en la presente memoria las siguientes soluciones técnicas. La presente descripción proporciona un método para la preparación del compuesto de fórmula general (I) o la sal del mismo, que se caracteriza en que dicho método incluye los siguientes pasos:

(A) Un compuesto de fórmula general (II) reacciona con un compuesto de fórmula general (III) en condiciones básicas para dar un compuesto de fórmula general (IV):



(B) Reacción de condensación entre el compuesto de fórmula general (IV) y un compuesto de fórmula general (V) en presencia de un reactivo de condensación para dar un compuesto de fórmula general (I),



Q, L, m, n están definidos como anteriormente; L', M' representan grupos que permiten que la reacción de condensación se produzca entre ellos, que incluyen grupo amino, carboxilo, anhídrido ácido, grupo éster, grupo carboxihaluro, etc., preferiblemente grupo amino, carboxilo o carboxihaluro; y grupos orgánicos, tales como grupo nitro y éster, que se pueden convertir en grupo amino, carboxilo o carboxihaluro por métodos convencionales. R₁₅ representa grupos fácilmente eliminables, que son seleccionados de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo, yodo) o metilsulfonilo, etilsulfonilo, o p-toluenosulfonilo, etc.

[0023] También se describen en la presente memoria las siguientes soluciones técnicas. La presente descripción proporciona un método para la preparación del compuesto de fórmula general (I) o la sal del mismo, que se caracteriza en que dicho método incluye los siguientes pasos:

(A) en la preparación del compuesto de fórmula general (IV), la base usada en la presente descripción es seleccionada de base orgánica (p. ej., *n*-butillitio, metóxido sódico, etóxido sódico, *tert*-butóxido potásico); o base inorgánica (p. ej., sodio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, amida de sodio, hidruro sódico), y se prefiere hidruro sódico.

(B) en la preparación del compuesto de fórmula general (I), en el caso de reacción de condensación producida entre un carboxilo y un grupo amino, el reactivo de condensación es seleccionado de N,N-diciclohexilcarbodiimida, N,N-diisopropilcarbodiimida, N,N-dietilcarbodiimida (DEC), mezcla de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo, o mezcla de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo, etc., y se prefiere N,N-diciclohexilcarbodiimida; en el caso de reacción de condensación producida entre un grupo carboxihaluro y un grupo amino, el reactivo de condensación es seleccionado de base inorgánica (p. ej., carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato cálcico) o base orgánica (p. ej., trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, tripropilamina, tributilamina), y en el que se prefieren piridina y trietilamina.

[0024] También se describen en la presente memoria las siguientes soluciones técnicas. La presente descripción contempla la utilización de dicho compuesto o la sal del mismo para tratar enfermedades celulares proliferativas (p. ej., cánceres) o independientemente o en combinación con otros compuestos farmacéuticos.

[0025] En la presente descripción, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado lineal o ramificado, preferiblemente alquilo alifático saturado lineal o ramificado C₁₋₁₀, tal como metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc.; el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado monocíclico, preferiblemente cicloalquilo C₃₋₁₀, tal como ciclopropilo, metil-

5 ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, etil-ciclopentilo, ciclohexilo, etc.; para los términos "aralquilo C_{1-C₆}" y "heteroaralquilo C_{1-C₆}", el término "C_{1-C₆}" se refiere al número de átomos de carbono en la fracción alquilo.

[0026] En la presente descripción, el término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo C₂₋₁₀ no aromático, lineal o ramificado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como etenilo, propenilo, butenilo, ciclohexenilo, etc. Para el término "alquenilo C₂₋₆", el término "C_{2-C₆}" significa que el número de átomos de carbono del alquenilo es 2 a 6.

[0027] En la presente descripción, el término "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo C₂₋₁₀ cíclico, lineal o ramificado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como etinilo, propinilo, butinilo, 3-metilbutinilo, etc. Para el término "alquinilo C₂₋₆", el término "C_{2-C₆}" significa que el número de átomos de carbono del alquinilo es 2 a 6.

[0028] En la presente descripción, el término "alcoxi" se refiere a un alquilo C₁₋₁₀ cíclico o no cíclico con átomo de oxígeno en el mismo.

[0029] En la presente descripción, el término "arilo" se refiere a cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable, en el que cada anillo comprende hasta 7 átomos de carbono y al menos uno es anillo aromático, tal como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, bifenilo, etc. Si el grupo arilo es un anillo bicíclico y uno de estos anillos no es aromático, las reacciones se pueden realizar con acoplamiento a través del anillo aromático.

[0030] En la presente descripción, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

[0031] En la presente descripción, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico estable, en el que cada anillo comprende hasta 7 átomos de carbono y al menos uno es anillo aromático conteniendo 1 a 4 heteroátomo(s), y dicho heteroátomo es seleccionado de O, N y S. Acorde con esta definición, "heteroarilo" incluye, pero no está limitado a, furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, etc. Como el heteroarilo contiene átomos de N, "heteroarilo" contiene también su derivado N-óxido. Si el heteroarilo es un anillo bicíclico y uno de estos anillos no es aromático o no contiene heteroátomos, las reacciones se pueden realizar con acoplamiento a través del anillo aromático o a través del anillo que contiene el heteroátomo, respectivamente.

[0032] En la presente descripción, el término "heterociclo" se refiere a un anillo monocíclico que tiene 4 a 8 átomos, un anillo bicíclico que tiene 7 a 12 átomos, o un anillo tricíclico que tiene 1 a 16 átomos, en el que el anillo o anillos está compuesto de átomos de carbono y uno o más heteroátomos, y puede ser saturado o insaturado, en el que el heteroátomo es seleccionado de N, O y S, y N y S pueden ser oxidados si N y S son los heteroátomos; N puede ser amoniocuaternizado si N es el heteroátomo. Las reacciones se pueden realizar con acoplamiento a través de heteroátomos o átomos de carbono, siempre que la estructura así obtenida sea estable. Cuando están presentes sustituyentes en el anillo heterocíclico, los sustituyentes pueden ser acoplados a cualesquiera átomos en el anillo.

Ejemplos de los sustituyentes incluyen benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, carbazolilo, carbolinilo, furanilo, imidazolilo, dihidroindolilo, indolilo, indolazínilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, naftilpiridilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, hexahidroazapínilo, piperazinilo, piperidinilo, , pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisotiazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridilo, dihidropirimidilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazaciclobutilo, metilendioxibenzoilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiazínilo, dioxitiazínilo, dioxitiazolilo, isodioxitiazolilo, etc.; "heterociclo" también incluye los siguientes compuestos bicíclicos, tales como imidazo[4,5-b]piridilo, dihidroimidazo[4,5-b]piridilo, pirazolin[4,3-c]piridilo, dihidropirazolin[4,3-c]piridilo, tetrahidropirazolin[4,3-c]piridilo, pirrol[1,2-a]piperazinilo, dihidropirrol[1,2-a]piperazinilo, tetrahidropirrol[1,2-a]piperazinilo, cinolilo, purinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, imidazo[1,2-a]pirimidilo, 2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, benzazapínilo dihidrobenzazapínilo (dihidroazinilo), benzodiazapínilo, dihidrobenzodiazapínilo, tetrahidrobenzodiazapínilo, etc.; "heterociclo" también incluye los siguientes compuestos de tres anillos, tales como fenotiazínilo, carbazolilo, β-carbazolilo, fenazinilo, etc..

[0033] También, los anteriormente mencionados alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden ser sustituidos por, pero no está limitado a, los siguientes grupos, tales como hidroxilo, alquilo, haloalquilo, halógeno, ciano, nitro, carboxilo, éster, amino, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, etc.

5 [0034] Los compuestos y sus sales acordes a la presente descripción pueden ser administrados oralmente, transdérmicamente, parenteralmente (p. ej., por vía de inyección, inhalación, pulverización, sublingual, recto, vagina). "Administración por inyección" incluye inyección intravenosa, inyección articular, inyección intramuscular, inyección subcutánea, inyección parenteral así como infusión. La administración transdérmica incluye administración local o cruzada. La administración oral se prepara por métodos conocidos a una persona versada en la técnica, dichas de estas formulaciones pueden contener uno o más adyuvantes, tales como diluyentes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes.

10 [0035] Las tabletas contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Ejemplos de estos excipientes incluyen: diluyentes inertes (tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio), agentes granulantes o agentes desintegrantes (tales como almidón de maíz, ácido algínico) y ligantes (tales como estearato magnésico, ácido esteárico, talco). Las tabletas pueden ser no recubiertas o recubiertas por técnicas conocidas para retardar la desintegración y que la adsorción tenga lugar en el tracto gastrointestinal y por ello prolongar el tiempo de efectividad de los fármacos a administrar. Por ejemplo, se pueden emplear monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Estos compuestos también pueden ser
15 preparados en forma sólida de liberación rápida.

[0036] Las cápsulas duras contienen el ingrediente activo mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato de calcio o caolín mientras que las cápsulas blandas contienen el ingrediente activo mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de parafina o aceite de oliva.

20 [0037] Las suspensiones acuosas contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de estos excipientes incluyen agentes de suspensión (tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto, goma acacia), agentes dispersantes o humectantes (que incluyen fosfátidos que se encuentran en la naturaleza, tales como lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácido graso, tales como estearato de polioxietileno, o productos de condensación (tales como heptadecaetilenoxacetanol) del óxido de etileno con alcoholes grasos de cadena larga o productos de condensación (tales como monooleato de polioxietilensorbitol) del óxido de etileno con algunos ésteres derivados de ácidos grasos y hexitol o productos de condensación (tales como monooleato de polietilensorbitan) del óxido de etileno con algunos ésteres derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más agentes conservantes (tales como etil p-hidroxibenzoato, o propil p-hidroxibenzoato); uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes, y
25 uno o más agentes edulcorantes (tales como sacarosa o sacarina).

[0038] Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa se preparan mezclando agua, ingrediente activo y agentes dispersantes o humectantes, agentes de suspensión y uno o más agentes conservantes. Otros excipientes, tales como agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y agentes colorantes, también pueden estar presentes.

35 [0039] Los compuestos de fórmula general (I) de la presente descripción y sus sales también se pueden usar para preparar formulaciones líquidas no acuosas. Agentes de suspensión oleosos permiten los ingredientes activos suspendidos en aceites vegetales (tales como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo) o aceites minerales (tales como parafina líquida). Agentes de suspensión oleosos pueden contener agente espesante (tales como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico), y se pueden añadir agente edulcorante y agente aromatizante para mejorar el sabor de las formulaciones; también se pueden añadir antioxidantes (tales como ácido ascórbico) para mejorar la estabilidad de las formulaciones.

40 [0040] Los compuestos de fórmula general (I) de la presente descripción y sus sales se pueden usar para preparar emulsiones aceite agua. La fase aceite es seleccionada de aceites vegetales (tales como aceite de oliva, aceite de cacahuete) o aceites minerales (tales como parafina líquida) o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes son seleccionados de gomas que se encuentran en la naturaleza (tales como goma tragacanto o goma acacia) o fosfátidos que se encuentran en la naturaleza (tales como soja, lecitina) o algunos ésteres (tales como monooleato de sorbitan) derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol o productos de condensación (tales como monooleato de polioxietilensorbitan) de dichos ésteres con óxido de etileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y agentes aromatizantes.

45 [0041] Agentes edulcorantes en jarabes y elixires son seleccionados de glicerina, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones también pueden contener emoliente, agentes conservantes y agentes aromatizantes y agentes colorantes.

50 [0042] Los compuestos de fórmula general (I) de la presente descripción y sus sales se pueden usar para preparar supositorios para administración rectal o vaginal. Estos supositorios se preparan mezclando el ingrediente activo con excipientes no tóxicos adecuados, que existen como sólido a temperaturas normales pero que se funden a líquido en un ambiente rectal o vaginal y por ello liberan el fármaco, tales como manteca de cacao y polietilenglicoles.
55

5 **[0043]** Los compuestos de fórmula general (I) de la presente descripción y sus sales también pueden ser administrados transdérmicamente usando métodos conocidos a los versados en la técnica. Por ejemplo, mezclando una solución o suspensión de un compuesto de fórmula (I) con agentes promotores de la penetración y otros aditivos conocidos a los versados en la técnica en un disolvente volátil, y después de esterilización, obtener la formulación en una cantidad de dosificación especificada siguiendo procedimientos conocidos. Además, después de tratar con los agentes emulsionantes y agua, una solución o suspensión de un compuesto de fórmula (I) puede ser formulado en una loción o pomada.

10 **[0044]** Los disolventes utilizados en los sistemas de administración transdérmica son conocidos a los versados en la técnica, que incluyen alcoholes inferiores (tales como etanol o alcohol isopropílico), cetonas inferiores (tales como acetona), carboxilatos inferiores (tales como acetato de etilo), éteres polares (tales como tetrahidrofurano), hidrocarburos inferiores (tales como n-hexano, ciclohexano o benceno) o hidrocarburos halogenados (tales como diclorometano, cloroformo, triclorotrifluoroetano); y los disolventes usados en la presente descripción también incluyen uno de los disolventes seleccionados de alcoholes inferiores, cetonas inferiores, carboxilatos inferiores, éteres polares, hidrocarburos inferiores, hidrocarburos halogenados inferiores, o mezclas de los mismos.

15 **[0045]** Los agentes promotores de la penetración usados en sistemas de administración transdérmica son conocidos a los versados en la técnica, que incluyen alcoholes mono o polihidroxilados (tales como etanol, propilenglicol o bencil alcohol), alcoholes grasos C₈-C₁₈ saturados o insaturados (tales como lauril alcohol o alcohol cetílico), ácidos grasos C₈-C₁₈ saturados o insaturados (tales como ácido esteárico), ésteres saturados o insaturados con hasta 24 átomos de carbono (tales como los formados a partir del ácido acético, ácido caprónico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, o ácido palmítico con metanol, etanol, propanol, butanol, iso-butanol, sec-butanol, o monoglicerina) o diésteres formados a partir de ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados (tales como adipato de diisopropilo, adipato de diisobutilo, sebacato de diisopropilo, maleato de diisopropilo); agentes promotores de la penetración pueden incluir también derivados de fosfátidos (tales como lecitina o cefalina), terpenos, aminas, cetonas, urea y derivados de los mismos, y éteres (tales como isosorbato dimetiléter y dietilenglicol monoetiléter); Agentes promotores de la penetración adecuados pueden incluir también una de las sustancias seleccionadas de alcoholes mono o polihidroxilados, alcoholes grasos C₈-C₁₈ saturados o insaturados, ácidos grasos C₈-C₁₈ saturados o insaturados, ésteres saturados o insaturados con hasta 24 átomos de carbono, diésteres de ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, derivados de fosfátidos, terpenos, aminas, cetonas, urea y los derivados de los mismos, y éteres, o las mezclas de los mismos.

25 **[0046]** Ligantes usados en sistemas de administración transdérmica son conocidos a los versados en la técnica, que incluyen poliacrilatos, siliconas, poliuretanos, polímeros en bloque, copolímeros estireno butadieno, gomas naturales o sintéticas; celulosa, derivados del polietileno, y silicatos también se pueden usar como componentes de la matriz. Además, se pueden añadir aditivos, tales como resinas o aceites viscosos para incrementar la viscosidad de la matriz.

30 **[0047]** Para los compuestos de fórmula general (I) de la presente descripción y sus sales, la dosificación diaria para administración oral es preferiblemente 0,01 a 200 mg/kg; la dosificación diaria para administración por inyección (tal como intravenosa, intramuscular, subcutánea e inyección o infusión parenterales) es preferiblemente 0,01 a 200 mg/kg; la dosificación diaria rectal o vaginal es preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg; la dosificación diaria de administración local es preferiblemente 0,1 a 200 mg, que se administra de una a cuatro veces al día; la dosificación diaria para administración transdérmica es preferiblemente 0,01 a 200 mg/kg; la dosificación de inhalación diaria es preferiblemente 0,01 a 10 mg/kg, en la que "mg" se refiere al peso del ingrediente activo presente en la composición farmacéutica, y "kg" se refiere al peso corporal total del paciente.

35 **[0048]** Se aprecia por los versados en la técnica que la dosificación del fármaco depende de una diversidad de factores, que incluyen, pero no están limitados a, los siguientes factores: la actividad del compuesto específico empleado, la edad del paciente, el peso corporal del paciente, estado de salud de paciente, sexo del paciente, dieta del paciente, hora de administración, vía de administración, tasa de excreción, combinaciones de fármacos, etc.; y también la mejor forma de tratamiento tales como el modo de tratamiento y la dosificación diaria de los compuestos de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser determinadas por los versados en la técnica usando régimen de tratamiento convencional.

40 **[0049]** En un aspecto, la presente descripción contempla la utilización de los compuestos de la presente descripción y sus sales para tratar enfermedades celulares proliferativas (p. ej., cánceres) o independientemente o en combinación con otros compuestos farmacéuticos. Agentes antitumorales que pueden ser utilizados en combinación con los compuestos de la presente descripción y las sales de los mismos incluyen polinucleótidos, polipéptidos, fármacos biomiméticos, alcaloides, agentes alquilantes, antibióticos antitumorales, antimetabolitos, hormonas, compuestos de platino, anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos antitumorales, toxinas, y/o radionúclidos, modificadores de la respuesta biológica (p. ej., interferones), agentes de inmunoterapia, factores de crecimiento hematopoyéticos, reactivos para terapia génica, reactivos para terapia antisentido, nucleótidos, vacunas

antitumorales, etc. Agentes antitumorales son preferiblemente agentes inductores de la apoptosis o agentes estimulantes de la apoptosis. Los agentes inductores de la apoptosis incluyen, pero no están limitados a, radiogenes, inhibidores de quinasa (p. ej., inhibidores del receptor de quinasa del factor de crecimiento epidérmico, inhibidores del receptor de quinasa del factor de crecimiento vascular, inhibidores del receptor de quinasa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas e inhibidores de quinasa Bcr-abl tales como STI-157, Gleevec), y preferiblemente moléculas antisentido, anticuerpos (p. ej., Herceptin y Rituxan), antiestrógenos (p. ej., raloxifene y tamoxifen), antiandrógenos (p. ej., flutamida, bicalutamida, finasterida, aminoglutetamida, ketoconazol, y corticosteroides), inhibidores de COX-2 (p. ej., Celecoxib, meloxicam, NS-398), fármacos antiinflamatorios no esteroideos y fármacos quimioterapéuticos del cáncer (p. ej., irinotecan), CPT-11, fludarabina, dacarbazina, dexabetaona, mitoxantrona, Milotarg, VP-16, cisplatino, 5-FU, Doxorubicina, TAXOTERE, moléculas marcadoras de células, ceramida, citoquina, estaurosporina, y similares.

[0050] La presente descripción hace referencia a un método para la preparación de compuestos de la fórmula (I) y sus sales. Específicamente, dicho método incluye:

Etapa A: Esta etapa incluye la reacción entre el compuesto (II) y el compuesto (III) para producir el compuesto (IV). La reacción se realiza en condiciones básicas y la base empleada es seleccionada de base orgánica (tal como piridina, trietilamina, hexahidropiridina, N-metilpiperacina, 4-dimetilaminopiridina) o base inorgánica (tal como carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, amida de sodio, hidruro sódico, y n-butillitio, etc.). La base empleada se limita a la cantidad de 1 ~ 10 veces el peso de compuesto (II), y preferiblemente 1 a 3 veces; la temperatura de reacción varía de -80 °C a 100 °C y preferiblemente de 00 a 600; el tiempo de reacción depende de los tipos del compuesto (II) y compuesto (III), del disolvente empleado y de la temperatura de reacción, etc., que está limitado típicamente al rango de 1 min a 72 h, y preferiblemente de 15 min a 24 h.

Etapa B: Esta etapa incluye la reacción entre el compuesto (IV) y el compuesto (V) para producir el compuesto (I). Cuando la reacción de condensación se realiza entre un ácido y una amina, el reactivo de condensación es seleccionado de N,N-diciclohexilcarbodiimida, N,N-diisopropilcarbodiimida, N,N-dietilcarbodiimida, mezcla de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo, y mezcla de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo, etc., preferiblemente N,N-diciclohexilcarbodiimida. El disolvente empleado es seleccionado de tolueno, benceno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, o la mezcla de los disolventes anteriores, preferiblemente diclorometano. La temperatura de reacción se limita al rango de -80 °C a 100 °C, y preferiblemente de 0 °C a 60 °C. El tiempo de reacción depende de los tipos de compuesto (IV) y compuesto (V), el disolvente empleado y la temperatura de reacción, etc., que está limitado típicamente al rango de 1 min a 72 h, y preferiblemente de 15 min a 24 h. Cuando la reacción de condensación se realiza entre un carboxihaluro y una amina, la base es seleccionada de base orgánica (tal como piridina, trietilamina, hexahidropiridina, N-metilpiperacina, 4-dimetilaminopiridina) o base inorgánica (tal como carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, amida de sodio, hidruro sódico, n-butillitio, etc.). La base empleada se limita a la cantidad de 1 ~ 10 veces el peso de compuesto (IV), y preferiblemente 1 a 3 veces. La temperatura de reacción varía de -80 °C a 100 °C y preferiblemente de 0 °C a 60 °C. El tiempo de reacción depende de los tipos de compuesto (II) y compuesto (III), del disolvente empleado y de la temperatura de reacción etc., que está limitada típicamente al rango de 1 min a 72 h, y preferiblemente de 15 min a 24 h.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO

[0051]

La Figura 1 muestra la correlación de la concentración del fármaco de los compuestos de aminopirimidina con la tasa de inhibición de la proliferación de leucemia promielocítica HL-60.

La Figura 2 muestra la correlación de la concentración del fármaco de los compuestos de aminopirimidina con la tasa de inhibición de la proliferación de células de leucemia mieloide humana K562.

La Figura 3 muestra la inhibición de compuestos de aminopirimidina sobre la proliferación de células de leucemia mieloide humana K562 y leucemia promielocítica HL-60.

La Figura 3a muestra el gráfico de control de células de leucemia mieloide humana K562.

La Figura 3b muestra el gráfico de control de leucemia promielocítica HL-60.

La Figura 3c muestra el gráfico de inhibición de HH-GV-E (0,3 uM) sobre la proliferación de células de leucemia mieloide humana K562.

La Figura 3d muestra el gráfico de inhibición de HH-GV-E (10 uM) sobre la proliferación de leucemia promielocítica HL-60.

La Figura 3e muestra el gráfico de inhibición de HH-GV-F (0,03 uM) sobre la proliferación de células de leucemia mieloide humana K562.

La Figura 3f muestra el gráfico de inhibición de HH-GV-F (10 uM) sobre la proliferación de leucemia promielocítica HL-60.

5 La Figura 3g muestra el gráfico de inhibición de Imatinib (0,3 uM) sobre la proliferación de células de leucemia mieloide humana K562.

La Figura 3h muestra el gráfico de inhibición de Imatinib (10 uM) sobre la proliferación de leucemia promielocítica HL-60.

10 La Figura 4 muestra la influencia de HH-GV-E, HH-GV-F y Gleevec sobre ratones sin pelo con trasplante de tumores de leucemia granulocítica humana K562.

La Figura 5 muestra la influencia de HH-GV-E, HH-GV-F y Gleevec sobre los pesos corporales de ratones sin pelo con tumores.

La Figura 6 muestra las fotografías de tumores que muestran los efectos terapéuticos de HH-GV-E, HH-GV-F y Gleevec sobre ratones sin pelo con trasplante de tumores de leucemia granulocítica humana K562.

15 La Figura 7 muestra los efectos terapéuticos de HH-GV-678, Gleevec sobre ratones sin pelo que tienen trasplante de tumores de leucemia granulocítica humana K562.

La Figura 8 muestra la influencia de HH-GV-678, Gleevec sobre los pesos corporales de ratones sin pelo con tumores.

20 REALIZACIONES PREFERIDAS DE LA DESCRIPCIÓN

[0052] Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la descripción se pueda entender más completamente. Estos ejemplos son solamente ilustrativos y no se debe interpretar como que limitan la descripción en ninguna forma.

[0053] La descripción se ilustra mediante los siguientes ejemplos:

25 **Ejemplo 1:**

Preparación de N-(5-nitro-2-metilpirid-3-il)-4-(pirid-3-il)-2-pirimidinamina

30 **[0054]** A una solución agitada de 2-metilsulfonilo-4-(piridin-3-il)pirimidina (3,0 g) y 2-metil-3-amino-5-nitropiridina (5,0 g) en DMF (50 mL) a 0-5 °C se añadió hidruro sódico (60%, 2,3 g). La mezcla de reacción se calentó de forma natural a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. Cloroformo (50 mL) y agua (50 mL) se añadieron a la reacción y se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con Cloroformo (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, secaron, filtraron, concentraron y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar N-(5-nitro-2-metilpirid-3-il)-4-(pirid-3-il)-2-pirimidinamina (5,2 g).

Ejemplo 2:

[0055] Preparación de N-(5-amino-2-metilpirid-3-il)-4-(pirid-3-il)-2-pirimidinamina

40 Método A

45 **[0056]** A una solución agitada de N-(5-nitro-2-metilpirid-3-il)-4-(pirid-3-il)-2-pirimidinamina (3,0 g) en metanol (100 mL) se añadió níquel activado (0,3 g). Se añadió hidrógeno a la mezcla de reacción a presión atmosférica hasta que desapareció el material de partida. Se filtró el sólido y el filtrado se concentró para dar la N-(5-amino-2-metilpirid-3-il)-4-(pirid-3-il)-2-pirimidinamina (2,8 g).

Método B

50 **[0057]** A una solución agitada de N-(5-nitro-2-metilpirid-3-il)-4-(pirid-3-il)-2-pirimidinamina (18,0 g) y hidrato de hidrazina (9 mL) en etanol (180 mL) se añadió níquel activado (0, g). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, se filtró y el filtrado se concentró *a vacío* para dar un sólido, que se colocó en el frigorífico (0 °C) durante la noche. El residuo se filtró y el filtrado se concentró *a vacío* para dar N-(5-amino-2-metilpirid-3-il)-4-(pirid-3-il)-2-pirimidinamina (15 g).

55

Método C

5 **[0058]** A un matraz se añadió N-(5-nitro-2-metil-pirid-3-il)-4-(pirid-3-il)-2-pirimidinamina (18,0 g) y THF (200 mL) y la solución se enfrió a 0-5 °C. A la solución se añadió LiAlH₄ (alrededor de 2,2 g en total) en varias porciones y la mezcla se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se acidificó a pH = 5-6 usando HCl 1 N y luego se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 100 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, secaron, filtraron y concentraron para dar N-(5-amino-2-metilpirid-3-il)-4-(pirid-3-il)-2-pirimidinamina (12 g).

10 **Ejemplo 3:** Preparación de 4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}benzamida

Método D

15 **[0059]** A un matraz se añadió ácido 4-((4-metilpiperacín-1-il)metil)benzoico (3,2 g) y SOCl₂ (100 mL) y la solución se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un sólido, que se usó directamente para el paso siguiente.

20 **[0060]** Al cloruro de ácido carboxílico anterior se añadió gota a gota una solución transparente de N-(5-amino-2-metilpiridin-3-il)-4-(3-piridil)pirimidin-2-amina (3,0 g) en piridina (80 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida, y luego al residuo se añadió cloroformo (100 mL) y agua (100 mL) para la extracción. La fase orgánica se secó, filtró, concentró, y purificó por cromatografía en columna para dar 4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}benzamida (4,2 g).

Método E

25 **[0061]** A un matraz se añadió ácido 4-((4-metilpiperacín-1-il)metil)benzoico (3,2 g), dicitclohexilcarbodiimida (3,0 g), N-(5-amino-2-metilpiridin-3-il)-4-(3-piridil)pirimidin-2-amina (3,0 g) y CH₂Cl₂ (100 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con agua (100 mL x 2), secó, filtró, concentró, y purificó por cromatografía en columna para dar 4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}benzamida (4,0 g).

Ejemplo 4:

Preparación de metanosulfonato de 4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}benzamida

35 **[0062]** A un matraz se añadió 4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}benzamida (2,0 g), ácido metanosulfónico (0,40 g) y agua purificada (100 mL). Después de que se transparentó la solución, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se liofilizó para dar metanosulfonato de 4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}benzamida (2,2 g).

Método G

45 **[0063]** A un matraz se añadió 4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(3-piridil)-2-pirimidil)amino]-3-piridil}benzamida (2,0 g), ácido metanosulfónico (0,40 g) y metanol (100 mL). Después de que se transparentó la solución, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida a alrededor de 20 mL y se añadió acetona para obtener un cristal. Se filtró y el sólido se secó para dar metanosulfonato de 4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}benzamida (2,0 g).

50 **Ejemplo 5:** Preparación de 4-[(4-etilpiperazín-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}benzamida

55 **[0064]** El compuesto base se preparó usando el mismo método que el método D o E del Ejemplo 3, salvo que el ácido 4-((4-metilpiperacín-1-il)metil)benzoico (3,2 g) fue sustituido por ácido 4-((4-etilpiperazín-1-il)metil)benzoico (3,3 g).

Ejemplo 6: Preparación de metanosulfonato de 4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}benzamida

5 [0065] El compuesto base se preparó usando el mismo método que el método F o G del Ejemplo 4, salvo que la 4-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}benzamida (2,0 g) fue sustituida por 4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il} benzamida (2,10 g).

10 **Ejemplo 7:** Preparación de 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}-3-fluorobenzamida

[0066] El compuesto base se preparó usando el mismo método que el método D o E del Ejemplo 3, salvo que el ácido 4-((4-metilpiperacin-1-il)metil)benzoico (3,2 g) fue sustituido por ácido 4-((4-metilpiperacin-1-il)metil)-3-fluorobenzoico (3,3 g).

15 **Ejemplo 8:** Preparación de metanosulfonato de 4-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}-3-fluorobenzamida

20 [0067] El compuesto base se preparó usando el mismo método que el método F o G del Ejemplo 4, salvo que la 4-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}benzamida (2,0 g) fue sustituida por 4-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}-3-fluorobenzamida (2,10 g).

Ejemplo 9: Preparación de 4-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}-3-clorobenzamida

25 [0068] El compuesto base se preparó usando el mismo método que el método D o E o Ejemplo 3, salvo que el ácido 4-((4-metilpiperacin-1-il)metil)benzoico (3,2 g) fue sustituido por ácido 4-((4-metilpiperacin-1-il)metil)-3-cloro-benzoico (3,4 g).

30 **Ejemplo 10:** Preparación de metanosulfonato de 4-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)-2-(pirimidil)amino)pirid-3-il]-3-clorobenzamida

35 [0069] El compuesto base se preparó usando el mismo método que el método F o G del Ejemplo 4, salvo que la 4-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}benzamida (2,0 g) fue sustituida por 4-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}-3-clorobenzamida (2,20 g).

Ejemplo 11: Preparación de 4-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}-3-(trifluorometil)benzamida

40 [0070] El compuesto base se preparó usando el mismo método que el método D o E del Ejemplo 3, salvo que el ácido 4-((4-metilpiperacin-1-il)metil)benzoico (3,2 g) fue sustituido por ácido 4-((4-metilpiperacin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)benzoico (3,6 g).

45 **Ejemplo 12:** Preparación de metanosulfonato de 4-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}-3-(trifluorometil)benzamida

[0071] El compuesto base se preparó usando el mismo método que el método F o G del Ejemplo 4, salvo que la 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(3-piridil)-2-pirimidil)amino]-3-piridil}benzamida (2,0 g) fue sustituida por 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(3-piridil)-2-pirimidil)amino]-3-piridil}-3-(trifluorometil)benzamida (2,35 g).

50 **Ejemplo 13:** Preparación de 6-metil-N-{3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil}-5-[4-(pirid-3-il)pirimid-3-il-amino]nicotina

Método I

55 [0072] A un matraz se añadió ácido 6-metil-5-[4-(pirid-3-il)pirimid-3-il-amino]nicotínico (30,7 g, 0,1 mol), 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (24,1 g, 0,1 mol), trietilamina (83 mL) y DMF (800 mL) y la mezcla se enfrió a

10 °C. A la mezcla se añadió gota a gota una mezcla de anhídrido propilfosfórico y DMF (1:1, 87,5 mL) y luego la reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió solución saturada de cloruro amónico, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron, concentraron, y purificaron por cromatografía en columna para dar el compuesto base.

5

Método 11

10 [0073] A un matraz se añadió ácido 6-metil-5-[4-(pirid-3-il)pirimid-3-il-amino]nicotínico (30,7 g) y SOCl₂ (500 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un sólido, que se usó directamente para el paso siguiente.

10

15 [0074] Al cloruro de ácido anterior se añadió una solución transparente de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (24,1 g) en piridina (200 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida, y luego al residuo se añadió cloroformo (500 mL) y agua (500 mL) y se extrajo. La fase orgánica se secó, filtró, concentró, y purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto base.

15

Preparación del producto intermedio 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina:

20 [0075] A un matraz se añadió 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo (17 g, 89 mmol), 4-metilimidazol (22,2 g, 270 mmol), N,N-dimetilacetamida (80 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 145 °C durante 19 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo (200 mL). La solución se lavó con salmuera (2 x 200 mL), secó, filtró, concentró y recristalizó con éter etílico y éter de petróleo para dar un producto intermedio: 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo.

20

25 [0076] A un matraz se añadió el producto intermedio del paso anterior (16,7 g, 66 mmol), 1,4-dioxano (300 mL) y solución acuosa de NaOH 1 M (275 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 18 horas. Después de eliminar el disolvente por concentración, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N, y luego se extrajo con *n*-butanol (250 mL x 2). La fase orgánica se secó y concentró para dar un producto intermedio: ácido 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico.

25

30 [0077] A una solución del producto intermedio del paso anterior (6,8 g, 25 mmol) en *t*-butanol (200 mL) se añadió trietilamina (5,23 mL, 37,5 mmol) y difenil fosforil azida (DPPA) (7,6 g, 27,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió agua (100 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, secó, filtró, concentró, purificó por cromatografía en columna, y recristalizó con éter etílico y éter de petróleo para dar un producto intermedio: 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-N-(*tert*-butoxicarbonil) anilina.

30

35

40 [0078] A un matraz se añadió el producto intermedio del paso anterior (5 mmol) y HCl / isopropanol (30 mL, 4 M) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 5 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió solución saturada de bicarbonato sódico (80 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, secó, filtró, concentró y recristalizó con éter etílico y éter de petróleo para dar el producto intermedio 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina.

40

Ejemplo 14: Preparación de 6-metil-N-{4-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-5-[4-(pirid-3-il)-2-(pirimidil)amino]nicotina

45 [0079] El compuesto base se preparó usando el mismo método que el método I o II del Ejemplo 13, salvo que la 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (20,7 g, 0,1 mol) fue sustituida por 4-(4-metilpiperacina-1-il)-3-(trifluorometil)anilina (25,9 g, 0,1 mol).

45

Preparación del producto intermedio 4-(4-metilpiperacina-1-il)-3-(trifluorometil)anilina:

50 [0080] A una solución de 2-bromo-4-nitrotolueno (23,2 mmol) en NMP (200 mL) se añadió trifluoroacetato sódico (8,5 g, 62,5 mmol) y CuI (8,75 g, 46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 160 °C durante 4 horas. La solución se enfrió y se añadió agua (300 mL). La solución se filtró y el sólido se lavó con éter etílico (250 mL x 3). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, secó, filtró, concentró y purificó por cromatografía en columna para dar 2-(trifluorometil)-4-nitrotolueno (3,12 g).

50

55

[0081] A una mezcla del producto intermedio del paso anterior (0,5 g, 2,44 mmol) y ácido acético (1,9 mL) se añadió NBS (0,651 g, 3,66 mmol) y peróxido de benzoilo (6 mg, 0,024 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo

durante la noche. Después de enfriada la solución, el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato sódico y la fase orgánica se secó, filtró, concentró para dar un producto intermedio: 1-(bromometil)-4-nitro-2-(trifluorometil)benzoceno.

[0082] A una mezcla del producto intermedio del paso anterior (400 g) y CH_2Cl_2 (2800 mL) se añadió trietilamina (197 mL) y N-metilpiperacina (157 mL, 1,41 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se añadió solución saturada de bicarbonato sódico y la fase orgánica se separó, secó, filtró, concentró y purificó por cromatografía en columna para dar un producto intermedio: 1-[4-nitro-2-(trifluorometil)benzil]-4-metilpiperacina.

[0083] A un matraz se añadió el producto intermedio del paso anterior (3,0 g), níquel activado (0,3 g) y metanol (100 mL), y luego se añadió hidrógeno a la mezcla a presión atmosférica hasta que desapareció el material de partida. Se filtró, concentró y purificó por cromatografía en columna para dar 4-(4-metilpiperacina-1-il)-3-(trifluorometil)anilina.

Ejemplo 15: Preparación de 4-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]-N-[5-metil-4-[(4-(pirid-3-il) pirimid-3-il)amino]pirid-2-il]-3-(trifluorometil)benzamida

[0084] A un matraz se añadió N-(4-amino-5-metilpiridin-2-il)-4-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]-3-(trifluorometil)benzamida (7,1 g), 2-metil-4-(3-piridil)pirimidina (5,0 g) y DMF (50 mL). Después de enfriada la solución a alrededor de 0 °C, se añadió hidruro sódico (60%, 1,5 g) en varias porciones y la reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, luego se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una mezcla disolvente de cloroformo / metanol (30:1, 100 mL) y se ajustó el pH a 7 usando ácido cítrico al 10%. Se extrajo la fase acuosa, luego la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, secó, filtró, concentró y purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto base.

Preparación de N-(4-amino-5-metilpiridin-2-il)-4-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]-3-(trifluorometil)benzamida:

[0085] A una solución de 2-cloro-5-metilpiridina (10 g) en anhídrido acético (50 mL) se añadió 30% H_2O_2 (50 mL) en varias porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, luego se agitó a 60 °C durante 30 horas. El exceso de ácido acético se eliminó a presión reducida y se añadió al residuo H_2SO_4 concentrado (30 mL). La solución se vertió en una solución mixta de ácido nítrico (50 mL) y H_2SO_4 concentrado (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante media hora. La reacción se vertió luego en agua de hielo y se alcalinizó usando carbonato amónico sólido y amoníaco. Se filtró para dar un producto intermedio: 2-cloro-4-nitro-5-metil-piridina-N-óxido.

[0086] A un matraz se añadió el producto intermedio del paso anterior (1,0 g) y 10% de amoníaco/etanol (20 mL) y la solución se calentó a reflujo en un autoclave a alta presión durante 4 horas. Se enfurió y el etanol se eliminó a presión reducida. Se añadió agua. Después de filtrar, el sólido se recristalizó en agua para proporcionar un producto intermedio: 2-amino-4-nitro-5-metil-piridina-N-óxido.

[0087] A un matraz se añadió el producto intermedio del paso anterior (13,4 g, 71 mmol) y cloroformo (150 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C. Se añadió PCl_3 (19 mL) y la mezcla se agitó a 70-80 °C durante 1 hora. Se enfrió y se añadió agua. La mezcla de reacción se alcalinizó usando solución de hidróxido sódico y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, secó, filtró, concentró y recristalizó con éter de petróleo para dar un producto intermedio: 2-amino-4-nitro-5-metilpiridina.

[0088] A un matraz se añadió ácido 4-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]-3-(trifluorometil) benzoico (3 g, 10 mmol) y cloruro de tionilo (50 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el resto de cloruro de tionilo se eliminó por formación de aceótropo con tolueno seco dos veces.

[0089] Al cloruro de ácido se añadió piridina (50 mL), y se añadió 2-amino-4-nitro-5-metilpiridina (1,53 g, 10 mmol) bajo agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió agua. Se ajustó el pH a 8 usando solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica combinada se secó, filtró, concentró y purificó por cromatografía en columna para dar un producto intermedio: N-(4-nitro-5-metilpiridin-2-il)-4-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]-3-(trifluorometil)benzamida.

[0090] A un matraz se añadió el producto intermedio del paso anterior (5,0 g, 10 mmol), hidrato de hidrazina (5,4 mL), metanol (180 mL) y una pequeña cantidad de níquel Raney y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se secó por formación de aceótropo con tolueno y luego se trató con CH_2Cl_2 , filtró y secó para dar N-(4-amino-5-metilpiridin-2-il)-4-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]-3-(trifluorometil)benzamida.

Ejemplo 16: Preparación de 5-metil-N-[4-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-4-[4-(pirid-3-il)-2-(pirimidil)amino]piridincarboxamida

5 **[0091]** El compuesto base se preparó usando el mismo método que el método I o II del Ejemplo 13, salvo que el ácido 6-metil-5-[4-(pirid-3-il)pirimid-3-il-amino]nicotínico (30,7 g, 0,1 mol) fue sustituido por ácido 5-metil-4-[4-(pirid-3-il)pirimid-3-il-amino]picolínico (30,7 g, 0,1 mol); y la 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (24,1 g, 0,1 mol) fue sustituida por 4-(4-metilpiperacín-1-il)-3-(trifluorometil)anilina (25,9 g, 0,1 mol).

Ejemplo 17: Preparación de 5-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-4-[4-(pirid-3-il)-2-(pirimidil)amino]piridincarboxamida

10 **[0092]** El compuesto base se preparó usando el mismo método que el método I o II del Ejemplo 13, salvo que el ácido 6-metil-5-[4-(pirid-3-il)pirimid-3-il-amino]nicotínico (30,7 g, 0,1 mol) fue sustituido por el ácido 5-metil-4-[4-(pirid-3-il)pirimid-3-il-amino]picolínico (30,7 g, 0,1 mol).

15 **Ejemplo 18:**

[0093]

| | |
|--------------------------|-------------------|
| Compuesto F | 400 g |
| Almidón | 100 g |
| Sacarosa | 20 g |
| Celulosa microcristalina | 10 g |
| Solución de CMC al 0,5% | Cantidad adecuada |
| Estearato magnésico | 5 g |
| 1000 Tabletas | |

[0094] Granulado por el método húmedo convencional, conformado en tabletas y envasado.

Ejemplo de ensayo 1: ensayo in vitro para actividad antitumoral de HH-GV-E, HH-GV-F y Gleevec

20 **[0095]** HH-GV-E se refiere a metanosulfonato de 4-((4-metilpiperacín-1-il)metil)-N-[6-metil-5-[[4-(pirid-3-il)pirimidin-2-il]amino]pirid-3-il]-3-cloro-benzamida.

[0096] HH-GV-F se refiere a metanosulfonato de 4-((4-metilpiperacín-1-il)metil)-N-[6-metil-5-[[4-(pirid-3-il)pirimidin-2-il]amino]pirid-3-il]-3-(trifluorometil)-benzamida.

25 1) Línea celular

[0097] HL-60: célula de leucemia promielocítica aguda humana. La expresión de la tirosinaquinasa Bcr-Abl es negativa.

30 **[0098]** K562: célula de leucemia mieloide crónica humana, que expresa la tirosinaquinasa Bcr-Abl de P²¹⁰.

2) Agentes de ensayo, fármacos, y equipos

35 **[0099]** RPMI-1640, DMEM suministrado por Gibico BRL corporation; suero fetal bovino suministrado por Hyclone corporation; ELIASA: POLAR star type, fabricado por German BMG corporation; MTT, suministrado por Sigma.

3) Métodos

[0100] Pasos principales del ensayo MTT:

40 **[0101]** Se cultivaron las células en un medio conteniendo 10% de suero fetal bovino y se mantuvieron en la fase de crecimiento logarítmico.

[0102] Las células de ensayo se inocularon en una placa de 96 pocillos con una densidad inicial de 4×10^4 /mL. Las células se preincubaron en una incubadora a 37 °C con CO₂ al 5% durante 24 horas. El fármaco con 6 a 8 concentraciones diferentes se añadió y trató de forma continua durante 48 h.

45 **[0103]** Después del tratamiento con el fármaco, se toman fotografías con microscopio de contraste de fase. Luego se añadió solución de tratamiento MTT en cada pocillo y después de 4 horas se lisaron las células con DMSO. Se determinaron los valores de DO para cada pocillo usando Polarstar ELIASA.

[0104] Control del ensayo: añadir 20 µL de solución de cultivo en cada pocillo de control blanco, y usar imatinib como control positivo.

[0105] Ajuste de la concentración: se prepararon 5-8 concentraciones en el intervalo de 0,001-10 µM, y cada concentración se colocó por triplicado.

5

4) Evaluación del efecto terapéutico

[0106] Cálculo de la tasa de inhibición de crecimiento de las células:

10

$$\frac{DO_{control} - DO_{tratamiento}}{DO_{control}} \times 100 \%$$

15

5) Resultados

20

25

30

[0107] Imatinib inhibe la proliferación de células inhibiendo la actividad de la tirosinaquinasa Abl. La proteína de fusión Bcr-Abl puede ser producida en más del 95% de los pacientes de leucemia mieloide crónica debido a traslocación cromosómica, que da lugar a la actividad de expresión elevada de tirosinaquinasa Abl. La célula de la leucemia mieloide crónica humana K562 puede expresar la proteína Bcr-Abl y por consiguiente, es modelo celular convencional para el estudio de un fármaco que se dirija a la Bcr-Abl. Se encontró que los compuestos de la presente descripción presentaban diferente extensión de efectos inhibidores sobre la proliferación de células K562. El efecto del compuesto F es alrededor de 40 veces superior al del imatinib. El efecto del compuesto E es 4 veces superior al del imatinib. La célula de la leucemia premyelocítica humana HL-60 no expresa Bcr-Abl y por consiguiente, se usa como modelo de control en este ensayo. Los resultados indicaron que los compuestos de la presente descripción no influyen en la proliferación de la célula HL-60 incluso en concentración elevada (10 µM). Esto sugiere que estos compuestos tienen excelente selectividad para el destino. La selectividad del imatinib, del compuesto F y del compuesto E son aproximadamente más de 30, 1250 y 125 veces, respectivamente. En conclusión, el compuesto E y F de la presente descripción presenta fuertes efectos inhibidores sobre la proliferación de las células de leucemia con efectos superiores a o iguales al control, Imatinib (los resultados se presentan en la Tabla 1, Figura 1, 2, 3).

Tabla 1. Los efectos inhibidores de compuestos de aminopirimidina sobre la proliferación de células de leucemia cultivadas *in vitro*

| | IC ₅₀ (µM) | | |
|--------------|-----------------------|-------------|----------|
| | Compuesto E | Compuesto F | imatinib |
| K562 | 0,08 | 0,008 | 0,33 |
| HL-60 | >10 | 10 | >10 |

35

6) Conclusiones

40

[0108] HH-GV-E y HH-GV-F presentan fuertes efectos inhibidores sobre la proliferación de células de leucemia con efectos superiores al control, Imatinib.

Ejemplo de ensayo 2: Efecto terapéutico de HH-GV-E, HH-GV-F y Gleevec sobre ratones sin pelo con trasplante de tumor de leucemia granulocítica humana K562

45

[0109] HH-GV-E se refiere a metanosulfonato de 4-((4-metilpiperacina-1-il)metil)-N-[6-metil-5-[[4-(pirid-3-il)pirimidin-2-il]amino]pirid-3-il]-3-cloro-benzamida;

[0110] HH-GV-F se refiere a metanosulfonato de 4-((4-metilpiperacina-1-il)metil)-N-[6-metil-5-[[4-(pirid-3-il)pirimidin-2-il]amino]pirid-3-il]-3-(trifluorometil)-benzamida.

1) Animales de experimentación

5 **[0111]** Ratones sin pelo BALB/cA se obtuvieron de SHANGHAI SLAC LABORATORY ANIMAL CO.; 18 - 21 g, ♀, número de certificado: SCXK (hu) 2004 - 0005; Alimentados en ambiente libre de patógenos a temperatura y humedad constantes.

2) Procedimiento experimental

10 **[0112]** Se permitió la aclimatación de los animales al entorno durante una semana, y luego se inoculó subcutáneamente a los animales células de leucemia humana K562. Cuando los tumores han crecido a un volumen de 100-300 mm³, los animales se agruparon al azar (d0). A los ratones sin pelo se les administró mediante sonda oral. Las dosis de HH-GV-E y Gleevec fueron ambas de 75 mg/kg y 150 mg/kg; las dosis de HH-GV-F fueron 37,5 mg/kg y 75 mg/kg. Se administró a los animales una vez al día durante 21 días. Se midió el volumen de los tumores 15 2-3 veces por semana y el peso de los animales fue seguido por la anotación de los datos.

[0113] La fórmula para calcular el volumen del tumor (V): $V = 1/2 \times a \times b^2$, en la que a representa la longitud y b representa la anchura.

3) Resultados

20 **[0114]** Los ratones fueron tratados de forma continua mediante sonda oral una vez al día durante 21 días.

[0115] En el grupo control, en el día 18, murieron 1/8 de los ratones, y al final del experimento, 2/8 de los ratones habían muerto. Se consideró que la muerte fue producida por el crecimiento del tumor según la observación del crecimiento del tumor y el estado de los ratones.

25 **[0116]** Con arreglo al presente protocolo, Gleevec no tuvo efecto significativo sobre el crecimiento del tumor. En el día 18, 1/6 de los ratones del grupo 150 mg/kg habían muerto y se consideró que la muerte estaba relacionada con el tumor.

[0117] La administración de 150 mg/kg de HH-GV-E tiene efecto inhibitorio significativo sobre el crecimiento del tumor K562.

30 **[0118]** En el grupo HH-GV-F 75 mg/kg, en el día 9, el tumor había desaparecido en un ratón (1/6); y en el día 12, los tumores habían desaparecido en cuatro ratones (4/6); y en el día 15, los tumores habían desaparecido en cinco ratones (5/6). Al final del experimento (es decir, el día 21), el tumor hubo recidivado en un ratón. Por consiguiente, los tumores habían desaparecido en cuatro ratones (4/6) al final del experimento. La administración de 37,5 mg/kg inhibió significativamente el crecimiento del tumor K562, pero no produjo la desaparición del tumor. Por consiguiente, 35 el efecto terapéutico de HH-GV-F muestra significativa dependencia de la dosis. Como los tumores habían desaparecido, los ratones en el grupo HH-GV-F tenían aparentemente mejor estado que los de los grupos Gleevec y HH-GV-E. Esto indica que el HH-GV-F tiene muy buen efecto terapéutico sobre la leucemia granulocítica crónica (los resultados se presentan en la Tabla 2 y en la Figura 4, 5, 6).

40 Tabla 2. Los efectos terapéuticos de HH-GV-E, HH-GV-F y Gleevec administrados oralmente a ratones sin pelo con trasplante de tumor de leucemia granulocítica humana K562

| Grupo | Dosis (mg/kg) | Nº de animales | | Peso corporal antes de la disección (gramos) | | TV x±SD | | VTR x±SD | T/C (%) | CR |
|---------|---------------|----------------|----|--|------|---------|----------|-----------|---------|-----|
| | | d0 | dn | d0 | dn | d0 | dn | | | |
| Control | | 8 | 6 | 18,9 | 16,3 | 161±61 | 1133±527 | 7,05±2,91 | | 0/6 |
| Gleevec | 75 | 6 | 6 | 19,3 | 15,6 | 153±68 | 971±154 | 8,56±7,09 | 121,0 | 0/6 |
| Gleevec | 150 | 6 | 5 | 20,3 | 16,3 | 127±45 | 824±170 | 8,30±5,65 | 117,7 | 0/6 |
| HH-GV-E | 75 | 6 | 6 | 18,5 | 14,2 | 130±58 | 954±242 | 9,60±6,51 | 103,6 | 0/6 |
| HH-GV-E | 150 | 6 | 6 | 18,8 | 15,2 | 149±31 | 455±214 | 3,24±1,65 | 47,4* | 0/6 |
| HH-GV-F | 37,5 | 6 | 6 | 19,3 | 18,8 | 119±51 | 294±255 | 2,85±3,18 | 40,4* | 0/6 |
| HH-GV-F | 75 | 6 | 6 | 19,2 | 19,3 | 127±46 | 95±199 | 1,38±3,08 | 19,6* | 4/6 |

d0: el momento de la agrupación y primera administración; dn: día 21 después de la primera administración;

*P<0,01 vs control; CR: desaparición completa (remisión total) de tumor.

4) Conclusión

5 **[0119]** HH-GV-F y HH-GV-E tienen muy buenos efectos terapéuticos sobre la leucemia granulocítica humana K562 con efectos significativamente superiores a Gleevec.

Ejemplo de ensayo 3: Los efectos terapéuticos de HH-GV-678 y Gleevec sobre ratones sin pelo con transplante de tumor de leucemia granulocítica humana K562

10 **[0120]** HH-GV-678 (es decir, HH-GV-F) se refiere a metanosulfonato de 4-((4-metilpiperacina-1-il)metil)-N-[6-metil-5-[[4-(pirid-3-il)pirimidin-2-il]amino]pirid-3-il]-3-(trifluorometil)-benzamida.

1) Animales

15 **[0121]** Ratones sin pelo BALB/cA se obtuvieron de SHANGHAI SLAC LABORATORY ANIMAL CO.; 5-6 semanas de edad, ♀, número de certificado: SCXK (hu) 2004 - 0005; Alimentados en ambiente libre de patógenos a temperatura y humedad constantes.

2) Procedimiento experimental

20 **[0122]** Se permitió la aclimatación de los animales al entorno durante una semana, y luego se inoculó subcutáneamente a los animales células de leucemia humana K562. Cuando los tumores han crecido a un volumen de 100-300 mm³, los animales se agruparon al azar (d0). A los ratones sin pelo se les administró HH-GV-678 y Gleevec mediante sonda oral. Las dosis de HH-GV-678 fueron 75 mg/kg y 150 mg/kg; la dosis de Gleevec fue 150 mg/kg. Se administró a los animales HH-GV-678 una vez al día durante 21 días, o se administró a los animales Gleevec dos veces al día durante 21 días, con 150 mg/kg cada vez. Se midió el volumen de los tumores 2-3 veces por semana y el peso de los animales fue seguido por la anotación de los datos. La fórmula para calcular el volumen del tumor (V): $V = 1/2 \times a \times b^2$, en la que a representa la longitud y b representa la anchura.

3) Resultados

30 **[0123]** En el grupo HH-GV-678 75 mg/kg, en el día 6, se encontró desaparición completa (remisión total, CR) de tumores en 3 ratones (3/8 del grupo); y se observó remisión total de tumores en 7 ratones (7/8 del grupo) en el día 9. En el día 12, todos los tumores habían desaparecido totalmente (8/8).

35 **[0124]** En el grupo HH-GV-678 150 mg/kg, en el día 6, se encontró remisión total (CR) de tumores en 6 ratones (6/8 del grupo); en el día 9, todos los tumores habían desaparecido totalmente (8/8 del grupo).

[0125] En el grupo Gleevec, en el día 12, se encontró remisión total (CR) del tumor en un ratón (1/8 del grupo); al final del experimento, se observó remisión total de tumores solamente en dos ratones (2/8 del grupo).

40 **[0126]** El experimento sugiere que HH-GV-678 actúa más rápidamente que Gleevec; y el efecto terapéutico de HH-GV-678 es significativamente superior al de Gleevec.

[0127] Los ratones con tumores muestran muy buena tolerancia a ambos dos compuestos. La toxicidad de HH-GV-678 es relativamente menor en esta condición experimental (los resultados se presentan en la Tabla 3, y en la Figura 7, 8)

45 Tabla 3. Los efectos terapéuticos de HH-GV-678 y Gleevec administrados oralmente sobre ratones sin pelo con transplante de tumor de leucemia granulocítica humana K562

| grupo | Dosis (mg/kg) | Nº de animales | | Peso corporal antes de la disección (gramos) | | TV x±SD | | VTR x±SD | T/C (%) | CR |
|-----------|---------------|----------------|----|--|------|---------|----------|------------|---------|-----|
| | | d0 | dn | d0 | dn | d0 | dn | | | |
| control | | 11 | 11 | 17,3 | 14,2 | 181±52 | 1995±646 | 11,59±4,04 | | 0/8 |
| HH-GV-678 | 75 | 8 | 8 | 24,0 | 24,7 | 168±65 | 0±0 | 0±0 | 0* | 7/8 |
| HH-GV-678 | 150 | 8 | 8 | 24,3 | 23,9 | 152±37 | 0±0 | 0±0 | 0* | 8/8 |
| Gleevec | 150 | 8 | 8 | 24,1 | 20,6 | 144±33 | 501±347 | 3,96±3,38 | 34,2* | 2/8 |

ES 2 436 758 T3

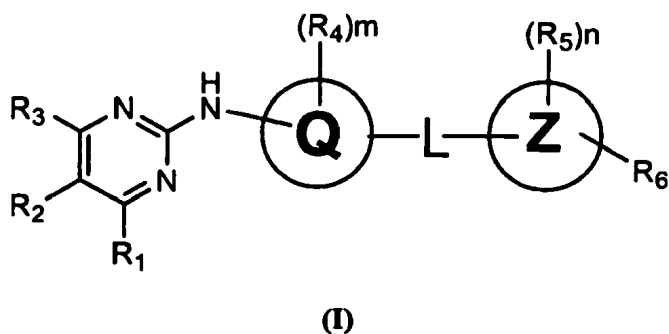
| grupo | Dosis (mg/kg) | Nº de animales | Peso corporal antes de la disección (gramos) | TV x±SD | VTR x±SD | T/C (%) | CR |
|---|---------------|----------------|--|----------|----------|---------|----|
| | | d0 dn | d0 dn | d0 dn | | | |
| d0: el momento de la agrupación y primera administración; dn: día 21 después de la primera administración; *P<0,01 vs control; CR: remisión total. | | | | | | | |

4) Conclusión

- 5 **[0128]** Ambos HH-GV-678 y Gleevec tienen efectos terapéuticos significativos sobre la leucemia granulocítica humana K562; el efecto terapéutico de HH-GV-678 es significativamente superior al de Gleevec; la toxicidad de HH-GV-678 es relativamente menor que la de Gleevec en esta condición experimental.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de aminopirimidina de fórmula general (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



en el que,

R₁ es seleccionado de piridinilo sustituido o sin sustituir, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi; o alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno, alquilo, amino, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado o nitro; o R₂ y R₃ forman anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 - 7 eslabones sustituido o sin sustituir junto con los átomos de carbono unidos al mismo, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi, o haloalcoxi;

R₄ es seleccionado de hidrógeno, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano; o alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino sustituido o sin sustituir, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno, amino o hidroxilo;

R₅ es seleccionado de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, metilendioxi, haloalcoxi, amino; o alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno, amino o hidroxilo;

R₆ es seleccionado de hidrógeno, o alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, alquilo heterocíclico sustituido o sin sustituir, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno, amino o alquilo C₁₋₄;

m = 0, 1, 2 o 3;

n = 0, 1, 2 o 3;

Q es piridinilo;

Z es seleccionado de arilo o heteroarilo ;

L es seleccionado de -NR₇CO- y -CONR₈-; en el que R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno, amino o hidroxilo,

Dicho "alquilo", "cicloalquilo", "alqueno", "alquino", "alcoxi", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico" como se usa en la presente memoria siendo definido como sigue:

- "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado lineal o ramificado C₁₋₁₀,

- "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado monocíclico C₃-C₁₀,

- "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo no aromático, lineal o ramificado C₂₋₁₀ que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono,

- "alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico, lineal o ramificado C₂₋₁₀ que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono,

"alcoxi" se refiere a un alquilo cíclico o no cíclico C₁₋₁₀ con átomo de oxígeno en el mismo,

- "arilo" se refiere a cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable, en el que cada anillo comprende hasta 7 átomos de carbono y al menos uno es anillo aromático,

"heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico estable, en el que cada anillo comprende hasta 7 átomos de carbono y al menos uno es anillo aromático conteniendo 1 a 4 heteroátomo(s),

- 5 - "heterociclo" se refiere a un anillo monocíclico que tiene 4 a 8 átomos, un anillo bicíclico que tiene 7 a 12 átomos, o un anillo tricíclico que tiene 1 a 16 átomos, en el que el anillo o anillos está compuesto de átomos de carbono y uno o más heteroátomos, y puede ser saturado o insaturado, en el que el heteroátomo es seleccionado de N, O y S, y N y S pueden ser oxidados si N y S son los heteroátomos; N puede ser amoniocuaternizado si N es el heteroátomo.
- 10 2. El compuesto de la reivindicación 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **caracterizado en que** R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, amino, alquilamino, ciano, nitro; alquilo, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno; preferiblemente hidrógeno o halógeno, en el que halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo, yodo.
- 15 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **caracterizado en que** R₄ es seleccionado de alquilo, alquenilo, alquinilo sustituido o sin sustituir, preferiblemente alquilo sustituido o sin sustituir, y más preferiblemente alquilo, cicloalquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno o amino.
- 20 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **caracterizado en que** R₅ es seleccionado de hidrógeno, halógeno, nitro; alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo sustituido o sin sustituir; preferiblemente hidrógeno, halógeno o alquilo, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, en el que el sustituyente es seleccionado de halógeno o hidroxilo.
- 25 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **caracterizado en que** R₆ es seleccionado de heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, y heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, preferiblemente sustituido o sin sustituir heteroarilo, heterociclilalquilo, en el que alquilo y cicloalquilo C₁₋₄ son los sustituyentes preferidos.
- 30 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **caracterizado en que** m y n se seleccionan independientemente de 0, 1, 2 o 3.
- 35 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **caracterizado en que** R₇, o R₈ es hidrógeno.
- 40 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **caracterizado en que** el compuesto puede existir en forma enantiómera aislada de (R), (S), (RS) o (SS), o en forma enriquecida en enantiómero, o las sales de los mismos.
- 45 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **caracterizado en que** dicho compuesto forma una sal con un ácido que es seleccionado de ácido orgánico o ácido inorgánico.
- 50 10. El compuesto de la reivindicación 9 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **caracterizado en que** dicho ácido orgánico comprende ácido acético, ácido tricloracético, ácido propanoico, ácido butanoico, ácido aspártico, ácido para-toluenosulfónico, ácido maleico, y ácido láctico; y ácido inorgánico comprende ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico.
- 55 11. El compuesto de la reivindicación 9 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **caracterizado en que** dicho ácido es ácido clorhídrico o ácido metanosulfónico.
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 8-11 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **caracterizado en que** dicho compuesto forma una sal con cantidad equivalente de un ácido.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **caracterizado en que** dicho compuesto forma una sal con una base, y dicha sal comprende metales alcalinos, metales alcalinotérreos o amonio cuaternario.

14. El compuesto de la reivindicación 13 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **caracterizado en que** dicho amonio cuaternario comprende NY₄, en el que Y es alquilo C₁₋₄.

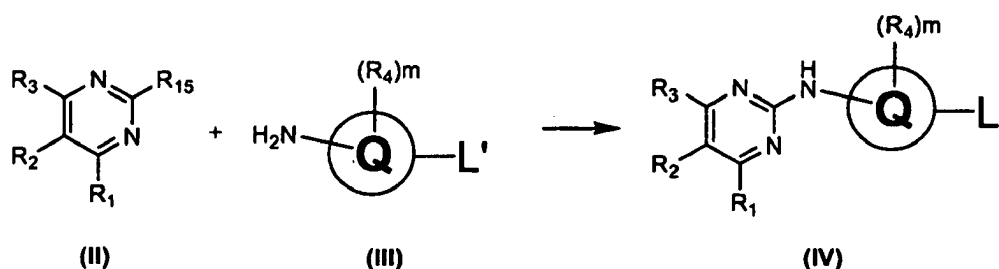
5 15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **caracterizado en que** dicho compuesto es un inhibidor de proteína quinasa.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **caracterizado en que** dicho compuesto comprende los siguientes compuestos:

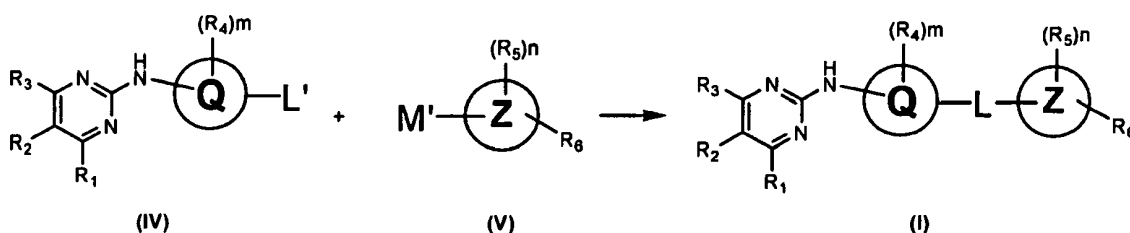
- 10 4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}benzamida;
 4-[(4-etilpiperacín-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}benzamida;
 4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}-3-fluorobenzamida;
 4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}-3-clorobenzamida;
 15 4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-N-{6-metil-5-[(4-(pirid-3-il)pirimid-3-il)amino]pirid-3-il}-3-(trifluorometil)benzamida;
 6-metil-N-{3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil}-5-[4-(pirid-3-il)-2-(pirimidil)amino]nicotina;
 6-metil-N-{4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-5-[4-(pirid-3-il)-2-(pirimidil)amino]nicotina;
 20 4-[(4-metilpiperacín-1-il)metil]-N-{5-metil-4-[(4-(pirid-3-il)-2-(pirimidil)amino)pirid-2-il]-3-(trifluorometil)benzamida;
 5-metil-N-[4-(4-metilpiperacín-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-4-[4-(pirid-3-il)-2-(pirimidil)amino]piridinacarboxamida;
 5-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-4-[4-(pirid-3-il)-2-(pirimidil)amino]piridinacarboxamida.

17. Un método para la preparación del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, **caracterizado en que** dicho método comprende los siguientes pasos:

(C) Un compuesto de fórmula general (II) reacciona con un compuesto de fórmula general (III) en condiciones básicas para dar un compuesto de fórmula general (IV):



(D) Reacción de condensación entre el compuesto de fórmula general (IV) y un compuesto de fórmula general (V) en presencia de un reactivo de condensación para dar un compuesto de fórmula general (I),



5 en el que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, Q, L, m, n se definen como la reivindicación 1; L', M' representan grupos que permiten la reacción de condensación producida entre ellos, que comprenden grupo amino, carboxilo, anhídrido ácido, grupo éster, grupo carboxihaluro, preferiblemente grupo amino, carboxilo o carboxihaluro; o grupos orgánicos que se pueden convertir en grupo amino, carboxilo o carboxihaluro por métodos convencionales, y R₁₅ representa un grupo fácilmente separable, que es seleccionado de halógeno o metilsulfonilo, etilsulfonilo, o p-metilbencenosulfonilo.

10 18. El método de la reivindicación 17, **caracterizado en que** dicho grupo orgánico comprende nitro o grupo éster.

15 19. El método de la reivindicación 17 o 18, **caracterizado en que:**

(A) la base usada en la preparación del compuesto de fórmula general (IV) es seleccionada de base orgánica o base inorgánica, y dicha base orgánica comprende n-butillitio, metóxido sódico, etóxido sódico, tert-butóxido potásico; y dicha base inorgánica comprende hidróxido sódico, hidróxido potásico, amida de sodio, hidruro sódico, y se prefiere hidruro sódico.

20 (B) en la preparación del compuesto de fórmula general (I), en el caso de reacción de condensación producida entre carboxilo y amino, el reactivo de condensación es seleccionado de N,N-diciclohexilcarbodiimida, N,N-diisopropilcarbodiimida, N,N-dietilcarbodiimida, mezcla de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo, y mezcla de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo etc., y se prefiere N,N-diciclohexilcarbodiimida; en el caso de reacción de condensación producida entre grupo carboxihaluro y amino, el reactivo de condensación es seleccionado de base inorgánica o base orgánica, en el que se prefiere piridina o trietilamina.

25 20. Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 17-19, **caracterizado en que** en la preparación del compuesto (I), dicha base inorgánica comprende carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato cálcico, y dicha base orgánica comprende trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, tripropilamina, o tributilamina.

30 21. Utilización del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la preparación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades celulares proliferativas.

35 22. La utilización de la reivindicación 21, **caracterizada en que** dicho compuesto se utiliza independientemente o en combinación con otros compuestos farmacéuticos.

23. Una composición farmacéutica que comprende la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1 o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y portadores farmacéuticamente aceptables.

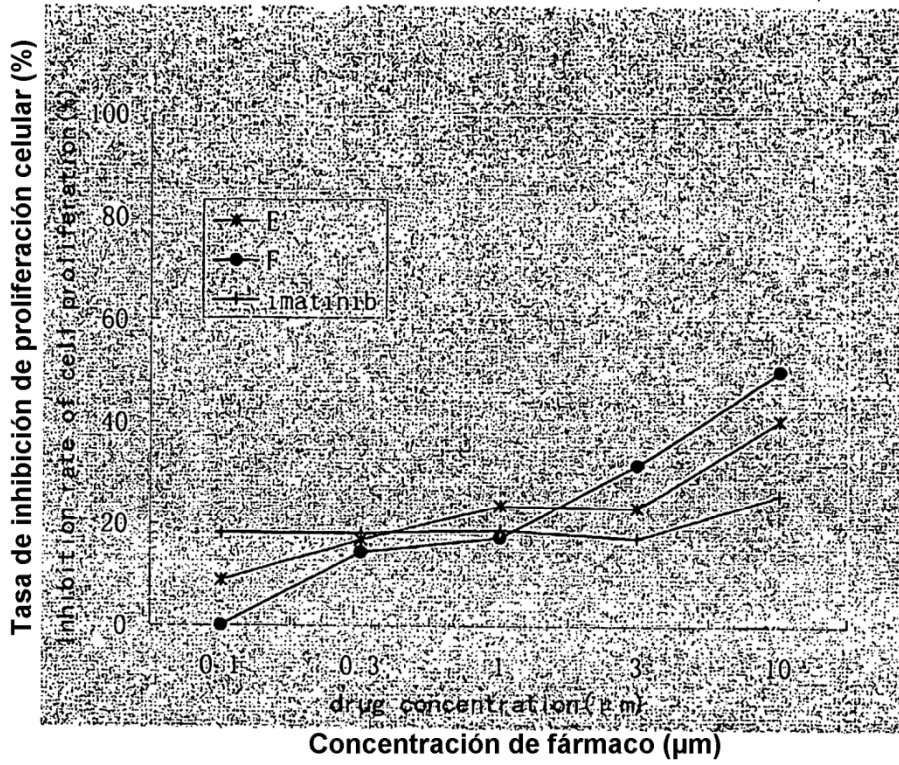


FIG. 1

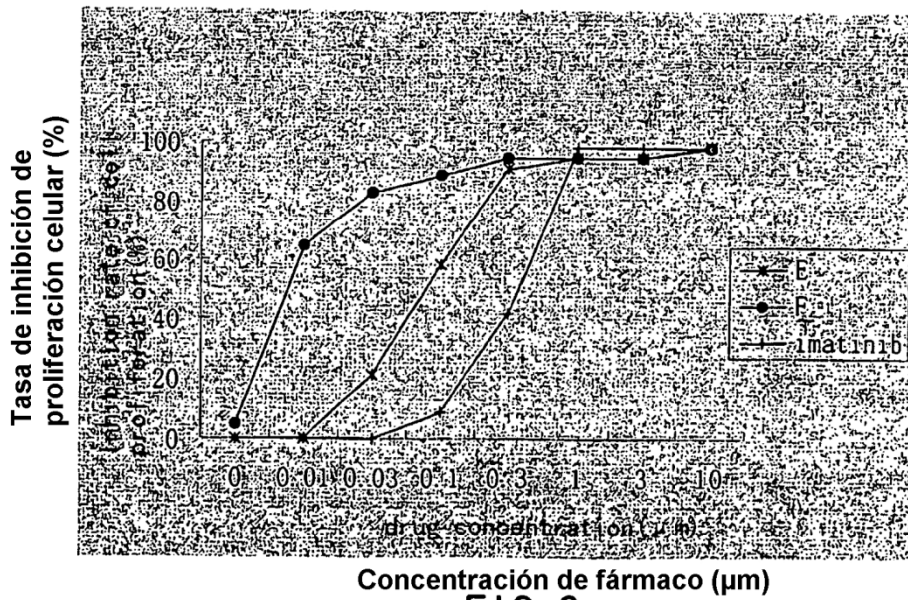
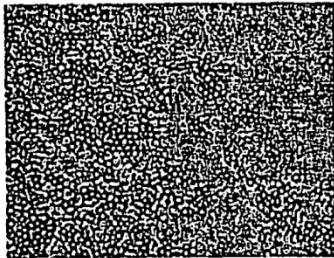


FIG. 2

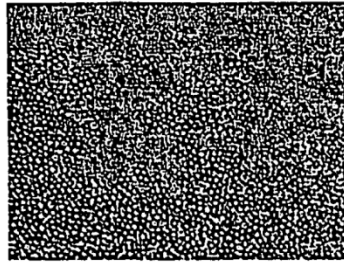
K562



control

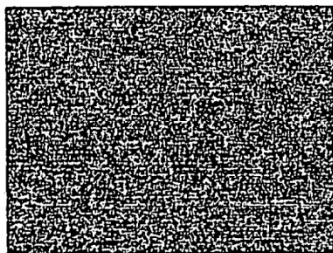
FIG. 3-a

HL-60



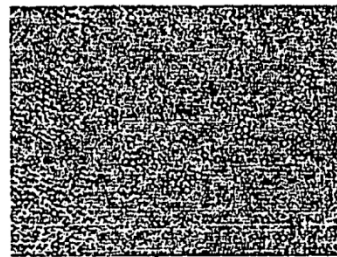
control

FIG. 3-b



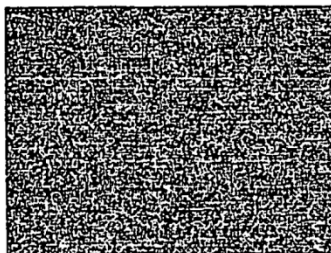
compuesto E0. 3 μ M

FIG. 3-c



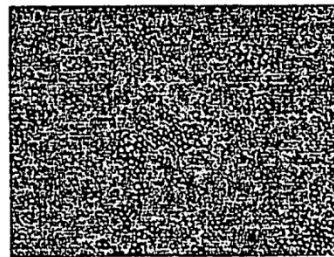
compuesto E10 μ M

FIG. 3-d



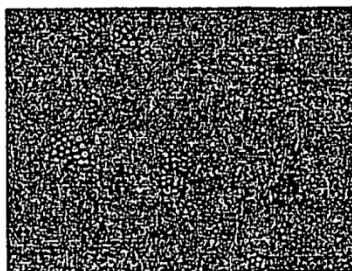
compuesto E0. 03 μ M

FIG. 3-e



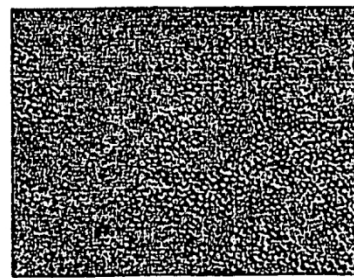
compuesto E10 μ M

FIG. 3-f



Imatinib 0. 3 μ M

FIG. 3-g



Imatinib 10 μ M

FIG. 3-h

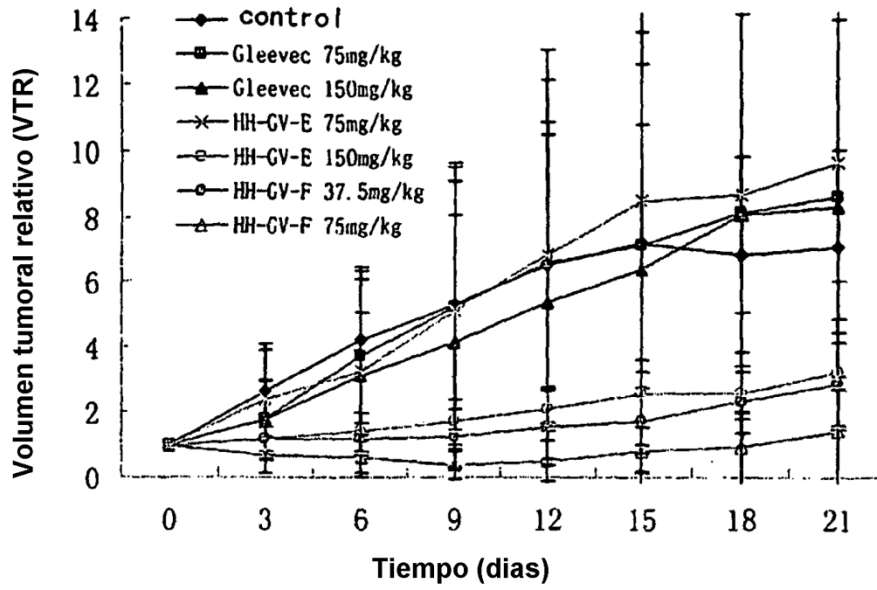


FIG. 4

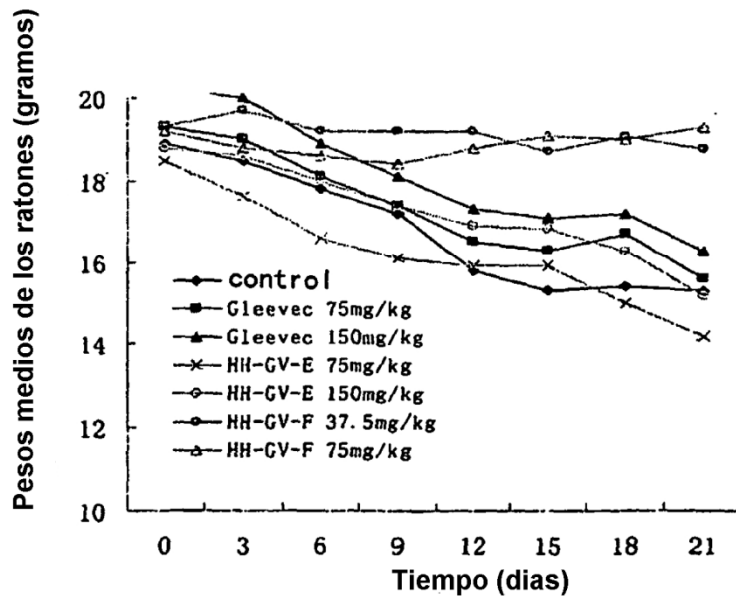


FIG. 5

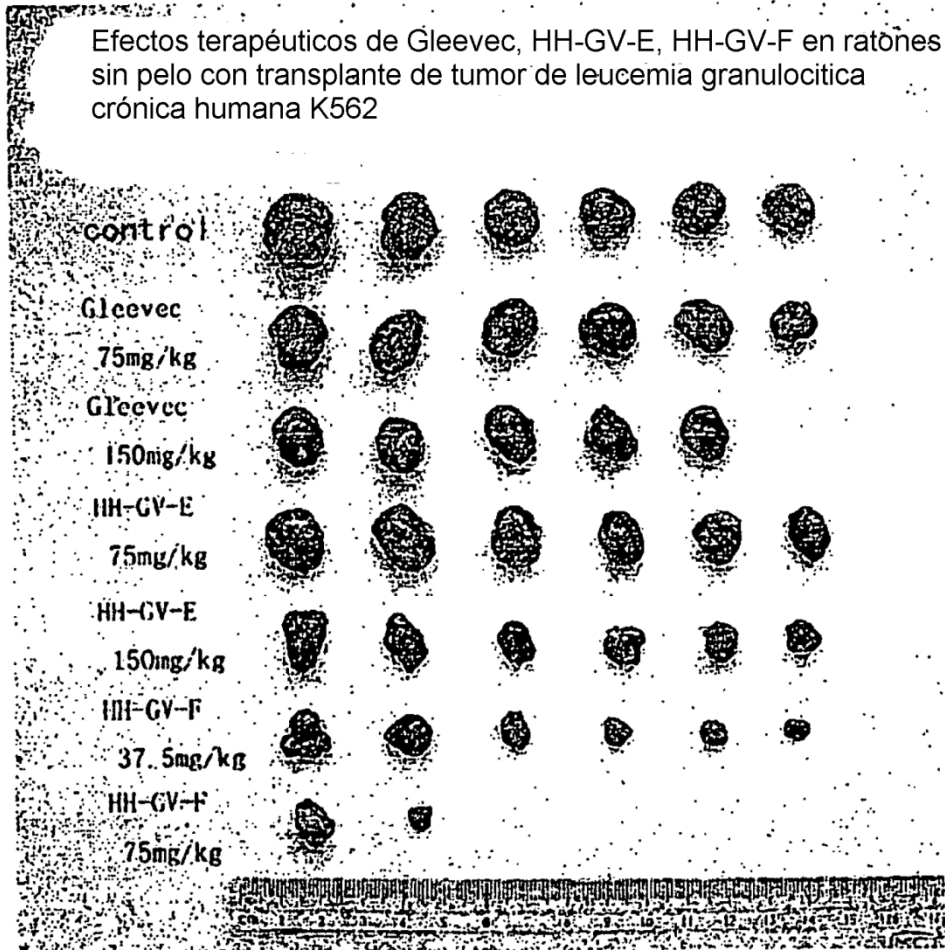


FIG 6

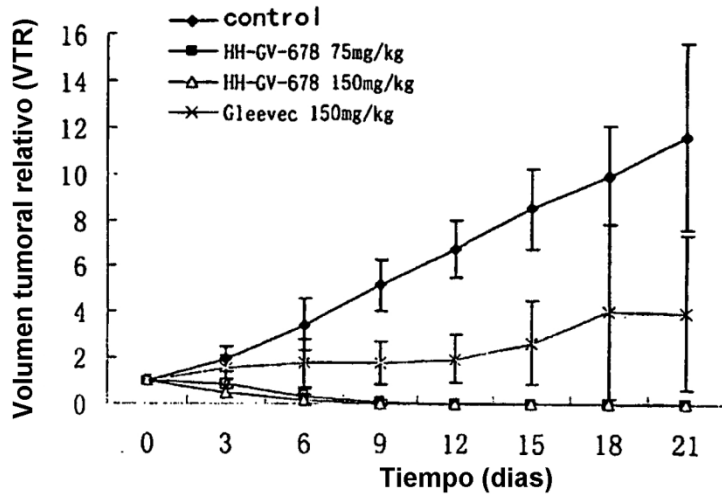


FIG. 7

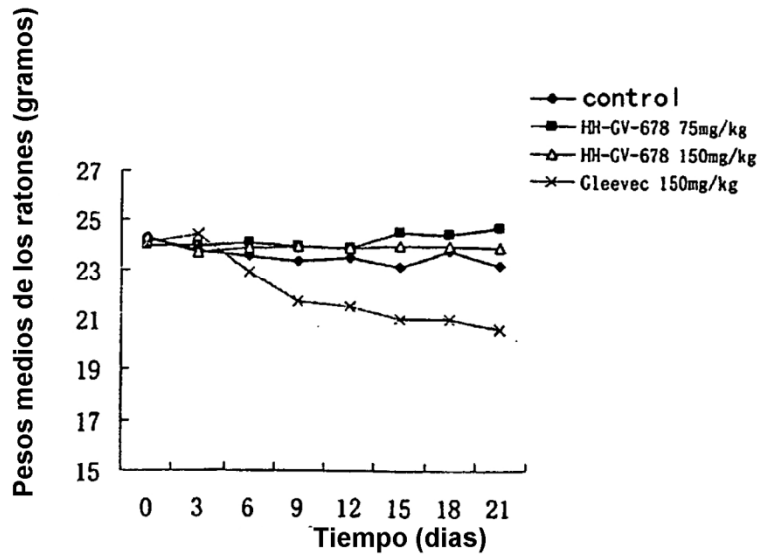


FIG. 8

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 *Esta lista de referencias citadas por el solicitante quiere únicamente ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto un gran cuidado en su concepción, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEB declina toda responsabilidad a este respecto.*

Documentos de patente que se citan en la descripción

- EP 0564409 A [0004]
- WO 9811095 A [0004]

Literatura no-patente que se cita en la descripción

- **NEIL P. SHAH.** Overriding Imatinib Resistance with a Nobel ABL Kinase Inhibitor [0005]