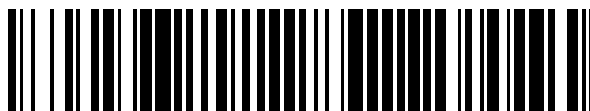


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 097**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2010 E 10727227 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2014 EP 2435435**

54 Título: **Inhibidores de pirimidina de actividad quinasa**

30 Prioridad:

27.05.2009 US 181555 P

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

04.04.2014

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**CLARK, RICHARD F.;
BA-MAUNG, NWE Y.;
ERICKSON, SCOTT A.;
FIDANZE, STEVE D.;
MANTEI, ROBERT A.;
SHEPPARD, GEORGE S.;
SORENSEN, BRYAN K.;
WANG, GARY T.;
WANG, JIEYI y
BELL, RANDY L.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 453 097 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

Inhibidores de pirimidina de actividad quinasa

5 **Campo técnico**

Se proporcionan aquí compuestos que inhiben proteína quinasa tales como IGF-1R, composiciones que contienen los compuestos y compuestos y dichas composiciones para uso en el tratamiento de enfermedades.

10 **Antecedentes**

Se ha implicado a las tirosina quinasa de receptores (RTK) en las rutas de señalización celular que controlan diversas funciones celulares, incluyendo la división, el crecimiento, el metabolismo, la diferenciación y la supervivencia de las células, a través de la fosforilación reversible de los grupos hidroxilo de los residuos de tirosina de las proteínas. Las señales extracelulares se transducen por activación de los receptores de la superficie celular, amplificándose y propagándose utilizando una compleja coreografía de cascadas de sucesos de fosforilación de proteínas y desfosforilación de proteínas para evitar una señalización incontrolada. Estas rutas de señalización están altamente reguladas, con frecuencia por rutas de quinasa complejas e interrelacionadas, donde cada quinasa puede a su vez estar regulada por una o más de otras quinasa y proteína fosfatasa. La importancia biológica de estos sistemas sensiblemente afinados es tal que se han relacionado una variedad de trastornos proliferativos celulares con defectos en una o más de las diversas rutas de señalización celular mediadas por tirosina o serina/treonina quinasa.

Las tirosina quinasa de receptores (RTK) catalizan la fosforilación de ciertos residuos de aminoácidos de tirosilo en diversas proteínas, incluidas ellas mismas, que controlan el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular. El receptor del factor-1 de crecimiento de tipo insulina (IGF-1R) es una tirosina quinasa de transmembrana ubicada entre tipos celulares fetales y posnatales. El eje de señalización del IGF está constituido por múltiples ligandos (IGF-1, IGF-2 e insulina), al menos seis proteínas de unión a ligando de alta afinidad y proteasas, múltiples receptores (IGF-1R e IGF-2R, IR e IRR) y otras muchas proteínas de señalización secuencia abajo (Pollak, M. N. *et al.*, *Nature Reviews Cancer* (2004), 4(7): 505-518). La estructura y la función del IGF-1R han sido revisadas por Adams *et al.*, *Cell. Mol. Life Sci.* (2000), 57: 1050-1093, y Benito, M. *et al.*, *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* (1996), 28(5): 499-510. El receptor se activa por los ligandos IGF-1 e IGF-2, que son proteínas mitogénicas que señalizan a través de IGF-1R e IR de un modo endocrino, paracrino o autocrino. La activación de la tirosina quinasa de los receptores de IGF-1 provoca respuestas celulares, que incluyen la proliferación celular y la protección de las células frente a la apoptosis. (Íd.) La sobreexpresión de IGF-1R da lugar a la transformación maligna de células cultivadas, mientras que la regulación a menos puede revertir el fenotipo transformado de las células tumorales y potencialmente hacerlas susceptibles a la apoptosis. (Íd.) Existen dos variantes de ajuste del gen IR, la isoforma IR- β , que regula la captación de glucosa y se expresa en hígado, músculo y tejido adiposo, y la isoforma A del receptor de insulina humano (IR-A) con variante en el exón 11, que se une a IGF-2 con gran afinidad y promueve la proliferación y la protección frente a la apoptosis (Sciacca L., *Oncogene* (2002), 21(54): 8240-8250). IR-A se expresa predominantemente en tejido fetal y neoplasias, y, en este receptor, IGF-2 es más potente que la insulina en la estimulación de la migración de las células cancerosas. (Sciacca, *Oncogene* (2002), supra). La tirosina quinasa de receptores relacionada con el receptor de insulina (IRR) tiene un 79% de homología con el dominio de quinasa de IR y se expresa sólo en unos pocos tipos celulares limitados (Dandekar, A. A. *et al.*, *Endocrinology* (1998), 139(8): 3578-3584).

IGF-1R es una tirosina quinasa de receptor de la superficie celular heterotetramérica de transmembrana (Benito, *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* (1996)). Un dominio de unión a IGF-1 forma parte de la cadena alfa extracelular de IGF-1R, mientras que la cadena beta intracelular contiene el dominio de tirosina quinasa. Tres residuos de tirosina representan sitios de autofosforilación, concretamente Tyr¹¹³¹, Tyr¹¹³⁵ y Tyr¹¹³⁶, dentro del bucle de activación del dominio catalítico beta de IGF-1R (Li, W. *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2006), 281(33): 23785-23791). Se requiere la fosforilación de los tres para una activación total del receptor, y ésta precede a la fosforilación de las tirosinas de yuxtamembrana y de las serinas de los extremos carboxi. El receptor de insulina tiene tres sitios de autofosforilación similares sobre el bucle de activación y la región de yuxtamembrana. La activación y la autofosforilación dan como resultado el reclutamiento de múltiples proteínas de acoplamiento y la generación de señalización intracelular (Benito, *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* (1996)). Una vez activados, IGF-1R e IR pueden fosforilar o interaccionar directamente con una serie de sustratos proteicos intracelulares, incluyendo IRS-1, IRS-2, Grb2, Grb10, Grb14, Shc, SOC, 14.3.3 y FAK, o indirectamente con otras proteínas, como PI3K y MAPK (Benito, M. *et al.*, *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* (1996), 28(5): 499-510) (Brown, G. C. *et al.*, *Biochem. J.* (1992), 284: 1-13; Bruning, J. C. *et al.*, *Mol. Cell* (1998), 2(5): 559-569). La quinasa de adhesión focal (FAK) tiene un particular interés por su papel como regulador de la supervivencia, la proliferación, la migración y la invasión celular. FAK se activa por receptores de factores de crecimiento, tales como IGF-1R, por unión a través de su dominio N-terminal y autofosforilación en Tyr³⁹⁷. Es común que la FAK esté activada o sobreexpresada en una amplia variedad de cánceres, y puede desempeñar una función en la carcinogénesis humana (van Nimwegen, M. J. *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* (2007), 73(5): 597-609).

65

Además de su papel en cánceres, el receptor de IGF tiene importantes y diversas funciones en el crecimiento y en el desarrollo (Benito, M. *et al.*, *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* (1996), 28(5): 499-510). Se ha implicado a IGF-1R en varias enfermedades metabólicas e inmunológicas (Walenkamp, M. J. *et al.*, *Horm. Res.* (2006), 66(5): 221-230; Kurmasheva, R. T. *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta-Rev. on Cancer* (2006), 1766(1): 1-22; Bateman, J. M. *et al.*, *Cell. Mol. Life Sci.* (2006), 63(15): 1701-1705, LeRoith, D. *et al.*, *Can. Lett.* (2003), 195: 127-137, y Samani A. *et al.*, *Endocrine Reviews* 28(1): 20-47).

Se ha examinado exhaustivamente el papel del sistema de señalización IGF/IGF-1R en el cáncer a lo largo de los últimos 15 años. En particular, la implicación de IGF-1R en el cáncer humano surge de sus funciones en la estimulación de la mitogénesis, la movilidad y la metástasis y en la protección frente a la apoptosis (Kurmasheva, *Biochim. Biophys. Acta* (2006)). Ha crecido el interés al comprender que, además de sus funciones antiapoptóticas y mitogénicas, la señalización IGF/IGF-1R parece ser necesaria para el establecimiento y la continuación de un fenotipo transformado. Se ha establecido que la activación o sobreexpresión constitutiva da frecuentemente como resultado un crecimiento celular no adherente, incluso en condiciones de depleción de suero *in vitro*, y que se asocia a la formación de tumores en ratones desnudos (Kaleko M. *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* (1990), 10(2): 464-473). Y lo que quizá es incluso más importante, se ha establecido firmemente que las células en las que se ha desactivado el gen codificante de IGF-1R son totalmente resistentes a la transformación por agentes que son normalmente capaces de immortalizar a las células normales, como la sobreexpresión de PDGFR o EGFR, el antígeno T del virus SV40, la proteína E5 del virus del papiloma bovino y las ras activadas (DeAngelis T. *et al.*, *Cell. Physiol.* (1995), 164(0): 214-221; Coppola D. *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* (1994), 14 (7): 4588-4595; Morrione A. J., *Virology* 1995, 69: 5300-5303; Sell C. *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* (1994), 14(6): 3604-3612; Sell C. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1993), 90(23): 11217-11221). Por lo tanto, se ha identificado a IGF-1R como el factor de supervivencia principal que protege de la muerte celular inducida por oncogenes (Harrington *et al.*, *EMBO J.* (1994), 13(): 3286-3295). IGF-1R se expresa en un gran número y variedad de tumores y los IGF amplifican el crecimiento tumoral a través de su interacción con el receptor. Se puede encontrar evidencia que apoya el papel de IGF-1R en la carcinogénesis en estudios que utilizan anticuerpos monoclonales dirigidos hacia el receptor que inhiben la proliferación de numerosas líneas celulares en cultivo e *in vivo* (Arteaga C. *et al.*, *Cancer Res.* (1989), 49(22): 6237-6241; Li *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Com.* (1993), 196(1): 92-98; Scotlandi K. *et al.*, *Cancer Res.* (1998), 58(18): 4127-4131). El IGF-1R negativo dominante es capaz de inhibir la proliferación tumoral (Jiang *et al.*, *Oncogene* (1999), 18(44): 6071-6077). El eje de señalización del IGF está implicado en diversos tipos tumorales, incluyendo:

el cáncer de mama (Surmacz, J., *Mammary Gland Bio. Neoplasia* (2000), 5(1): 95-105; LeRoith, *Can. Lett.* (2003), y Arteaga, *Cancer Res.* (1989));

el sarcoma, incluyendo el sarcoma de tejidos blandos (*v.g.*, el sarcoma de cartílago, de tejido conjuntivo (condrosarcoma) y de matriz fibrosa (fibrosarcoma)) y los sarcomas óseos duros (*v.g.*, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y tumor de hueso de células gigantes) (Scotlandi, *Cancer Res.* (1998);

el cáncer de pulmón, incluyendo los carcinomas de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas y los mesoteliomas (Jiang, Y. *et al.*, *Oncogene* (1999), 18: 6071-6077, y LeRoith, *Can. Lett.* (2003);

el cáncer de próstata (Djavan *et al.*, *World J. Urol.* (2001), 19(4): 225-233; O'Brien *et al.*, *Urology* (2001), 58(1): 1-7, y LeRoith, *Can. Lett.* (2003));

el cáncer colorrectal (Guo *et al.*, *Gastroenterology*, 1992, 102, 1101-1108; Durai, R. *et al.*, *Int. J. Colorectal Dis.* (2005), 20(3): 203-220, y LeRoith, *Can. Lett.* (2003));

el cáncer renal (Kellerer M. *et al.*, *Int. J. Cancer* (1995), 62(5): 501-507);

el cáncer pancreático (Bergmann, U. *et al.*, *Cancer Res.* (1995), 55(10): 2007-2011);

los cánceres hematológicos, incluyendo la leucemia linfoblástica de células T, la leucemia mielógena crónica, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia de células pilosas, la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia mielógena aguda, la leucemia neutrofilica crónica, la leucemia linfoblástica aguda de células T, el plasmacitoma, la leucemia inmunoblástica de células grandes, la leucemia de células del manto, el mieloma múltiple, la leucemia megacarioblástica, la leucemia megacariocítica aguda, la leucemia promielocítica, la eritroleucemia, el linfoma maligno, el linfoma de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin, el linfoma linfoblástico de células T, el linfoma de Burkitt, el linfoma folicular, los síndromes mielodisplásicos (Zumkeller W. *et al.*, *Leuk. Lymph.* (2002), 43 (3): 487-491; y Qi, *Ann. Hematol.* (2006), 85: 95-101);

los neuroblastomas (Zumkeller, W. *et al.*, *Horm. Metab. Res.* 1999, 31, 138-141);

los tumores primarios del SNC, incluyendo: los astrocitomas (también conocidos como "gliomas"), incluyendo el glioblastoma multiforme; los meningiomas y los meduloblastomas (Zumkeller, W. *et al.*, *Mol. Pathol.* (2001), 54(4): 227-229; Del Valle L. *et al.*, *Clin. Cancer Res.* (2002), 8: 1822-1830, y Trojan *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1992), 89: 4874-4878);

los tumores secundarios del SNC, es decir, las metástasis en el sistema nervioso central (*v.g.*, el cerebro) de un tumor que se origina fuera del sistema nervioso central (Burfeind P. *et al.*, *PNAS* (1996), 93: 7263-7268);

el cáncer de cabeza y cuello (Wu X. *et al.*, *Clin. Cancer Res.* (2004), 10: 3988-95);

el cáncer de tiroides (Vella V. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2002), 87: 245-254; Vella V. *et al.*, *Mol. Pathol.* (2001), 54 (3): 121-124);

el hepatocarcinoma (Alexia, C. *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* (2004), 68: 1003-1015);

el cáncer de ovarios, el cáncer de vulva, el cáncer de cuello y el cáncer de endometrio;

el cáncer testicular (Neuvians T. P. *et al.*, *Neoplasia* (2005), 7: 446-56);

el cáncer de vejiga (Zhao H. *et al.*, *J. Urology* (2003), 169: 714-717);

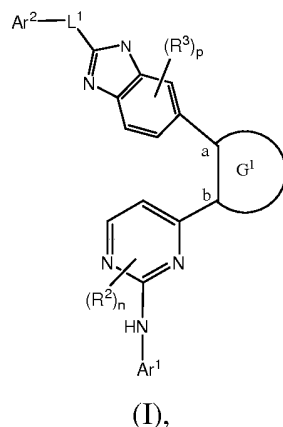
el cáncer esofágico (Sohda M. *et al.*, *Anticancer Research* (2004), 24: 3029-3034);
 el cáncer gástrico (Jiang Y. *et al.*, *Clinical & Experimental Metastasis* (2004), 21: 755-64);
 el cáncer bucal, cáncer de boca (Brady G. *et al.*, *Int. J. of Oral & Maxillofacial Surg.* (2007), 36: 259-62);
 el GIST (tumor estromal gastrointestinal) (Trent J. C. *et al.*, *Cancer* (2006), 107: 1898-908), y
 el cáncer de piel, incluyendo el melanoma (Yeh A. H. *et al.*, *Oncogene* (2006), 25: 6574-81).

Por lo tanto, en virtualmente todos los tipos de cánceres humanos existe una fuerte asociación entre disregulación de la señalización del IGF y carcinogénesis (Bohula E. A. *et al.*, *Anticancer Drugs* (2003), 14(9): 669-682). Se ha visto que la inhibición de la expresión o función de IGF-1R y/o IR bloquea el crecimiento y la metástasis tumoral y también aumenta la sensibilidad a otras terapias antineoplásicas, incluyendo fármacos citotóxicos y radiación (Bohula, *Anticancer Drugs* (2003).

Es, por lo tanto, deseable identificar pequeños compuestos eficaces que inhiban específicamente la transducción de señal y la proliferación celular por modulación de la actividad de las tirosina quinasa para regular y modular la proliferación, la diferenciación o el metabolismo celular anormales o inapropiados. En particular, sería beneficiosa la identificación de métodos y compuestos se inhiban específicamente la función de una tirosina quinasa que sea esencial para los procesos angiogénicos o para la formación de hiperpermeabilidad vascular, que dan lugar a edema, ascitis, efusiones, exudados y extravasación macromolecular y deposición de matriz, así como a trastornos asociados.

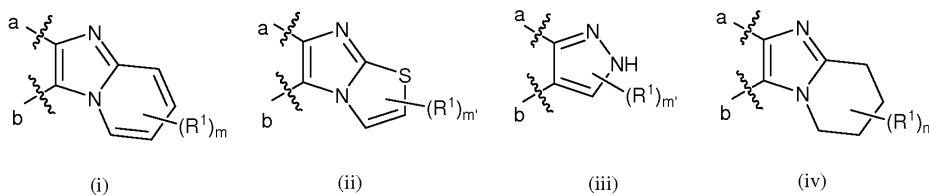
Resumen

Una realización se relaciona con compuestos que tienen la fórmula (I)



o sales, solvatos o combinaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

G¹ corresponde a la fórmula (i), (ii), (iii) o (iv)



m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

m' es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1, 2 ó 3;

R¹, R² y R³ son sustituyentes eventuales y, cuando están presentes, son cada uno independientemente alquilo, halógeno, -O(alquilo), -O(haloalquilo) o haloalquilo;

a y b designan los puntos de unión en los que se unen las fórmulas (i), (ii), (iii) y (iv) a la fórmula (I);

L¹ es un enlace, O, N(H) o (CR⁴R⁵)_q;

R⁴ y R⁵, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halógeno o haloalquilo;

q es 1, 2, 3 ó 4;

- Ar¹ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está independientemente sin substituir o substituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 substituyentes representados por T, donde cada T es seleccionado entre el grupo consistente en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, oxo, CN, NO₂, G², -OR⁶, -OC(O)R⁷, -SR⁶, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)C(O)R⁷, -N(R⁸)C(O)OR⁷, -N(R⁸)S(O)₂R⁷, -N(R⁸)C(O)N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)C(O)-
- 5 (alquilenil C₁₋₆)-N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)S(O)₂N(R⁸)(R⁹), -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁸)(R⁹), -(alquilenil C₁₋₆)-G², -(alquilenil C₁₋₆)-OR⁶, -(alquilenil C₁₋₆)-OC(O)R⁷, (alquilenil C₁₋₆)-SR⁶, -(alquilenil C₁₋₆)-S(O)R⁷, -(alquilenil C₁₋₆)-S(O)₂R⁷, -(alquilenil C₁₋₆)-S(O)₂N(R⁸)(R⁹), -(alquilenil C₁₋₆)-N(R⁸)(R⁹), -(alquilenil C₁₋₆)-N(R⁸)C(O)R⁷, -(alquilenil C₁₋₆)-N(R⁸)C(O)OR⁷, -(alquilenil C₁₋₆)-N(R⁸)S(O)₂R⁷, -(alquilenil C₁₋₆)-N(R⁸)C(O)N(R⁸)(R⁹), -(alquilenil C₁₋₆)-N(R⁸)S(O)₂N(R⁸)(R⁹), -(alquilenil C₁₋₆)-C(O)R⁶, -(alquilenil C₁₋₆)-C(O)OR⁶ y -(alquilenil C₁₋₆)-C(O)N(R⁸)(R⁹);
- 10 dos substituyentes sobre los átomos de carbono vecinales de Ar¹, junto con los átomos de carbono a los que se unen, forman eventualmente un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N(H), O, S, S(O) o S(O)₂, donde cada uno de los heterociclos monocíclicos está eventualmente substituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos alquilo;
- 15 cada caso de R⁶ y R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -(alquilenil C₁₋₆)-CN, -(alquilenil C₁₋₆)-OH, -(alquilenil C₁₋₆)-C(O)OH, G³ o -(alquilenil C₁₋₆)-G³;
- cada caso de R⁷ es independientemente alquilo, haloalquilo, -(alquilenil C₁₋₆)-CN, -(alquilenil C₁₋₆)-OH, G³ o -(alquilenil C₁₋₆)-G³;
- 20 cada caso de R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo;
- cada caso de G² es independientemente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o cicloalqueno, cada uno de los cuales está independientemente sin substituir o substituido con 1,2, 3, 4 ó 5 substituyentes seleccionados entre el grupo consistente en G³, -(alquilenil C₁₋₆)-G³ y R¹⁰;
- 25 cada caso de G³ es independientemente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o cicloalqueno, cada uno de los cuales está independientemente sin substituir o substituido con 1,2, 3, 4 ó 5 grupos R¹⁰;
- Ar² es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está independientemente sin substituir o substituido con 1,2, 3, 4 ó 5 grupos R¹⁰.
- 30 cada caso de R¹⁰ es independientemente alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, oxo, CN, NO₂, -OR^{Z1}, -OC(O)R^{Z2}, -SR^{Z1}, -S(O)R^{Z2}, -S(O)₂R^{Z2}, -S(O)₂N(R^{Z3})(R^{Z4}), -N(R^{Z3})(R^{Z4}), -N(R^{Z3})C(O)R^{Z2}, -N(R^{Z3})C(O)OR^{Z2}, -N(R^{Z3})S(O)₂R^{Z2}, -N(R^{Z3})C(O)N(R^{Z3})(R^{Z4}), -N(R^{Z3})S(O)₂N(R^{Z3})(R^{Z4}), -C(O)R^{Z1}, -C(O)OR^{Z1}, -C(O)N(R^{Z3})(R^{Z4}), -(alquilenil C₁₋₆)-OR^{Z1}, -(alquilenil C₁₋₆)-OC(O)R^{Z2}, -(alquilenil C₁₋₆)-SR^{Z1}, -(alquilenil C₁₋₆)-S(O)R^{Z2}, -(alquilenil C₁₋₆)-S(O)₂R^{Z2}, -(alquilenil C₁₋₆)-S(O)₂N(R^{Z3})(R^{Z4}), -(alquilenil C₁₋₆)-N(R^{Z3})(R^{Z4}), -(alquilenil C₁₋₆)-N(R^{Z3})C(O)R^{Z2}, -(alquilenil C₁₋₆)-N(R^{Z3})C(O)OR^{Z2}, -(alquilenil C₁₋₆)-N(R^{Z3})S(O)₂R^{Z2}, -(alquilenil C₁₋₆)-N(R^{Z3})C(O)N(R^{Z3})(R^{Z4}), -(alquilenil C₁₋₆)-N(R^{Z3})S(O)₂N(R^{Z3})(R^{Z4}), -(alquilenil C₁₋₆)-C(O)R^{Z1}, -(alquilenil C₁₋₆)-C(O)OR^{Z1} o -(alquilenil C₁₋₆)-C(O)N(R^{Z3})(R^{Z4});
- 35 cada caso de R^{Z1}, R^{Z3} y R^{Z4} es independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo, y cada caso de R^{Z2} es independientemente alquilo o haloalquilo.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen cantidades terapéuticamente efectivas de uno o más compuestos de fórmula (I) o de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más soportes farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones farmacéuticas son útiles para el

40 tratamiento de las enfermedades o afecciones aquí descritas.

También se proporciona aquí el uso de uno o más compuestos aquí descritos, o de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de medicamentos para uso en el tratamiento de las enfermedades o afecciones aquí descritas, en particular para uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, del cáncer de mama, del cáncer cervical, del cáncer de colon, del cáncer de endometrio, del cáncer esofágico, del cáncer de pulmón, del cáncer de ovarios, del cáncer de páncreas, del cáncer de próstata, del cáncer rectal, del cáncer de piel, del cáncer de estómago o del cáncer de tiroides, o combinaciones de los mismos, en mamíferos (v.g., humanos) que lo necesiten.

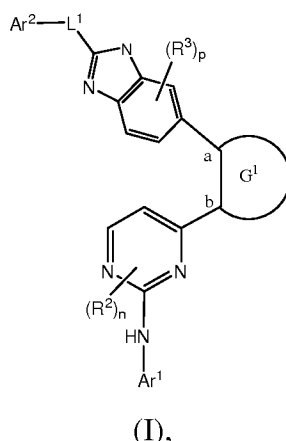
50 Se describen aquí con mayor detalle los compuestos, composiciones que contienen los compuestos y métodos para el tratamiento o la prevención de afecciones o trastornos mediante la administración de los compuestos y sus composiciones farmacéuticas.

55 En los siguientes párrafos se describen estos y otros objetivos de la invención. Estos objetivos no han de ser considerados como limitantes del alcance de la invención.

Descripción detallada

60 Esta descripción detallada pretende únicamente familiarizar a otros expertos en la técnica con la invención de los Solicitantes, sus principios y su aplicación práctica, de tal forma que otros expertos en la técnica puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas como mejor se ajusten a los requerimientos de un uso particular. Esta descripción y sus ejemplos específicos tienen fines meramente ilustrativos. Esta invención, por lo tanto, no se limita a las realizaciones descritas en esta solicitud de patente y puede ser modificada de manera diversa.

65 Se proporcionan compuestos de fórmula (I)



5 donde Ar¹, Ar², R², R³, G¹, n, p y L¹ son como se ha divulgado anteriormente en el Resumen y como se divulga a continuación en la Descripción Detallada. También se divulgan composiciones que contienen dichos compuestos y métodos para tratar afecciones y trastornos usando dichos compuestos y composiciones.

10 En diversas realizaciones, puede haber variables que aparezcan más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto o cualquier otra fórmula aquí expuesta. La definición de una variable en cada caso es independiente de su definición en otro caso. Además, se permiten combinaciones de variables sólo si dichas combinaciones dan lugar a compuestos estables. Son compuestos estables compuestos que pueden ser aislados de una mezcla de reacción.

a. Definiciones

15 Tal como se utilizan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, y a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

20 El término "alqueno", tal como se utiliza aquí, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Como ejemplos representativos de alqueno, se incluyen, aunque sin limitación, etenilo, 3-metilbut-2-enilo, prop-1-enilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

25 El término "alquilo", tal como se utiliza aquí, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada saturada de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo C₁₋₆", tal como se utiliza aquí, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada saturada de 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos representativos de alquilo, se incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilpropilo, 1-etilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2-etilhexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

30 El término "alquilenilo" o "alquilenilo" significa un grupo divalente derivado de una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada saturada de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilenilo C₁₋₆" significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturada de 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos representativos de alquilenilo, se incluyen, aunque sin limitación, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH(C₂H₅)-, -CH(CH(CH₃)(C₂H₅))-, -C(H)(CH₃)CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

35 El término "alquinilo", tal como se utiliza aquí, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Como ejemplos representativos de alquinilo, se incluyen, aunque sin limitación, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1,1-dimetilprop-2-inilo, 1-propilpent-3-inilo, 3-butenilo, 2-pentinilo y 1-butenilo.

40 El término "arilo", tal como se utiliza aquí, significa fenilo o un arilo bicíclico. El arilo bicíclico es naftilo, o un fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un fenilo fusionado a un cicloalqueno monocíclico. Como ejemplos representativos del arilo bicíclico, se incluyen, aunque sin limitación, dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo y tetrahidronaftalenilo. El fenilo y los arilos bicíclicos, a excepción de los arilos bicíclicos representados por Ar¹ y Ar², se unen al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono contenido en el fenilo y los arilos bicíclicos, respectivamente. Los arilos bicíclicos representados por Ar¹ y Ar² se unen al resto parental a través de cualesquiera átomos de carbono sustituibles del resto de fenilo de los arilos bicíclicos.

45 El término "cicloalqueno", tal como se utiliza aquí, significa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico que contiene cero heteroátomos en el anillo. El cicloalqueno monocíclico tiene tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas de anillo de tres o cuatro miembros tienen un doble enlace, los sistemas de anillo de cinco o seis miembros tienen uno o dos dobles enlaces y los sistemas de anillo de siete u ocho miembros tienen uno, dos o tres dobles enlaces. Como ejemplos representativos de los

cicloalquenos monocíclicos, se incluyen, aunque sin limitación, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo y 3-ciclopenten-1-ilo. Los cicloalquenos bicíclicos son ejemplificados por un cicloalqueno monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico o un cicloalqueno monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico. Como ejemplos representativos de sistemas de anillo bicíclicos, se incluyen, aunque sin limitación,

5 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-indenilo, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno y octahidronaftalenilo. Los grupos cicloalqueno se unen al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono sustituible de los grupos y pueden contener uno o dos puentes de alqueno de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, donde cada puente une dos átomos no adyacentes de los grupos.

El término "cicloalquilo", tal como se utiliza aquí, significa un cicloalquilo monocíclico o bicíclico o un cicloalquilo espirocíclico. El cicloalquilo monocíclico es un sistema de anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos de carbono y cero heteroátomos como átomos del anillo y cero dobles enlaces. Como ejemplos de cicloalquilos monocíclicos, se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El cicloalquilo bicíclico es ejemplificado por un cicloalquilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico. Como ejemplos representativos de cicloalquilos bicíclicos, se incluyen, aunque sin limitación, biciclo[4.1.0]heptano, biciclo[6.1.0]nonano, octahidroindeno y decahidronaftaleno. Los grupos cicloalquilo monocíclicos y bicíclicos pueden contener uno o dos puentes de alqueno de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, donde cada puente une dos átomos no adyacentes de los grupos. Como ejemplos de dichos cicloalquilos con puentes, se incluyen, aunque sin limitación, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, adamantilo (triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano) y noradamantilo (octahidro-2,5-metanopentaleno). El cicloalquilo espirocíclico es ejemplificado por un cicloalquilo monocíclico o bicíclico en el que dos de los sustituyentes sobre el mismo átomo de carbono del anillo, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo monocíclico de 3, 4, 5 ó 6 miembros. Un ejemplo de un cicloalquilo espirocíclico es el espiro[2.5]octano. Los grupos cicloalquilo monocíclicos, bicíclicos y espirocíclicos pueden unirse al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono sustituible de los grupos.

El término "cicloalquilo C₃₋₆", tal como se utiliza aquí, significa un cicloalquilo monocíclico de 3, 4, 5 ó 6 miembros como aquí se define.

El término "halo" o "halógeno", tal como se utiliza aquí, significa -Cl, -Br, -I o -F.

El término "haloalquilo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo alquilo, como aquí se define, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete átomos de hidrógeno están substituidos por halógeno. Como ejemplos representativos de haloalquilo, se incluyen, aunque sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetilo, 2-fluoropropilo, 2-fluoro-1-metiletilo, 2,2-difluoroetilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo, difluorometilo, 3-fluoro-3-metilbutilo, 3,3,3-trifluoropropilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo y 2-yodoetilo.

El término "haloalquilo C₁₋₆", tal como se utiliza aquí, significa un grupo alquilo C₁₋₆, como aquí se define, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete átomos de hidrógeno están substituidos por halógeno.

El término "heteroarilo", tal como se utiliza aquí, significa un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado entre el grupo consistente en O, N y S. El anillo de 5 miembros contiene dos dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro heteroátomos. El anillo de 6 miembros contiene tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro heteroátomos. Como ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico, se incluyen, aunque sin limitación, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico es ejemplificado por un heteroarilo monocíclico fusionado a fenilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico. Como ejemplos no limitativos de heteroarilos bicíclicos, se incluyen, aunque sin limitación, benzofuranilo, benzoxadiazolilo, 1,3-benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, cromenilo, cinolinilo, furopiridina, indolilo, indazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxazolopiridina, quinolinilo y tienopiridinilo. Los grupos heteroarilo monocíclicos y bicíclicos, a excepción de los heteroarilos bicíclicos representados por Ar¹ y Ar², se conectan al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono sustituible o de cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido en los grupos. Los heteroarilos bicíclicos representados por Ar¹ y Ar² se conectan al resto molecular parental a través de cualesquiera átomos de carbono sustituibles del resto de heteroarilo monocíclico del grupo. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre de los anillos de heteroarilo de los presentes compuestos pueden eventualmente oxidarse, y quedan contemplados dentro del alcance de la invención.

El término "heterociclo" o "heterocíclico", tal como se utiliza aquí, significa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico o espirocíclico que contiene al menos un heteroátomo. El heterociclo monocíclico es un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado entre el grupo consistente en O, N y S. El anillo de 3 ó 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado entre el grupo consistente O, N y S y eventualmente un doble enlace. El anillo de 5 miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre el grupo consistente en O, N y S. El anillo de 6, 7 ó 8 miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre el grupo consistente en O, N y S. Como ejemplos no limitativos de heterociclos monocíclicos, se incluyen, aunque sin limitación, azetidino, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 3,4-dihidropiran-6-ilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolínilo, imidazolidínilo, isotiazolidínilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxetanilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo,

pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tiopirano y tritiano. El heterociclo bicíclico es ejemplificado por un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo heterocíclico monocíclico. Como ejemplos no limitativos de heterociclo bicíclico, se incluyen, aunque sin limitación, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzoditolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo. Heterociclo espirocíclico significa un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico en el que dos sustituyentes sobre el mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman un cicloalquilo monocíclico o heterociclo monocíclico de 3, 4, 5 ó 6 miembros. Un ejemplo de un espiroheterociclo es el 5-oxaespiro[3,4]octano. Los grupos heterocíclicos monocíclicos, bicíclicos y espirocíclicos se conectan al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono sustituible o de cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido en el grupo. Los grupos heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos pueden contener un puente de alquilenilo de 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o uno o dos puentes de alquilenilo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, donde cada puente une dos átomos de carbono no adyacentes de los grupos. Como ejemplos de dichos heterociclos con puentes, se incluyen, aunque sin limitación, oxaadamantano (2-oxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano), octahidro-2,5-epoxipentaleno, hexahidro-2*H*-2,5-metanociclopenta[*b*]furano, hexahidro-1*H*-1,4-metanociclopenta[*c*]furano, oxabicyclo[2.2.1]heptano y 2,4-dioxabicyclo[4.2.1]nonano. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre de los anillos heterocíclicos pueden eventualmente oxidarse (v.g., 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolina sulfona)), y los átomos de nitrógeno pueden eventualmente estar cuaternizados.

Si se describe un sustituyente como eventualmente sustituido con hasta un número concreto de radicales distintos del hidrógeno, ese sustituyente puede o bien (1) no estar sustituido, o bien (2) estar sustituido con hasta ese número concreto de radicales distintos del hidrógeno o con hasta el número máximo de posiciones sustituibles sobre el sustituyente, lo que quiera que sea menor. Así, por ejemplo, si se describe un sustituyente como un heteroarilo eventualmente sustituido con hasta 5 radicales distintos del hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 5 posiciones sustituibles estaría eventualmente sustituido con hasta sólo tantos radicales distintos del hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Para ilustrarlo, el tetrazolilo (que tiene sólo una posición sustituible) estaría eventualmente sustituido con hasta un radical distinto del hidrógeno.

El término "oxo", tal como se utiliza aquí, significa =O.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o eliminar una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes.

Los términos "prevenir" y "prevención" se refieren a un método para prevenir la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes o para impedir que un sujeto adquiera una enfermedad. Tal como se usan aquí, "prevenir" y "prevención" incluyen también el retraso en la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes y la reducción del riesgo que presenta un sujeto de adquirir una enfermedad.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a aquella cantidad del compuesto que se está administrando que resulta suficiente para prevenir el desarrollo de la afección o trastorno que se esté tratando o aliviar en alguna medida uno o más de sus síntomas.

El término "modular" se refiere a la capacidad de un compuesto para aumentar o reducir la función, o actividad, de una quinasa. "Modulación", tal como se utiliza aquí en sus diversas formas, pretende abarcar el antagonismo, el agonismo, el antagonismo parcial y/o el agonismo parcial de la actividad asociada a quinasa. Los inhibidores de quinasas son compuestos que, v.g., se unen a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan a menos la transducción de señal. Los activadores de quinasas son compuestos que, v.g., se unen a, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, potencian la activación, sensibilizan o regulan a más la transducción de señal.

El término "composición", tal como se utiliza aquí, pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable", se entiende que el soporte, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ha de ser perjudicial para su receptor.

El "sujeto" se define aquí de manera que incluye animales, tales como mamíferos, incluyendo, aunque sin limitación, primates (v.g., humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un humano.

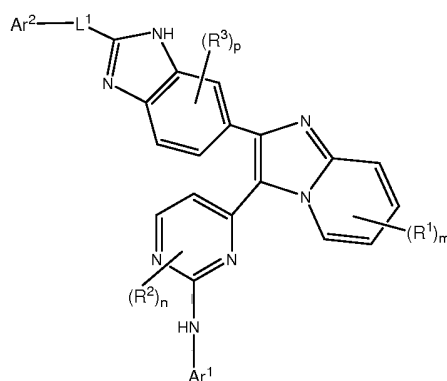
b. Compuestos

Los inhibidores de IGF-1R tienen la fórmula (I) como se ha descrito en el Resumen.

Los valores particulares de los grupos variables en los compuestos de fórmula (I) son como se indica a continuación. Dichos valores pueden ser usados cuando sea apropiado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidos anteriormente o a continuación.

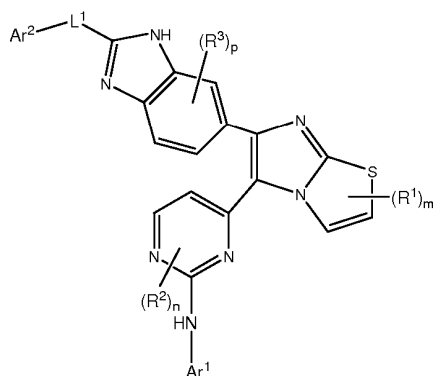
En los compuestos de fórmula (I), el anillo G¹ tiene valores como se ha divulgado en el Resumen.

En ciertas realizaciones, el anillo G¹ tiene la fórmula (i). Así, como ejemplos de compuestos, se incluyen aquí, aunque sin limitación, los de la fórmula (I-i)



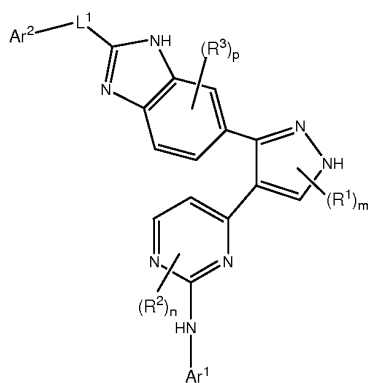
(I-i).

- 5 Otras realizaciones proporcionan compuestos de fórmula (I) donde G¹ tiene la fórmula (ii). Como ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, los que tienen la fórmula (I-ii)



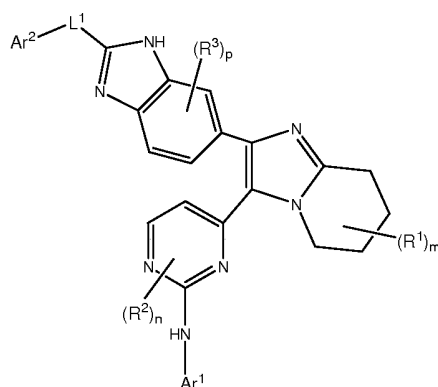
(I-ii).

- 10 Aún otras realizaciones incluyen aquéllos en los que el anillo G¹ tiene la fórmula (iii), tales como los de la fórmula (I-iii)



(I-iii).

- 15 Aún otra clase de compuestos de fórmula (I) incluye aquéllos en los que G¹ tiene la fórmula (iv), tales como los de la fórmula (I-iv)



(I-iv).

Las variables Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 , R^3 , m , m' , n , p y L^1 para los compuestos de fórmula (I-i), (I-ii), (I-iii) y (I-iv) son como se ha divulgado anteriormente en el Resumen y como se divulgará a continuación en las secciones de la Descripción detallada.

5

R^1 , R^2 y R^3 son sustituyentes eventuales sobre cualesquiera átomos sustituibles de los anillos, a menos que se indique lo contrario.

10 Conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, la variable m para los compuestos de fórmula (I), (I-i) y (I-iv) tiene significados como los proporcionados en la sección de Resumen. Por ejemplo, una realización se relaciona con compuestos de fórmula (I), (I-i) o (I-iv) donde m es 0. En una realización de los compuestos de fórmula (I), (I-i) o (I-iii), m es 1 ó 2.

15 Conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, m' , para los compuestos de fórmula (I), (I-ii) y (I-iii), tiene significados como los proporcionados en la sección de Resumen. Por ejemplo, una clase de compuestos de fórmula (I), (I-ii) y (I-iii) incluye los que se han definido donde m' es 0 ó 1.

20 Una clase de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) incluye los que se han definido donde cada sustituyente eventual, R^1 , cuando está presente, es independientemente alquilo C_{1-6} , halógeno o haloalquilo C_{1-6} . En una realización, cada sustituyente eventual, R^1 , cuando está presente, es alquilo C_{1-6} . Por ejemplo, R^1 , cuando está presente, es metilo o etilo.

25 Conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, la variable 'n' para los compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) tiene significados como los divulgados en el Resumen; por ejemplo, n es 0. En cierta clase de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv), n es 1 ó 2.

30 En la clase de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) donde n es 1 ó 2, R^2 es como se define en el Resumen. En ciertas realizaciones, cada R^2 , cuando está presente, es independientemente alquilo C_{1-6} , halógeno o haloalquilo C_{1-6} . En una realización, el sustituyente eventual R^2 , cuando está presente, es alquilo C_{1-6} . Por ejemplo, R^2 es metilo.

En una clase de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv), p es 0. En otra clase de compuestos, p es 1 ó 2.

35 En la clase de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) donde p es 1 ó 2, R^3 es un sustituyente sobre el anillo de fenilo del resto de bencimidazolilo y tiene significados como los definidos en el Resumen. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cada uno de los sustituyentes eventuales R^3 , cuando están presentes, es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en alquilo C_{1-6} , halógeno, $-O(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-O(\text{haloalquilo } C_{1-6})$ y haloalquilo C_{1-6} . Por ejemplo, cuando están presentes, cada R^3 es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en metilo, etilo, F, Cl, $-O(\text{metilo})$, $-O(\text{trifluorometilo})$ y trifluorometilo.

40

L^1 para los compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) tiene significados como los indicados en el Resumen. En una clase de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv), L^1 es un enlace. En ciertas realizaciones, L^1 es N(H). En otras realizaciones, L^1 es $(CR^4R^5)_q$, donde R^4 , R^5 y q son como se describe aquí en el Resumen y en las realizaciones.

45

Una clase de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) incluye aquéllos en los que q es 1 ó 2. En ciertas realizaciones, q es 1.

50

R^4 y R^5 tienen valores como se divulga en el Resumen. Conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes de los compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv), R^4 y R^5 son iguales o diferentes, y cada uno es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-6} , tal como, aunque sin limitación, metilo). En una realización, R^4 y R^5 son ambos hidrógeno. En otra realización, uno de R^4 y R^5 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6} , tal como, aunque sin limitación, metilo.

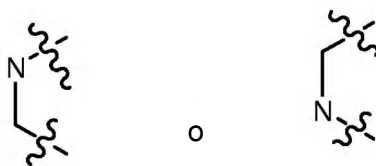
Ar^2 tiene valores como se describe en el Resumen. En una realización, Ar^2 es arilo eventualmente sustituido. En otra realización, Ar^2 es heteroarilo eventualmente sustituido. En aún otra realización, Ar^2 es fenilo eventualmente sustituido. En otra realización más, Ar^2 es heteroarilo monocíclico eventualmente sustituido.

Los sustituyentes eventuales de Ar^2 son como se define en el Resumen. Conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes de los compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv), cada uno de estos sustituyentes eventuales de Ar^2 pueden ser iguales o diferentes y son, por ejemplo, independientemente alquilo (v.g., alquilo C_{1-6} , tal como, aunque sin limitación, metilo), halógeno (v.g., Cl, F y similares), haloalquilo (v.g., haloalquilo C_{1-6} , tal como, aunque sin limitación, trifluorometilo) u $-OR^{Z1}$, donde R^{Z1} es como se divulga en el Resumen. En ciertas realizaciones, R^{Z1} es alquilo C_{1-6} , tal como, aunque sin limitación, metilo.

Ar^1 tiene valores como se describe en el Resumen. Por ejemplo, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes de los compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv), Ar^1 es fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno de los cuales está eventualmente sustituido como se describe en las secciones del Resumen y la Descripción detallada. En una realización, Ar^1 es arilo eventualmente sustituido. En otra realización, Ar^1 es un heteroarilo eventualmente sustituido, por ejemplo, un heteroarilo monocíclico eventualmente sustituido. En aún otra realización, Ar^1 es fenilo eventualmente sustituido. En aún otra realización, Ar^1 es pirazolilo o piridinilo eventualmente sustituido.

Los sustituyentes eventuales de Ar^1 son como se define en el Resumen. Por ejemplo, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes de los compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv), cada uno de los sustituyentes eventuales de Ar^1 son iguales o diferentes y, cuando están presentes, son cada uno independientemente alquilo (v.g., alquilo C_{1-6} , tal como, aunque sin limitación, metilo), halógeno (v.g., F, Cl y similares), haloalquilo (v.g., haloalquilo C_{1-6} , tal como, aunque sin limitación, trifluorometilo), G^2 (v.g., heterociclo, tal como, aunque sin limitación, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo y similares, y cicloalquilo monocíclico C_{3-6} , tal como, aunque sin limitación, ciclopropilo; cada uno de estos anillos está eventualmente sustituido como se describe en el Resumen), $-OR^6$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2N(R^8)(R^9)$, $-N(R^8)(R^9)$, $-N(R^8)C(O)-(alquilenil C_{1-6})-N(R^8)(R^9)$, $-(alquilenil C_{1-6})-G^2$ (G^2 , por ejemplo, es heterociclo, tal como, aunque sin limitación, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo y piperidinilo, cada uno de los cuales está eventualmente sustituido como se describe en el Resumen), $-(alquilenil C_{1-6})-OR^6$ o $-(alquilenil C_{1-6})-N(R^8)(R^9)$, donde R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se describe en el Resumen. Cuando Ar^1 es fenilo, dos sustituyentes sobre los átomos de carbono vicinales de Ar^1 , junto con los átomos de carbono a los que se unen, pueden formar un anillo heterocíclico monocíclico como se describe en el Resumen; por ejemplo, pueden formar un heterociclo monocíclico tal como

40



donde cada uno de estos anillos está eventualmente sustituido como se describe en el Resumen.

45 Se aprecia que se contemplan compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) y (I-iv) con combinaciones de las anteriores realizaciones y subgrupos de los grupos particulares definidos, incluyendo realizaciones particulares, más particulares y preferidas.

50 En consecuencia, un aspecto se relaciona con un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) donde L^1 es un enlace y Ar^2 es arilo eventualmente sustituido.

Otro aspecto se relaciona con un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) donde L^1 es N(H) y Ar^2 es arilo eventualmente sustituido.

55 Aún otro aspecto se relaciona con un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) donde L^1 es $(CR^4R^5)_q$ y Ar^2 es arilo eventualmente sustituido.

Aún otro aspecto se relaciona con un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) donde L^1 es un enlace y Ar^2 es heteroarilo eventualmente sustituido.

Otro aspecto se relaciona con un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) donde L^1 es N(H) y Ar^2 es heteroarilo eventualmente sustituido.

5 Aún otro aspecto se relaciona con un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) donde L^1 es $(CR^4R^5)_q$ y Ar^2 es heteroarilo eventualmente sustituido.

Aún otro aspecto se relaciona con un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) donde L^1 es un enlace y Ar^2 es fenilo eventualmente sustituido.

10 Otro aspecto se relaciona con un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) donde L^1 es N(H) y Ar^2 es fenilo eventualmente sustituido.

15 Aún otro aspecto se relaciona con un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) donde L^1 es $(CR^4R^5)_q$ y Ar^2 es fenilo eventualmente sustituido.

Dentro de cada grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) descritos en los párrafos precedentes, Ar^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , m' , n , p , q y los sustituyentes eventuales de Ar^1 y Ar^2 son como se describe en el Resumen y en la Descripción detallada.

20 Así, de cada grupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) descritos en los párrafos precedentes, como ejemplos de un subgrupo se incluyen aquéllos en los que Ar^1 es fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno de los cuales está eventualmente sustituido.

25 Como ejemplos de otro subgrupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv), se incluyen aquéllos en los que Ar^1 es arilo eventualmente sustituido.

Como ejemplos de otro subgrupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv), se incluyen aquéllos en los que Ar^1 es fenilo eventualmente sustituido.

30 Aún otros ejemplos de un subgrupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) incluyen aquéllos en los que Ar^1 es heteroarilo eventualmente sustituido.

35 Otros ejemplos de un subgrupo de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) incluyen aquéllos en los que Ar^1 es heteroarilo monocíclico eventualmente sustituido (por ejemplo, aunque sin limitación, pirazolilo y piridinilo, cada uno de los cuales está eventualmente sustituido).

40 Para cada uno de los grupos y subgrupos de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) antes descritos, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , m' , n , p , q y los sustituyentes eventuales de Ar^1 y Ar^2 son como se describe en el Resumen y en la Descripción detallada. Por ejemplo, en una realización, n , m y p son 0 y m' es 0 ó 1. En otras realizaciones, como ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, aquéllos en los que m y n son 0, p es 1 ó 2, m' es 0 ó 1 y R^3 es seleccionado entre el grupo consistente en alquilo C_{1-6} , halógeno, -O(alquilo C_{1-6}), -O(haloalquilo C_{1-6}) y haloalquilo C_{1-6} . Por ejemplo, R^3 es seleccionado entre el grupo consistente en metilo, etilo, F, Cl, -O(metilo), -O(trifluorometilo) y trifluorometilo. Aún otros ejemplos incluyen, aunque sin limitación, aquéllos en los que m y n son 0, p es 1, m' es 0 ó 1 y R^3 es -O(alquilo C_{1-6}) (v.g., -O(metilo)).

45 Para cada uno de los grupos y subgrupos de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) o (I-iv) antes descritos, R^4 , R^5 y q son como se describe en el Resumen y en la Descripción detallada. Por ejemplo, q es 1 ó 2. En ciertas realizaciones, q es 1. Por ejemplo, R^4 y R^5 son iguales o diferentes y son cada uno independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-6} , tal como, aunque sin limitación, metilo). En otra realización, R^4 y R^5 son ambos hidrógeno. En otra realización, uno de R^4 y R^5 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6} , tal como, aunque sin limitación, metilo.

Como ejemplos no limitativos de compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii) y (I-iv), se incluyen, aunque sin limitación,

55 1-[3-((4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il)amino)fenil]pirrolidin-2-ona;
4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-{2-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina;
60 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-fenilpirimidin-2-amina;
4-{2-[2-(2-clorobencil)-1H-bencimidazol-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-(2-{2-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-bencimidazol-5-il}imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
4-[6-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
65 N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-{6-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}pirimidin-2-amina;

- 4-{6-[2-(2-clorobencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
 N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-{2-[2-(2-feniletile)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-amina;
 N-fenil-4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina;
 5 6-{3-[2-({3-[2-(dimetilamino)etil]fenil)amino]pirimidin-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-N-fenil-1H-bencimidazol-2-amina;
 N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina;
 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina;
 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina;
 10 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[3-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;
 3-({4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;
 6-[3-(2-anilinopirimidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-fenil-1H-bencimidazol-2-amina;
 15 4-[2-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina;
 4-[2-[2-(2,6-difluorobencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina;
 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-{2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}pirimidin-2-amina;
 20 4-[6-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-fenilpirimidin-2-amina;
 4-[6-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina;
 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina;
 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 25 N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)-4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina;
 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-fenilpirimidin-2-amina;
 3-({4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)piridin-2(1H)-ona;
 4-[6-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}pirimidin-2-amina;
 30 N¹-{4-[6-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]pirimidin-2-il}-2-metoxi-N⁴,N⁴-dimetilbenceno-1,4-diamina;
 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(4-cloro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina;
 N¹-{4-[6-[2-(2-clorobencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]pirimidin-2-il}-2-metoxi-N⁴,N⁴-
 dimetilbenceno-1,4-diamina;
 35 2-metoxi-N¹-{4-[6-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]pirimidin-2-il}-N⁴,N⁴-
 dimetilbenceno-1,4-diamina;
 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;
 2-[4-({4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-1H-pirazol-1-il]etanol;
 2-[4-({4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-1H-pirazol-1-il]etanol;
 40 N-(4-fluorofenil)-4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina;
 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina;
 N-(2,4-difluorofenil)-4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina;
 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(2,4-difluorofenil)pirimidin-2-amina;
 N-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-4-(6-{2-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-bencimidazol-6-il}imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 45 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[2-metoxi-5-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;
 N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina;
 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina;
 N-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-(6-{2-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-bencimidazol-6-il}imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 50 1-{{4-({4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-3-metoxifenil}amino)-2-metilpropan-2-ol;
 2-[[4-({4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-3-metoxifenil](metil)amino]etanol;
 55 N-[4-({4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-3-metoxifenil]glicina;
 2-[[3-({4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-4-metoxibencil](metil)amino]etanol;
 N¹-[3-({4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)fenil]-N²,N²-
 dimetilglicinamida;
 60 N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}-4-(6-{2-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-bencimidazol-6-il}imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 N¹-[3-({4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-4-metoxifenil]-N²,N²-
 dimetilglicinamida;
 4-[6-[2-(2-clorobencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}pirimidin-2-amina;
 65 N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}-4-[6-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-

b)[1,3]tiazol-5-il]pirimidin-2-amina;
 N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}-4-{6-[2-(2-metilbencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]pirimidin-2-amina;
 4-[6-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}pirimidin-2-amina;
 4-[6-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}pirimidin-2-amina;
 1-{3-[(4-{3-[2-(2-clorobencil)-1H-bencimidazol-5-il]-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino]fenil}pirrolidin-2-ona;
 N-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-{1-etil-3-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-5-il]-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina;
 4-{3-[2-(2-clorobencil)-1H-bencimidazol-5-il]-1-etil-1H-pirazol-4-il}-N-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}pirimidin-2-amina;
 5-{4-[2-({3-[(dimetilamino)metil]fenil}amino)pirimidin-4-il]-1-etil-1H-pirazol-3-il}-N-fenil-1H-bencimidazol-2-amina;
 4-[3-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-N-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}pirimidin-2-amina;
 4-[3-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina;
 4-{1-etil-3-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-5-il]-1H-pirazol-4-il}-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina;
 4-[3-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}pirimidin-2-amina;
 4-{3-[2-(2-clorobencil)-1H-bencimidazol-5-il]-1-etil-1H-pirazol-4-il}-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}pirimidin-2-amina;
 N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}-4-{1-etil-3-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-5-il]-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina; y
 N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}-4-[1-etil-3-(2-fenil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina; o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente solicitud pueden existir como estereoisómeros, donde están presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de los substituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" aquí utilizados son configuraciones como se define en IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30.

Se apreciará que pueden estar presentes dos o más centros asimétricos en los presentes compuestos, por lo que con frecuencia serán posibles varios diastereómeros y enantiómeros de las estructuras ejemplificadas. Se pretende incluir los diastereómeros puros, los enantiómeros puros y sus mezclas dentro del alcance de la invención.

Se contemplan diversos estereoisómeros (incluyendo enantiómeros y diastereómeros) y sus mezclas (incluyendo los racematos). Se pueden preparar los estereoisómeros individuales de los presentes compuestos sintéticamente a partir de materiales de partida comercializados que contengan centros asimétricos o quirales o por preparación de mezclas racémicas, seguido de resolución del estereoisómero individual utilizando métodos que son conocidos para quienes tienen conocimientos ordinarios en la técnica. Son ejemplos de resolución, por ejemplo, (i) la unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral y la separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía, seguida de liberación del producto ópticamente puro, o (ii) la separación de la mezcla de enantiómeros o diastereómeros en columnas cromatográficas quirales.

Pueden existir isómeros geométricos en los presentes compuestos. Así, diversos isómeros geométricos y sus mezclas, resultantes de la disposición de los substituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono, un doble enlace carbono-nitrógeno, un grupo cicloalquilo o un grupo heterocíclico, son parte de la invención. Se designan los substituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o de un enlace carbono-nitrógeno como de configuración Z o E, y se designan los substituyentes alrededor de un cicloalquilo o de un heterociclo como de configuración cis o trans.

En la presente solicitud, hay que entender que los compuestos aquí divulgados pueden existir como tautómeros individuales o como mezclas en equilibrio de los mismos, donde un protón de un compuesto cambia de un átomo a otro.

Aunque las representaciones estructurales en esta memoria descriptiva pueden mostrar sólo una de las posibles formas tautoméricas o estereoisoméricas, hay que entender que la invención ampara cualquier forma tautomérica o estereoisomérica y sus mezclas y que no se ha de limitar simplemente a cualquier forma tautomérica o estereoisomérica utilizada en denominación de los compuestos o dibujos.

Los presentes compuestos pueden existir en forma radiomarcada o en forma marcada con isótopos, con uno o más átomos que tienen una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa que se encuentra más abundantemente en la naturaleza. Como isótopos de átomos tales como el hidrógeno, el carbono, el fósforo, el azufre, el flúor, el cloro y el yodo, se incluyen, aunque sin limitación, ²H, ³H, ¹⁴C, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl y ¹²⁵I. Compuestos que contienen otros radioisótopos de estos y/o de otros átomos están incluidos dentro del alcance de esta invención. En una realización, los compuestos marcados con isótopos contienen radioisótopos de deuterio (²H), tritio (³H) o ¹⁴C. Los compuestos marcados con isótopos y radiomarcados de esta invención pueden ser preparados por los métodos generales bien conocidos para quienes tienen conocimientos ordinarios en la técnica. Dichos compuestos marcados con isótopos y radiomarcados pueden ser convenientemente preparados

llevando a cabo los procedimientos descritos en los Ejemplos y Esquemas que se darán a continuación, substituyendo con un reactivo marcado con isótopos o radiomarcado de fácil disponibilidad un reactivo no marcado. Los compuestos marcados con isótopos y radiomarcados de la invención pueden ser usados como patrones para determinar la eficacia de los ligandos o moduladores de IGF-1R en los ensayos de unión. También se pueden usar los compuestos marcados con isótopos y radiomarcados de la invención o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o la prevención de las enfermedades o afecciones aquí descritas.

c. Datos biológicos

10 El siguiente ejemplo describe el ensayo que puede ser utilizado para identificar compuestos que tienen actividad quinasa.

Se valoró la actividad de las quinasas IGF-1R mediante en un ensayo de quinasa *in vitro* de fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF) (Mathis, G., HTRF(R) Technology. J. Biomol. Screen, 1999, 4(6): pp. 309-314). Concretamente, se mezclaron 10 µl de los aminoácidos 954-1367 C-terminales del IGF-1R humano recombinante marcado con GST, expresados por baculovirus en células Sf21 (Cell Singaling Technology) con 10 µl de inhibidor (diversas concentraciones, 2% final en DMSO) y 10 µl de ATP (concentración final 50 µM) en tampón de reacción (HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, 0,1% de BSA y DTT 1 mM, volumen final de 40 µl). Se inició la reacción mediante la adición de 10 µl de substrato peptídico biotinilado (Biotin-Ahx-AEEEEYFFLFA, concentración final de 0,5 µM) en una placa negra de 384 pocillos (Packard). Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, se detuvo la reacción mediante adición de 60 µl de tampón de parada/revelado, para dar EDTA 30 mM, 1 µg/ml de estreptavidina-APC (Prozyme), 50 ng/ml de mAb antifosfotirosina PT66-K Criptato de Europio, HEPES 30 mM, pH 7,5, KF 120 mM, 0,005% de Tween-20, 0,05% de BSA). Se dejó que la reacción detenida reposara a temperatura ambiente durante 1 hora y se leyó luego en un detector de fluorescencia de resolución temporal (Envision, Perkin Elmer) a 615 nm y 665 nm simultáneamente. Se utilizó la razón entre la señal de 615 nm y 665 nm en el cálculo de la CI₅₀.

La Tabla 1 demuestra la utilidad de los ejemplos representativos de los compuestos aquí descritos como inhibidores de las quinasas IGF-1R. En la Tabla 1, "A" representa una CI₅₀ menor de 10 nM, "B" representa una CI₅₀ de entre 10 nM y 50 nM, "C" representa una CI₅₀ de entre 51 nM y 100 nM, "D" representa una CI₅₀ de entre 101 nM y 500 nM y "E" representa una CI₅₀ mayor de 500 nM.

Tabla 1

| Ejemplo # | CI ₅₀ | Ejemplo # | CI ₅₀ | Ejemplo # | CI ₅₀ |
|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|
| 1 | B | 24 | B | 49 | B |
| 2 | A | 25 | C | 50 | B |
| 3 | A | 26 | B | 51 | A |
| 4 | B | 27 | B | 52 | A |
| 5 | A | 29 | D | 53 | A |
| 6 | A | 30 | A | 54 | A |
| 7 | A | 31 | B | 55 | A |
| 8 | A | 32 | D | 56 | A |
| 9 | A | 33 | B | 57 | A |
| 10 | B | 34 | B | 58 | E |
| 11 | D | 36 | B | 59 | D |
| 12 | A | 37 | B | 60 | B |
| 13 | B | 38 | D | 61 | B |
| 14 | A | 39 | C | 62 | B |
| 15 | C | 40 | E | 63 | B |
| 16 | C | 41 | D | 64 | D |
| 17 | D | 42 | E | 65 | D |
| 18 | C | 43 | B | 66 | B |
| 19 | E | 44 | E | 67 | C |
| 20 | C | 45 | D | 68 | C |
| 21 | B | 46 | B | 69 | D |
| 22 | A | 47 | B | | |
| 23 | C | 48 | B | | |

35

Se vio que los compuestos valorados mediante el ensayo antes descrito tenían actividad inhibitoria de IGF-1R.

d. Métodos de utilización de los compuestos

En un aspecto, la presente invención proporciona métodos de utilización de uno o más compuestos o composiciones aquí descritos para tratar o prevenir una enfermedad o afección que conlleve mediación, sobreexpresión o disregulación de las quinasas IGF-1R en un mamífero. En particular, se espera que los compuestos aquí descritos tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades o afecciones durante las cuales se expresan proteína quinasas, tales como los miembros de la familia de las quinasas IGF-1R.

En un grupo de realizaciones, como enfermedades y afecciones de humanos u otros animales que pueden ser tratadas con inhibidores de las quinasas IGF-1R, se incluyen, aunque sin limitación, enfermedades que conllevan sobreexpresión o falta de regulación de un miembro de la familia de las proteína quinasas, tales como, aunque sin limitación, el cáncer. Como cánceres, se incluyen, aunque sin limitación, tipos de tumores hematológicos y sólidos, tales como el neuroma acústico, la leucemia aguda, la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia mielógena aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), la leucemia aguda de células T, el carcinoma de células basales, el carcinoma de los conductos biliares, el cáncer de vejiga, el cáncer cerebral, el cáncer de mama (incluyendo el cáncer de mama positivo a los receptores de estrógenos), el carcinoma broncogénico, el linfoma de Burkitt, el cáncer cervical, el condrosarcoma, el cordoma, el coriocarcinoma, la leucemia crónica, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mielocítica crónica (granulocítica), la leucemia mielógena crónica, el cáncer de colon, el cáncer colorrectal, el craneofaringioma, el cistadenocarcinoma, los cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), el carcinoma embrionario, el cáncer de endometrio, el endoteliosarcoma, el ependimoma, el carcinoma epitelial, la eritroleucemia, el cáncer esofágico, el cáncer de mama positivo a los receptores de estrógenos, la trombocitemia esencial, el tumor de Ewing, el fibrosarcoma, el carcinoma gástrico, el cáncer testicular de células germinales, la enfermedad trofoblástica gestacional, el glioblastoma, el cáncer de cabeza y cuello, la enfermedad de las cadenas pesadas, el hemangioblastoma, el hepatoma, el cáncer hepatocelular, el cáncer de próstata insensible a hormonas, el leiomiocarcinoma, el liposarcoma, el cáncer de pulmón (incluyendo el cáncer de pulmón de células pequeñas y el cáncer de pulmón de células no pequeñas), el linfangioendoteliosarcoma, el linfangiosarcoma, la leucemia linfoblástica, el linfoma (linfoma, incluyendo el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma folicular, el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin), neoplasias y trastornos hiperproliferativos de vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias linfoides que tienen su origen en las células T o en las células B, la leucemia, el carcinoma medular, el meduloblastoma, el melanoma, el meningioma, el mesotelioma, el mieloma múltiple, la leucemia mielógena, el mieloma, el mixosarcoma, el neuroblastoma, el oligodendroglioma, el cáncer oral, el sarcoma osteogénico, el cáncer ovárico, el cáncer pancreático, los adenocarcinomas papilares, el carcinoma papilar, el linfoma de células T periférico, el pinealoma, la policitemia vera, el cáncer de próstata (incluyendo el cáncer de próstata insensible a hormonas (refractario)), el cáncer rectal, el carcinoma de células renales, el retinoblastoma, el rhabdomiocarcinoma, el sarcoma, el carcinoma de glándulas sebáceas, el seminoma, el cáncer de piel, el carcinoma de pulmón de células pequeñas, los tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), el cáncer de estómago, el carcinoma de células escamosas, el sinovioma, el carcinoma de las glándulas sudoríparas, el cáncer testicular (incluyendo el cáncer testicular de células germinales), el cáncer de tiroides, la macroglobulinemia de Waldenström, los tumores testiculares, el cáncer uterino, el tumor de Wilms y similares.

También se espera que los compuestos aquí descritos sean útiles en el tratamiento de cánceres o neoplasias pediátricos, incluyendo el rhabdomiocarcinoma embrionario, la leucemia linfoblástica aguda pediátrica, la leucemia mielógena aguda pediátrica, el rhabdomiocarcinoma alveolar pediátrico, el ependimoma anaplásico pediátrico, el linfoma de células grandes anaplásico pediátrico, el meduloblastoma anaplásico pediátrico, el tumor teratoide/rabdoide atípico pediátrico del sistema nervioso central, la leucemia aguda bifenotípica pediátrica, el linfoma de Burkitt pediátrico, los cánceres pediátricos de la familia de tumores de Ewing, tales como los tumores neuroectodérmicos primitivos, el tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, el tumor de Wilm de histología favorable pediátrico, el glioblastoma pediátrico, el meduloblastoma pediátrico, el neuroblastoma pediátrico, la mielocitomatosis derivada de neuroblastoma pediátrica, los cánceres de células pre-B pediátricos (tales como la leucemia), el osteosarcoma pediátrico, el tumor renal rabdoide pediátrico, el rhabdomiocarcinoma pediátrico y los cánceres de células T pediátricos, tales como el linfoma y el cáncer de piel y similares.

La implicación de IGF e IGFR en el cáncer está descrita en Nature Reviews Cancer 8, 915 (2008).

Los métodos de la presente invención conllevan típicamente la administración a un sujeto que necesite tratamiento terapéutico de cantidades terapéuticamente efectivas de uno o más compuestos de fórmula (I). Las cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto que tiene la fórmula (I) dependen del receptor del tratamiento, de la enfermedad tratada y de su gravedad, de la composición que lo contiene, del tiempo de administración, de la vía de administración, de la duración del tratamiento, de la potencia, de la velocidad de aclaramiento y de si se coadministra o no otro fármaco. La cantidad de un compuesto de fórmula (I) utilizada para preparar una composición para administración diaria a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

e. Terapia de combinación

Se proporcionan aquí además métodos de utilización de uno o más compuestos o composiciones de la invención en combinación con uno o más principios activos adicionales. Se espera que los compuestos aquí descritos sean útiles cuando se utilicen con:

agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, inhibidores de la aurora quinasa, otros promotores de la apoptosis (por ejemplo, inhibidores de Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE ("Bi-Specific T cell Engager"), modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de quinazinas dependientes de ciclinas, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, Ig DVD, inhibidores del receptor del homólogo del oncogén vírico de la leucemia (ErbB2), inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de la proteína del choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, inmunológicos, inhibidores de las proteínas de la apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de quinazinas, objetivo de mamíferos de inhibidores de la rapamicina, inhibidores de quinazinas regulados por señales extracelulares activadas por mitógenos de microARN, proteínas de unión multivalentes, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la poliADP (difosfato de adenosina)-ribosa polimerasa (PARP), agentes quimioterapéuticos a base de platino, inhibidores de quinasa de tipo polo (Plk), inhibidores de proteosomas, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de tirosina quinazinas de receptores, alcaloides vegetales retinoides/deltoides, pequeños ácidos ribonucleicos inhibitorios (ARNpi), inhibidores de la topoisomerasa, sus combinaciones y similares.

Un anticuerpo BiTE es un anticuerpo biespecífico que se dirige a las células T para unirse a las células cancerosas uniéndose simultáneamente a las dos células. La célula T ataca entonces a la célula cancerosa diana. Como ejemplos de anticuerpos BiTE, se incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares.

Los ARNpi son moléculas que tienen bases de ARN endógeno o nucleótidos químicamente modificados. Las modificaciones no deben abolir la actividad celular, sino más bien impartir una mayor estabilidad y/o una mayor potencia celular. Como ejemplos de modificaciones químicas, se incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótido, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietilribonucleótidos o una combinación de los mismos. El ARNpi puede tener longitudes variables (10-200 pb) y estructuras variables (horquillas, hélices sencillas/dobles, protuberancias, mellas/huecos, emparejamientos erróneos) y es procesado en la célula para obtener una silenciación de genes activos. En ciertas realizaciones, un ARNpi de doble hélice (ARNdh) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hélice (extremos romos) o extremos asimétricos (salientes). El saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la hebra sentido y/o en la antisentido, y de igual modo puede estar presente sobre los extremos 5' y/o 3' de una hebra dada.

Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que tienen dos o más sitios de unión a antígeno. La proteína de unión multivalente es preferiblemente producida por ingeniería de manera que tenga tres o más sitios de unión a antígeno, y generalmente no es un anticuerpo natural. El término "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína de unión capaz de unirse a dos o más blancos relacionados o no relacionados. Las proteínas de unión de dominio variable doble (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que tienen dos o más sitios de unión a antígeno. Dichas DVD pueden ser monoespecíficas, es decir, capaces de unirse a un antígeno, o multiespecíficas, es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos. Se hace referencia a las proteínas de unión DVD que comprenden dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena ligera como Ig DVD. Cada mitad de una Ig DVD comprende un polipéptido DVD de cadena pesada, un polipéptido DVD de cadena ligera y dos sitios de unión a antígeno. Cada sitio de unión a antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera, con un total de 6 CDR implicadas en la unión a antígeno por sitio de unión a antígeno.

Como agentes alquilantes, se incluyen alretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carboquona, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE[®] (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA[®] (bendamustina), treosulfán, rofosfamida y similares.

Como inhibidores de la angiogénesis, se incluyen inhibidores de la tirosina quinasa de receptores específicos de endotelio (Tie-2), inhibidores de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores de los receptores del factor 2 de crecimiento de tipo insulina (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteínasa 2 de la matriz (MMP-2), inhibidores de la metaloproteínasa 9 de la matriz (MMP-9), inhibidores de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de tromboespondina, inhibidores de la tirosina quinasa de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares. Como antimetabolitos, se incluyen ALIMTA[®] (metrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA[®] (capecitabina), carmofur, LEUSTAT[®] (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, citosina arabinósido, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etinilcitudina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, GEMZAR[®] (gemcitabina), hidroxurea, ALKERAN[®] (melfalán), mercaptopurina, 6-mercaptopurina ribósido, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina,

notatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

5 Como inhibidores de las proteínas Bcl-2, se incluyen AT-101 ((-)-gospol), GENASENSE[®] (G3139 u oblimersen (oligonucleótido antisentido que se dirige a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclox) y similares.

10 Como inhibidores de las quinasas Bcr-Abl, se incluyen DASATINIB[®] (BMS-354825), GLEEVEC[®] (imatinib) y similares.

15 Como inhibidores de CDK, se incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

20 Como inhibidores de COX-2, se incluyen ABT-963, ARCOXIA[®] (etoricoxib), BEXTRA[®] (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX[®] (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX[®] (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoylfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX[®] (rofecoxib) y similares.

25 Como inhibidores de EGFR, se incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna EGF, EMD-7200, ERBITUX[®] (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA[®] (gefitinib), TARCEVA[®] (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, TYKERB[®] (lapatinib) y similares.

30 Como inhibidores de los receptores de ErbB2, se incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN[®] (trastuzumab), TYKERB[®] (lapatinib), OMNITARG[®] (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna HER2), APC-8024 (vacuna HER-2), anticuerpo biespecifico anti-HER2neu, B7.her2lgG3, anticuerpos biespecificos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

35 Como inhibidores de la histona desacetilasa, se incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido suberoilanolidohidroxámico (SAHA), TSA, ácido valproico y similares. Como inhibidores de HSP-90, se incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB[®] (anticuerpo recombinante humano para HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.

40 Como inhibidores de las proteínas de la apoptosis, se incluyen ApoMab (un anticuerpo monoclonal IgG1 madurado por afinidad totalmente humano), anticuerpos que se dirigen a TRAIL o a los receptores de muerte (v.g., agonistas de los receptores proapoptóticos DR4 y DR5), conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y tratuzumab.

45 Como inhibidores de MEK, se incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.

50 Como inhibidores de mTOR, se incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus y similares.

55 Como fármacos antiinflamatorios no esteroideos, se incluyen AMIGESIC[®] (salsalato), DOLOBID[®] (diflunisal), MOTRIN[®] (ibuprofeno), ORUDIS[®] (ketoprofeno), RELAFEN[®] (nabumetona), FELDENE[®] (piroxicam), crema de ibuprofeno, ALEVE[®] (naproxeno) y NAPROSYN[®] (naproxeno), VOLTAREN[®] (diclofenaco), INDOCIN[®] (indometacina), CLINORIL[®] (sulindaco), TOLECTIN[®] (tolmetina), LODINE[®] (etodolaco), TORADOL[®] (ketorolaco), DAYPRO[®] (oxaprozina) y similares.

60 Como inhibidores de PDGFR, e incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares. Como agentes quimioterapéuticos a base de platino, se incluyen cisplatina, ELOXATIN[®] (oxaliplatina) eptaplatina, lobaplatina, nedaplatina, PARAPLATIN[®] (carboplatina), satraplatina y similares. Como inhibidores de quinasas de tipo polo, se incluyen BI-2536 y similares.

65 Como análogos de tromboespondina, se incluyen ABT-510, ABT-567, TSP-1 y similares.

60 Como inhibidores de VEGFR, se incluyen AVASTIN[®] (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME[™] (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR[®] (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT[®] (sunitinib, SU-11248), trampa de VEGF, ZACTIMA[™] (vandetanib, ZD-6474) y similares.

65 Como antibióticos, se incluyen los antibióticos intercalantes aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, annamicina, adriamicina, BLENOXANE[®] (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX[®] o MYOCET[®] (doxorubicina liposomal),

elsamitrucina, epirubicina, glarubicina, ZAVEDOS[®] (idarrubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinoestatina, peplomycin, pirarubicina, rebeccamicina, stimalamer, estreptoizocina, VALSTAR[®] (valubicina), zinoestatina y similares.

5 Como inhibidores de la topoisomerasa, se incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecán, BN-80915, CAMPTOSAR[®] (clorhidrato de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE[®] (dexrazoxina), diflomotecán, edotecarina, ELLENCE[®] o PHARMORUBICIN[®] (epirubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxycamptotecina, gimitecán, lurtotecán, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, toptotecán y similares.

10 Como anticuerpos, se incluyen AVASTIN[®] (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX[®] (cetuximab), HUMAX-CD4[®] (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGF1R, lantuzumab, PANOREX[®] (edrecolomab), RENCAREX[®] (WX G250), RITUXAN[®] (rituximab), ticilimumab, trastuzumab y similares.

15 Como terapias hormonales, se incluyen ARIMIDEX[®] (anastrozol), AROMASIN[®] (exemestano), arzoxifeno, CASODEX[®] (bicalutamida), CETROTIDE[®] (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN[®] (trilostano), dexametasona, DROGENIL[®] (flutamida), EVISTA[®] (raloxifeno), AFEMA[™] (fadrozol), FARESTON[®] (toremifeno), FASLODEX[®] (fulvestrant), FEMARA[®] (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL[®] (doxercalciferol), RENAGEL[®] (carbonato de sevelámero), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE[®] (megesterol), MIFEPREX[®] (mifepristona), NILANDRON[™] (nilutamida), NOLVADEX[®] (citrate de tamoxifeno), PLENAXIS[™] (abarelix), prednisona, PROPECIA[®] (finasterida), rilostano, SUPREFACT[®] (buserelina), TRELSTAR[®] (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS[®] (implante de histrelina), VETORYL[®] (trilostano o modrastano), ZOLADEX[®] (fosrelina, goserelina) y similares.

25 Como deltoides y retinoides, se incluyen seocalcitol (EB 1089, CB 1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinida, PANRETIN[®] (alirretinoína), ATRAGEN[®] (tretinoína liposomal), TARGRETIN[®] (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

Como inhibidores de PARP, se incluyen ABT-888, olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.

30 Como alcaloides vegetales, se incluyen, aunque sin limitación, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

35 Como inhibidores de proteasomas, se incluyen VELCADE[®] (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

Como ejemplos de agentes inmunológicos, se incluyen interferones y otros agentes inmunopotenciadores. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE[®] (interferón gamma-1b) o interferón gamma-nl, sus combinaciones y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE[®] (IFN- α), BAM-002 (glutación oxidado), BEROMUN[®] (tasonermina), BEXXAR[®] (tositumomab), 40 CAMPATH[®] (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 de linfocitos citotóxicos), descarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE[®] (lenograstim), lentinano, alfa-interferón de leucocitos, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna del melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG[™] (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN[®] (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX[®] (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENCE[®] (sipuleucel-T), sargamostim, sizofilán, teceleucina, THERACYS[®] (Bacilo Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN[®] (inmunoterapéutico, Lorus 45 Pharmaceuticals), Z-100 (Substancia Específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN[®] (aldesleucina), ZADAXIN[®] (timalfasina), ZENAPAX[®] (daclizumab), ZEVALIN[®] (90Y-Ibritumomab tiuxetán) y similares.

50 Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación, de las células de los tejidos, para dirigirlos de manera que tengan actividad antitumoral, e incluyen krestina, lentinano, sizofirano, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares. Como análogos de pirimidina, se incluyen citarabina (ara C o arabinósido C), citosina arabinósido, doxifluridina, FLUDARA[®] (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR[®] (gemcitabina), TOMUDEX[®] (ratitrexed), TROXATYL[™] (triacetiluridina) 55 troxacitabina) y similares.

Como análogos de purina, se incluyen LANVIS[®] (tioguanina) y PURI-NETHOL[®] (mercaptapurina).

60 Como agentes antimetabólicos, se incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE[®] (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.

65 Los compuestos aquí descritos pueden ser también utilizados como radiosensibilizadores que aumentan la eficacia de la radioterapia. Como ejemplos de radioterapia, se incluyen la radioterapia con haces externos, la teleterapia, la braquiterapia y la radioterapia con fuente sellada o no sellada y similares.

- Adicionalmente, se pueden combinar los compuestos aquí descritos con otros agentes quimioterapéuticos, tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN® (vacuna Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN® (exisulind), ARELIA® (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diono-androsta-1,4-dieno),
- 5 AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combretastatina) BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CEAVAC® (vacuna contra el cáncer), CELEUK® (celmoleucina), CEPLENE® (diclorhidrato de histamina), CERVARIX® (vacuna contra el papilomavirus humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona),
- 10 CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de translocación de la toxina de la difteria fusionados a través de un conector His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R™ (toxinas de la difteria), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenono-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (loción de liposomas T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecán), enzastaurina, EPO906 (epitilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante para el papilomavirus humano (Tipos 6, 11, 16, 18) tetravalente), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®,
- 15 GMK (vacuna de conjugado de gangliósidos), GVAX® (vacuna para el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequina besudotox), IL-13-exotoxina de Pseudomonas, interferón- α , interferón- γ , JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), Ionafarnib, 5,10-metilentetrahydrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (glucuronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento con vacuna para el melanoma), ONCOVAX® (vacuna para IL-2), ORATHECIN™ (rubitecán), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpos), mAb OVAREX® (anticuerpo monoclonal murino), paditaxel, PANDIMEX™ (saponinas aglicona procedentes del ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna de investigación contra el cáncer), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral),
- 25 SOMATULINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (*Streptomyces staurospores*), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (diclorhidrato de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE™ (adenovector: ADN transportador que contiene el gen para el factor de necrosis tumoral α), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentán), tretinoína (Retin-A),
- 30 tetrandrina, TRISENOX® (tríóxido de arsénico), VIRULIZIN®, ukraina (derivado de alcaloides de la planta celidonia mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRM® (motexafina gadolinio), XIN-LAY™ (atrasentano), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendrónico), zorrubicina y similares.
- 35 La terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene uno o más de los compuestos y uno o más agentes farmacéuticos adicionales, así como la administración de los compuestos y de cada uno de los agentes farmacéuticos adicionales en su propia formulación de dosificación farmacéutica independiente. Por ejemplo, se pueden administrar al paciente uno o más principios activos (incluyendo los presentes compuestos y agentes farmacéuticos adicionales) juntos, en una sola composición de
- 40 dosificación oral que tiene una razón fija de cada principio activo, tal como una tableta o cápsula, o se puede administrar cada principio activo en formulaciones de dosificación oral independientes.

Se pueden administrar las formulaciones de dosificación independientes esencialmente al mismo tiempo (v.g., simultáneamente) o en tiempos escalonados por separado (v.g., secuencialmente).

45

f. Composiciones farmacéuticas

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos aquí descritos o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas contienen compuestos de interés

50 formulados junto con uno o más soportes no tóxicos farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos aquí descritos, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y uno o más soportes farmacéuticamente aceptables, solos o en combinación con uno o más principios activos adicionales.

55

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas a humanos y otros mamíferos por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, ungüentos o gotas) o bucal o como un spray oral o nasal. El término "por vía parenteral", tal como se utiliza aquí, se refiere a modos de administración que incluyen la inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e

60 intraarticular y la infusión.

El término "soporte farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza aquí, significa un relleno, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación de cualquier tipo sólido, semisólido o líquido, inerte y no tóxico. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como soportes farmacéuticamente aceptables son azúcares, tales como, aunque sin limitación, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como, aunque sin limitación, almidón de maíz y

65 almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como, aunque sin limitación, carboximetilcelulosa sódica,

etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como, aunque sin limitación, manteca de cacao y ceras de supositorios; aceites, tales como, aunque sin limitación, aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; ésteres, tales como, aunque sin limitación, oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como, aunque sin limitación, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones tampón a base de fosfatos, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como, aunque sin limitación, laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, y también puede haber presencia de agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes en la composición, según el juicio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, estériles y farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Como ejemplos de soportes, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados, se incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como oleato de etilo) y mezclas adecuadas de los mismos. Se puede mantener una apropiada fluidez, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de surfactantes.

Estas composiciones pueden también contener adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede quedar asegurada mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabén, clorobutanol, ácido fenolsorbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. Se puede conseguir una absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que retardan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con objeto de prolongar el efecto del fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco tras inyección subcutánea o intramuscular. Es posible conseguir esto utilizando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con una baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, se consigue una absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Se preparan formas depot inyectables formando matrices de microencapsulación del fármaco en polímeros biodegradables, tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la razón de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Como ejemplos de otros polímeros biodegradables, se incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Se preparan también formulaciones inyectables depot atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o por incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles, que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.

Como formas de dosificación sólidas para administración oral, se incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, se puede mezclar el compuesto activo con al menos un excipiente o soporte inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o a) rellenos o expansores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) ligantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes hidratantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y sus mezclas. En el caso de las cápsulas, las tabletas y las píldoras, la forma de dosificación puede incluir también agentes tamponantes.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras utilizando soportes tales como lactosa o azúcar lácteo, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden ser preparadas con revestimientos y cubiertas, tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener eventualmente agentes opacificantes, y pueden también tener una

composición tal que liberen el/los principio(s) activo(s) sólo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, eventualmente de un modo retardado. Como ejemplos de composiciones de integración que pueden ser utilizadas, se incluyen sustancias poliméricas y ceras.

- 5 Los compuestos activos pueden también estar en forma microencapsulada, caso de resultar apropiado, con uno o más de los soportes antes mencionados.

10 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y sus mezclas.

15 Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensores y agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

20 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes suspensores, como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y sus mezclas.

25 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios, que pueden ser preparados mezclando los compuestos de esta invención con soportes no irritantes adecuados o soportes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorios, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

30 Los presentes compuestos pueden ser también administrados en forma de liposomas. Como es sabido en la técnica, los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son fosfolípidos y fosfatidilcolinas (lecitinas) naturales y sintéticos, usados por separado o conjuntamente.

35 Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), pp. 33 y siguientes.

40 Las formas de dosificación para administración tópica incluyen polvos, pulverizaciones, ungüentos e inhalaciones. El compuesto activo puede ser mezclado en condiciones estériles con un soporte farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservantes, tampones o propulsores que pueden ser necesarios. También se contemplan formulaciones oftálmicas, ungüentos oculares, polvos y soluciones dentro del alcance de esta invención. Esta invención se dirige también, en parte, a todas las sales de los compuestos aquí descritos. Una sal de un compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades de la sal, tales como, por ejemplo, una mayor estabilidad farmacéutica a diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua u otros solventes. Cuando se quiere administrar una sal a un paciente, la sal es preferiblemente farmacéuticamente aceptable y/o fisiológicamente compatible. Como sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen las sales comúnmente utilizadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o de bases libres. En general, estas sales pueden ser típicamente preparadas por medios convencionales mediante reacción, por ejemplo, del ácido o álcali apropiado con un compuesto de la invención.

55 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa aquellas sales que son adecuadas, dentro del alcance del juicio médico sensato, para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y que guardan proporción con una razón beneficios/riesgos razonable.

60 Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en (*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66: 1 y siguientes). Se pueden preparar las sales *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención, o por separado por reacción de una función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Como sales de adición de ácido representativas, se incluyen, aunque sin limitación, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bomhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isotionato), lactato, malato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluensulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con

agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como, aunque sin limitación, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga, tales como, aunque sin limitación, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo, como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Se obtienen así productos solubles o dispersables en agua o aceites. Como ejemplos de ácidos que pueden ser empleados para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, se incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

Se pueden preparar sales de adición de base *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de esta invención por reacción de un resto que contiene ácido carboxílico con una base adecuada, tal como, aunque sin limitación, el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Como sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen, aunque sin limitación, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como, aunque sin limitación, sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares, y cationes de amonio cuaternario y de amina no tóxicos, incluyendo amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

Los compuestos aquí descritos pueden existir en formas no solvatadas y en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas, tales como hemihidratos. En general, las formas solvatadas, con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua y etanol entre otros, son equivalentes a las formas no solvatadas.

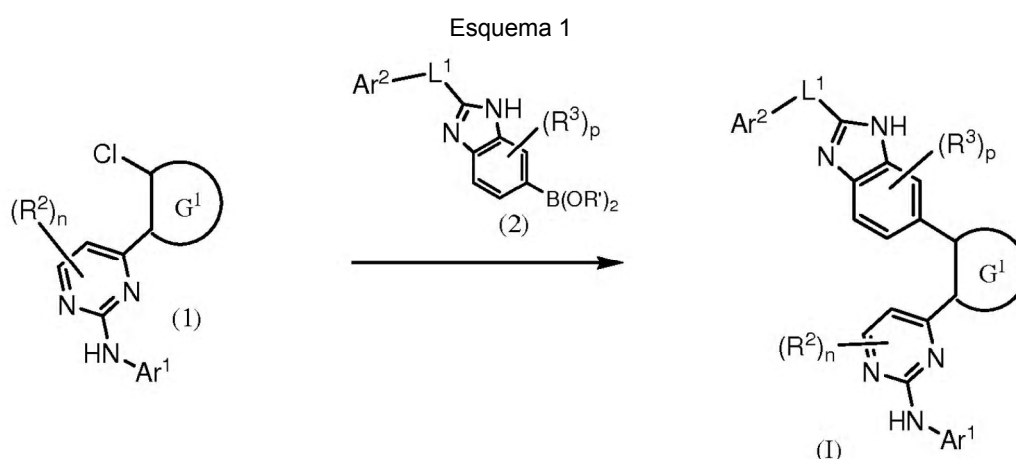
g. Síntesis general

Esta invención pretende incluir los compuestos de la invención cuando se preparan por procedimientos sintéticos o por procesos metabólicos. La preparación de los compuestos por procesos metabólicos incluye los que se producen en el organismo humano o animal (*in vivo*) o procesos que se producen *in vitro*.

Los compuestos de la invención pueden ser preparados mediante una variedad de procedimientos bien conocidos para la preparación de compuestos de esta clase. Por ejemplo, los compuestos de la invención donde los grupos G^1 , L^1 , Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , m' , n , p y q tienen significados como los indicados en la sección de resumen, a menos que se indique algo diferente, pueden ser sintetizados como se muestra en los Esquemas 1-5.

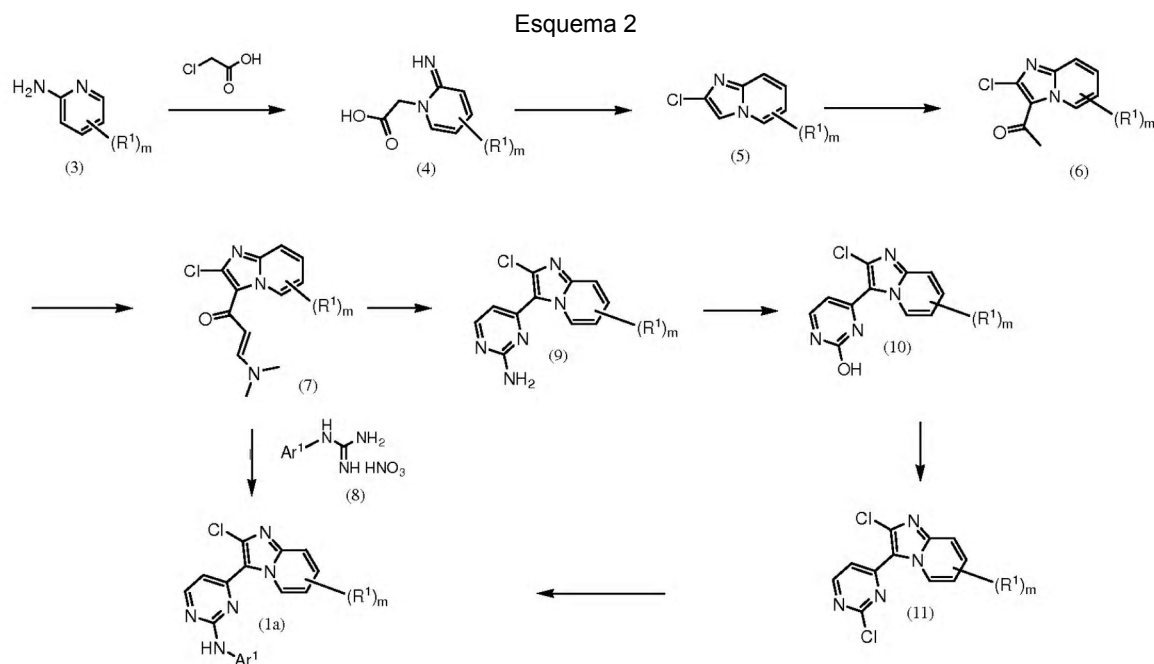
Las abreviaturas utilizadas en las descripciones de los Esquemas y los Ejemplos que se dan a continuación son: DMF para N,N-dimetilformamida y DMSO para sulfóxido de dimetilo.

Se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) como se ilustra en el Esquema 1.



Se pueden preparar los compuestos fórmula (I) por reacción de los compuestos de fórmula (1) con ácidos borónicos apropiados de fórmula (2) donde R' es H, o con ésteres borónicos apropiados de fórmula (2) donde R' es alquilo. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una fuente de paladio (0), una base y un solvente adecuado. Como fuente adecuada de paladio (0), se incluye, aunque sin limitación, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0). Como bases típicas para uso en la reacción, se incluyen, por ejemplo, carbonato de cesio y fluoruro de cesio. Son ejemplos de solvente adecuado un alcohol inferior, tal como metanol, tolueno, 1,2-dimetoxietano y sus mezclas.

Se pueden preparar intermediarios de fórmula (1) donde G^1 corresponde a la fórmula (i), utilizados en la etapa anterior, como se muestra, usando procedimientos generales como se muestra en el Esquema 2.



5

Se pueden preparar los compuestos de fórmula (4) por tratamiento de aminas (3) con ácido cloroacético y una base en un solvente adecuado. Como ejemplos de bases adecuadas, se incluyen, aunque sin limitación, aminas terciarias, tales como trietilamina y diisopropil-etilamina. El agua es un ejemplo de un solvente adecuado.

10

El tratamiento de (4) con oxocloruro de fósforo a temperatura elevada y en un solvente adecuado (v.g., tolueno) proporciona compuestos de fórmula (5).

15

Se pueden preparar los compuestos de fórmula (6) por acilación de los compuestos de fórmula (5). Típicamente, se lleva a cabo la acilación por tratamiento de (5) con un agente acilante, eventualmente en presencia de un catalizador ácido o ácido de Lewis y eventualmente en un solvente adecuado con calentamiento eventual. Los agentes acilantes típicos serán fácilmente determinados por los expertos en la técnica. Un ejemplo de agente acilante es el anhídrido acético. Un ácido típico para uso en esta reacción es el ácido sulfúrico.

20

Los compuestos de fórmula (7) pueden ser preparados por reacción de los compuestos de fórmula (6) con un dimetilformamida dialquilacetal de fórmula $(CH_3)_2NCH(OR^{101})_2$, donde R^{101} es alquilo o cicloalquilo. Como dimetilformamida dialquilacetal típico para uso en este método, se incluyen, aunque sin limitación, dimetilformamida dimetilacetal y dimetilformamida di-*tert*-butilacetal. La reacción es llevada a cabo mezclando los compuestos de fórmula (6) con el dimetilformamida dialquilacetal, eventualmente con calentamiento. Como solvente típico, se incluye, aunque sin limitación, N-metil-2-pirrolidona.

25

30

La mezcla de los compuestos de fórmula (7) con amidinas de fórmula (8) en un solvente adecuado, eventualmente en presencia de una base (particularmente cuando la amidina está en forma de sal), y el calentamiento de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 50°C-150°C, dan lugar a los compuestos de fórmula (1). Como solventes típicos, se incluyen alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol, dimetilformamida y similares. La base es típicamente alcóxido de sodio, carbonato de potasio o una base de amina, tal como trietilamina.

35

Alternativamente, se puede realizar la conversión de los compuestos de fórmula (7) en los intermediarios (1a) por: (a) tratamiento de (7) con clorhidrato de guanidina y una base como se describe en el párrafo anterior, para obtener los compuestos de fórmula (9); (b) tratamiento de las aminas (9) con nitrito de sodio en ácido acético y agua, para obtener los compuestos de fórmula (10); (c) tratamiento de (10) con oxocloruro de fósforo a elevada temperatura, para obtener los compuestos cloro de fórmula (11), y (d) tratamiento de los compuestos de fórmula (11) con aminas apropiadas de fórmula Ar^1NH_2 en presencia de un ácido, tal como, aunque sin limitación, HCl, y de un solvente adecuado a elevada temperatura. Como ejemplos de solvente adecuado, se incluyen, aunque sin limitación, alcoholes inferiores, tales como 2-propanol.

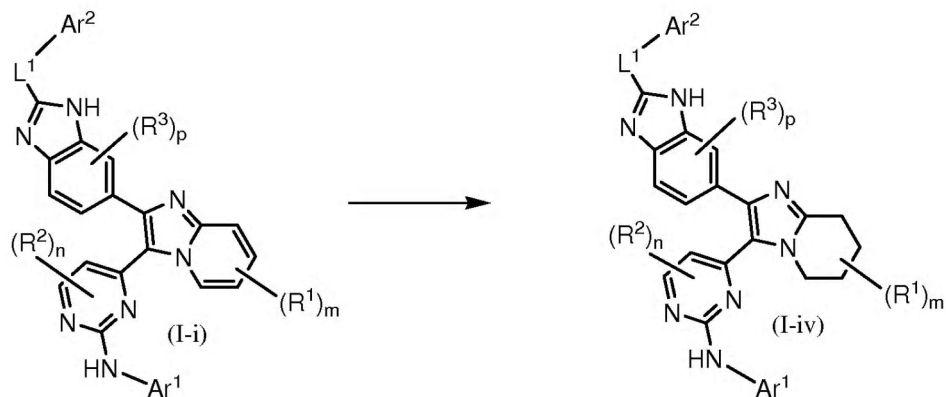
40

Alternativamente, se puede convertir (11) en (1a) en presencia de una base adecuada a elevada temperatura. Como ejemplos de bases adecuadas, se incluyen, aunque sin limitación, aminas terciarias, tales como dietilisopropilamina.

También se puede conseguir la conversión de (11) en (1a) por una reacción de copulación cruzada catalizada por metal en condiciones conocidas para los expertos en la técnica, por ejemplo, utilizando un catalizador de paladio y un ligando adecuado (v.g., acetato de paladio (II) y Xantphos) para facilitar la reacción.

5

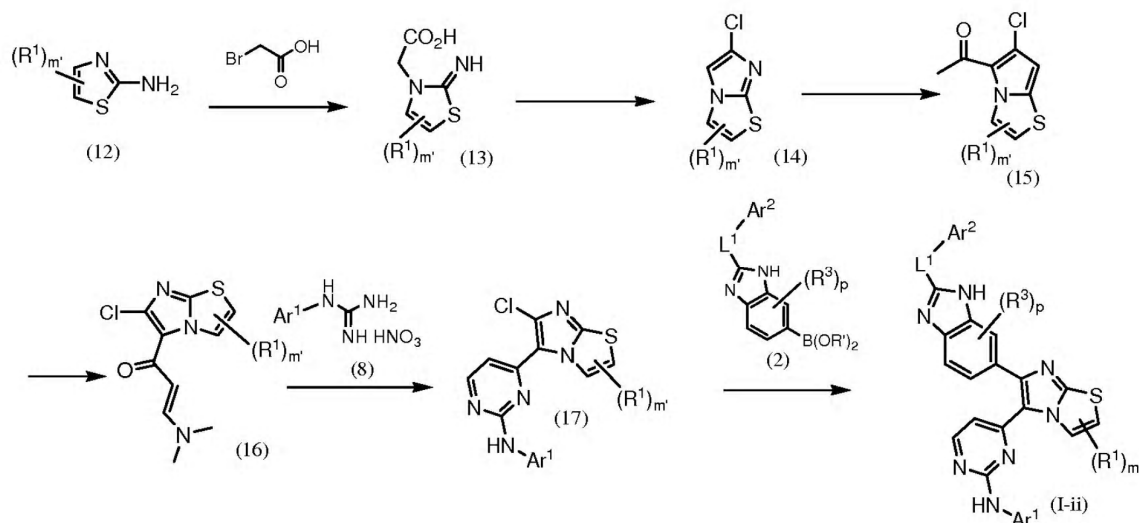
Esquema 3



10

Tal como se muestra en el Esquema 3, los compuestos de fórmula (I-iv) pueden ser preparados a partir de los compuestos de fórmula (I-i) por hidrogenación catalítica usando un catalizador, tal como paladio al 5% sobre carbón. La reacción es generalmente llevada a cabo a temperatura y presión elevadas en un solvente alcohólico, tal como, aunque sin limitación, metanol.

Esquema 4

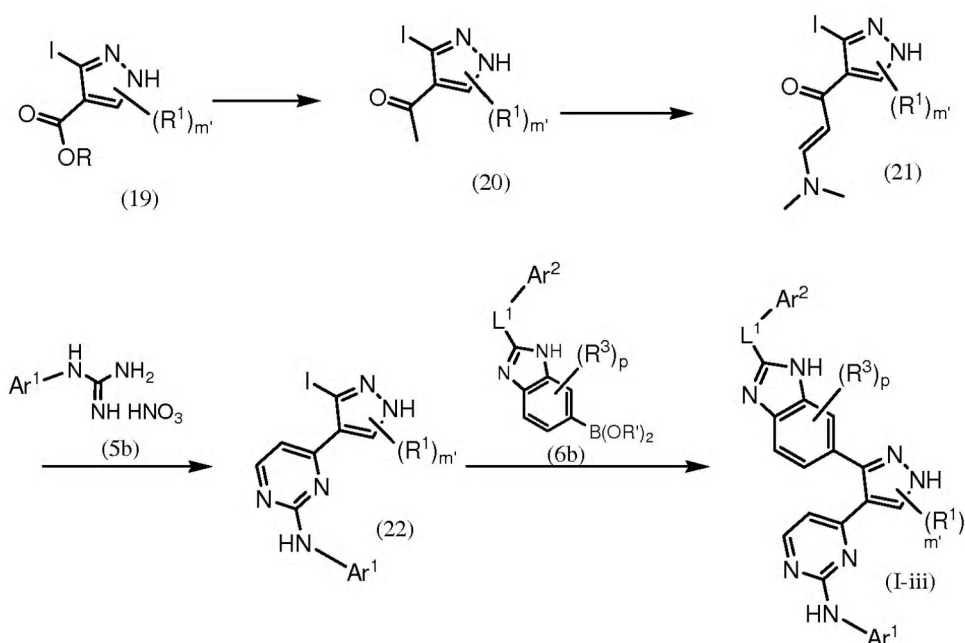


15

Tal como se muestra en el Esquema 4, los 2-aminotiazoles de fórmula (12), cuando reaccionan con ácido bromoacético, proporcionan los compuestos de fórmula (13). La reacción es típicamente llevada a cabo calentando en un solvente, tal como, aunque sin limitación, etanol. Los compuestos de fórmula (14) pueden ser preparados a partir de los compuestos de fórmula (13) usando oxicluro de fósforo en un solvente, tal como, aunque sin limitación, tolueno. Los compuestos de fórmula (15) pueden ser preparados a partir de los compuestos de fórmula (14) usando ácido sulfúrico y anhídrido acético. La reacción es típicamente llevada a cabo a elevadas temperaturas. Los compuestos de fórmula (16) pueden ser preparados a partir de los compuestos de fórmula (15) utilizando *N,N*-dimetilformamida di-*tert*-butilacetal y calor. La reacción es típicamente llevada a cabo en un solvente, tal como, aunque sin limitación, *N*-metil-2-pirrolidiona. Los compuestos de fórmula (17) pueden ser preparados por reacción de los compuestos de fórmula (16) con los compuestos de fórmula (8) utilizando una base, tal como, aunque sin limitación, carbonato de potasio. Los compuestos de fórmula (I-ii) pueden ser preparados a partir de los compuestos de fórmula (17) por copulación cruzada con ácidos o ésteres borónicos de fórmula (2) usando un catalizador de paladio, tal como, aunque sin limitación, tetrakis(trifenilfosfinop)aladio, como se describe en la literatura y los métodos aquí descritos.

30

Esquema 5



- 5 Tal como se muestra en el Esquema 5, los 4-carboetoxipirazoles de fórmula (19), cuando reaccionan con bis(ciclopentadienil)- μ -Cl (dimetilaluminio)- μ -metilantitanio (Reactivo de Tebbe), seguido de hidrólisis ácida, proporcionan compuestos de fórmula (20). La reacción es típicamente llevada a cabo en una mezcla de solventes, tal como, aunque sin limitación, tolueno/tetrahidrofurano, con hidrólisis del éter enólico intermediario mediante un ácido, tal como ácido clorhídrico acuoso. Se pueden preparar los compuestos de fórmula (21) a partir de los compuestos de fórmula (20) usando ácido sulfúrico y anhídrido acético. La reacción es típicamente llevada a cabo a elevadas temperaturas. Se pueden preparar los compuestos de fórmula (22) a partir de los compuestos de fórmula (21) usando *N,N*-dimetilformamida di-*tert*-butilacetil y calor. La reacción es típicamente llevada a cabo en un solvente, tal como, aunque sin limitación, *N*-metil-2-pirrolidiona. Los compuestos de fórmula (22) pueden ser preparados por reacción de los compuestos de fórmula (21) con los compuestos de fórmula (8), usando una base, tal como, aunque sin limitación, carbonato de potasio. Los compuestos de fórmula (Iiii), que son representativos de los compuestos de esta invención, pueden ser preparados a partir de los compuestos de fórmula (22) por copulación cruzada con ácidos o ésteres borónicos de fórmula (2) usando un catalizador de paladio, tal como, aunque sin limitación, tetrakis(trifenil)fosfinopaladio, como se describe en la literatura y los métodos aquí descritos.
- 10
- 15
- 20 Se apreciará que los esquemas de síntesis y los ejemplos específicos ilustrados en la sección de Ejemplos son ilustrativos y no han de ser leídos como limitantes del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. Se incluyen todas las alternativas, modificaciones y equivalentes de los métodos de síntesis y ejemplos específicos en el alcance de las reivindicaciones.
- 25 Las condiciones de reacción y tiempos de reacción óptimos para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reactivos particulares empleados y de los sustituyentes presentes en los reactivos usados. A menos que se especifique algo diferente, los solventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción pueden ser fácilmente seleccionados por alguien con conocimientos ordinarios en la técnica. Se proporcionan procedimientos específicos en la sección de Ejemplos. Las reacciones pueden ser realizadas del modo convencional, *v.g.*, eliminando el solvente del residuo, y se puede purificar luego según metodologías generalmente conocidas en la técnica, tales como, aunque sin limitación, cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía. A menos que se describa lo contrario, los materiales de partida y los reactivos están comercializados o pueden ser preparados por un experto en la técnica a partir de materiales comerciales usando métodos descritos en la literatura química.
- 30
- 35 Se incluyen en el alcance de la invención las experimentaciones rutinarias, incluyendo la apropiada manipulación de las condiciones de reacción, los reactivos y la secuencia de la ruta sintética, la protección de cualquier funcionalidad química que pueda no ser compatible con las condiciones de reacción y la desprotección en un punto adecuado en la secuencia de reacción del método. Los grupos protectores adecuados y los métodos de protección y desprotección de diferentes sustituyentes usando dichos grupos protectores adecuados son bien conocidos para los expertos en la técnica; se pueden encontrar ejemplos de los mismos en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (3^a ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora aquí a modo de referencia en su totalidad. Se puede realizar la síntesis de los compuestos de la invención por métodos análogos a los descritos en
- 40

los esquemas de síntesis anteriormente descritos y en ejemplos específicos.

Los materiales de partida, si no pueden ser adquiridos comercialmente, pueden ser preparados por procedimientos seleccionados entre técnicas estándar de química orgánica, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares o técnicas que son análogas a los esquemas antes descritos o a los procedimientos descritos en la sección de ejemplos de síntesis.

Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, ésta puede ser obtenida llevando a cabo uno de los procedimientos aquí descritos usando un material de partida ópticamente activo (preparado, por ejemplo, por inducción asimétrica de una etapa de reacción adecuada), o por resolución de una mezcla de los estereoisómeros del compuesto o de los intermediarios usando un procedimiento estándar (tal como separación cromatográfica, recristalización o resolución enzimática).

De forma similar, cuando se requiere un isómero geométrico puro de un compuesto de la invención, éste puede ser obtenido llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores usando un isómero geométrico puro como material de partida, o por resolución de una mezcla de los isómeros geométricos del compuesto o de los intermediarios usando un procedimiento estándar, tal como separación cromatográfica.

Se pueden utilizar los siguientes Ejemplos con fines ilustrativos, y no se ha de considerar que éstos son limitantes del alcance de la invención.

h. Ejemplos

EJEMPLO 1

1-[3-({4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)fenil]piperidin-2-ona

EJEMPLO 1A

Ácido 2-(2-iminopiridin-1(2H)-il)acético

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se trató ácido 2-cloroacético (10 g, 106 mmol) en agua (16,3 ml) con trietilamina (16,67 ml, 120 mmol) gota a gota a lo largo de aproximadamente 6 minutos. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió 2-aminopiridina (11,76 g, 125 mmol) y se calentó la mezcla a 90°C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se diluyó con etanol (11 ml). Se agitó la suspensión resultante en un baño de hielo durante 1 hora y se filtró. Se lavó el sólido recogido con aproximadamente 30 ml de etanol frío y se secó a vacío hasta alcanzar un peso constante, para obtener el compuesto del título. MS (DCI⁺) m/e 152,9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 1B

2-Cloroimidazo[1,2-a]piridina

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se cargaron el Ejemplo 1A (15,19 g, 100 mmol) y tolueno (64 ml). Se calentó la mezcla hasta 112°C y se añadió POCl₃ (27,9 ml) gota a gota a lo largo de 15 minutos. La mezcla se volvió muy espesa al añadir las porciones iniciales. Tras completarse la adición, se agitó la suspensión a 112°C durante 16 horas. Se dejó que la reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se añadió lentamente a 320 ml de agua fría (aproximadamente 5°C) en agitación a lo largo de 15 minutos. Después de agitar vigorosamente durante 30 minutos, se separaron las capas en un embudo de separación. Se enfrió la capa acuosa en un baño de hielo y se neutralizó hasta pH 7 con NaOH acuoso al 10% (aproximadamente 400 ml) con agitación. Se filtró la suspensión resultante y se disolvió el sólido recogido en CH₂Cl₂ (300 ml) y se secó sobre MgSO₄. Se extrajo el filtrado acuoso con CH₂Cl₂ (4 x 120 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con solución salina acuosa saturada y se secaron sobre MgSO₄. Se filtraron las dos solución de CH₂Cl₂ que se estaban secando sobre MgSO₄, se combinaron y se concentraron, para obtener el compuesto del título. MS (DCI⁺) m/e 153,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 1C

1-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)etanona

Se cargaron en un matraz de fondo redondo de 500 ml el Ejemplo 1B (12,2 g, 80 mmol), anhídrido acético (320 ml) y ácido sulfúrico (0,852 ml, 16 mmol). Se calentó la mezcla a 140°C durante 2 horas. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, se vertió en 400 ml de agua fría y se extrajo con 2 x 400 ml de CH₂Cl₂. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con 350 ml de NaOH 1N y solución salina acuosa saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a elevado vacío, para obtener el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/e 194,9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 1D

(E)-1-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona

- 5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se calentó una solución del Ejemplo 1C (4,25 g, 21,84 mmol), 1,1-di-terc-butoxi-N,N-dimetilmetanamina (28,8 ml, 120 mmol) y N-metil-2-pirrolidinona (15 ml) a 85°C durante 2 horas. Se concentró la reacción a elevado vacío en un rotavapor a 60°C. Se trituró el sólido residual con 5 ml de éter, se filtró y se secó, para obtener el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/e 249,8 (M+H)⁺.

10 EJEMPLO 1E

(terc-Butoxicarbonilamino)(3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilamino)metilencarbamato de (E)-terc-butilo

- 15 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se cargaron 1-(3-aminofenil)pirrolidin-2-ona (5 g, 28,4 mmol), 2,2,10,10-tetrametil-6-tioxa-3,9-dioxa-5,7-diazaundecano-4,8-diona (9,80 g, 35,5 mmol), poliestireno-carbodiimida (Argonaut P/N 800371, 1,42 mmol/g, 30,0 g, 42,6 mmol) y CH₂Cl₂ (300 ml). Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 14 horas. Se filtró la reacción y se lavó el sólido recogido con 2 x 30 ml de CH₂Cl₂. Se concentró el filtrado. Se purificó el concentrado por cromatografía instantánea sobre un tapón de 140 g de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂ y luego acetato de etilo/hexanos 1:1, para obtener el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/e 419,1 (M+H)⁺.

20 EJEMPLO 1F

1-(3-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil)guanidina

- 25 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se cargaron el Ejemplo 1E (9,75 g, 23,30 mmol) y CH₂Cl₂ (35 ml). Se trató la solución resultante con ácido clorhídrico 4M en dioxano (69,9 ml, 280 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 60 horas. Se trató la suspensión con éter (150 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se decantó el éter sobrenadante de los sólidos. Se trituraron de nuevo los sólidos con éter (100 ml). Se filtró la suspensión y se lavaron los sólidos con éter y acetato de etilo. Se secaron los sólidos hasta alcanzar un peso constante *in vacuo*, para obtener un sólido. En un matraz Erlenmeyer de 1 l, se suspendieron los sólidos en isopropanol 15%/CH₂Cl₂ (200 ml) y NaOH 3N (75 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos y se separaron las capas. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró, para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺ m/e 218,9 (M+H)⁺.

35 EJEMPLO 1G

1-(3-(4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)pirrolidin-2-ona

- 40 En un vial de 4 ml, se trató una solución en agitación del Ejemplo 1D (0,062 g, 0,25 mmol) y N-metil-2-pirrolidinona (1,3 ml) con carbonato de potasio (0,138 g, 1 mmol) y el Ejemplo 1F (0,136 g, 0,625 mmol). Se calentó la mezcla a 90°C durante 50 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trató con 14 ml de agua. Se agitó la suspensión durante 30 minutos y se filtró. Se lavó el sólido recogido con agua (1 ml) y éter (0,5 ml) y se secó hasta alcanzar un peso constante a vacío. Se purificó el sólido bruto por cromatografía instantánea sobre una columna de 5 g de gel de sílice Alltech con un gradiente del 0% al 2% de metanol en CH₂Cl₂, para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺ m/e 405,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 1H

2-Nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

- 50 En un matraz de fondo redondo de 1 l, se cargaron 4-bromo-2-nitroanilina (25,69 g, 118 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (60,1 g, 237 mmol), acetato de potasio (58,1 g, 592 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (PdCl₂(dppf)) (0,199 g, 0,272 mmol) en N,N-dimetilformamida (237 ml). Se calentó la mezcla a 100°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se aclaró con acetato de etilo (500 ml). Se lavó el filtrado con solución salina acuosa saturada (4 x 200 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se trató el concentrado con 300 ml de hexanos y 150 ml de metanol y se calentó a 60°C para que se disolviera la mayor parte de la suspensión. Se dejó que la reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se dejó luego reposar en el congelador durante 2 días. Se filtró la suspensión, se aclaró con hexanos fríos y se secó hasta alcanzar un peso constante, para obtener el compuesto del título. MS DCI⁺ m/e 265,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 1I

4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzeno-1,2-diamina

- 5 En una botella de presión de acero inoxidable de 250 ml, se trató una solución del Ejemplo 1H (5 g, 18,93 mmol) en acetato de etilo (50 ml) con Pd al 10% sobre carbón (1,25 g, 1,175 mmol). Se agitó la suspensión bajo una atmósfera de hidrógeno durante 36 horas a 30 psi y a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nilón y se concentró, para obtener el compuesto del título. MS APCI(+)⁺ m/e 235,19 (M+H)⁺.

10 EJEMPLO 1J

2-Bencil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

- 15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se trató una solución de ácido fenilacético (1,894 g, 13,91 mmol) en tetrahidrofurano (21 ml) con 1,1'-carbonildiimidazol (2,26 g, 13,91 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la solución a 50°C durante 30 minutos. Se añadió el Ejemplo 1I (2,96 g, 12,64 mmol) y se agitó la reacción a 50°C durante 1 hora. Se añadió ácido acético (10,5 ml) y se agitó la mezcla a 90°C durante 15 horas. Se evaporó la mezcla a sequedad. Se recogió el residuo en acetato de etilo/agua (150 ml/100 ml) y se saturó la fase acuosa con Na₂CO₃ sólido con agitación. Se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa con 75 ml de acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución salina acuosa saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el concentrado por cromatografía instantánea sobre una columna de 150 g de gel de sílice AnaLogix SF40 usando un sistema AnaLogix IntelliFlash 280 y eluyendo con un gradiente del 15% al 50% de acetato de etilo en hexanos, para obtener el compuesto del título. MS DCI⁺ m/e 335,2 (M+H)⁺.
- 20

25 EJEMPLO 1K

1-[3-({4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)fenil]pirrolidin-2-ona

- 30 Se cargó un vial de microondas Biotage de 2 ml con el Ejemplo 1G (0,039 g, 0,096 mmol), el Ejemplo 1J (0,035 g, 0,106 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,0038 g, 0,005 mmol), carbonato de sodio (0,026 g, 0,241 mmol), 1,2-dimetoxietano (0,6 ml) y agua (0,25 ml). Se calentó la mezcla a 160°C en un reactor de microondas Biotage durante 40 minutos. Se repartió la reacción entre metanol 10%/acetato de etilo y agua. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se disolvió el concentrado en 1,5 ml de sulfóxido de dimetilo, se filtró a través de un filtro de membrana y se purificó por HPLC de fase invertida en una columna C18 Phenomenex (3 x 15 cm, tamaño de partícula 10 μm) utilizando un gradiente de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,15%, para obtener el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. MS (ESI⁺) m/e 577,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,15 (m, 2 H) 2,56 (m, 2 H) 3,89 (m, 2 H) 4,54 (s, 2 H) 6,61 (d, 1 H) 7,19 -7,32 (m, 3 H) 7,36 -7,47 (m, 6 H) 7,74 -7,86 (m, 4 H) 7,98 (m, 1 H) 8,13 (m, 1 H) 8,28 (d, 1 H) 9,65 (d, 1 H).
- 35

40 EJEMPLO 2

4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

EJEMPLO 2A

- 45 4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina

- 50 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se cargó el Ejemplo 1D (11,3 g, 45,3 mmol), carbonato de guanidina (12,2 g, 67,9 mmol) y N-metil-2-pirrolidinona (140 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 92°C durante 72 horas. Se dejó que la reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se vertió en 750 ml de agua. Se agitó la suspensión resultante durante 45 minutos y se filtró. Se lavaron los sólidos recogidos con agua y se secaron al aire sobre el filtro a vacío durante la noche, para obtener el compuesto del título. MS (DCI⁺) m/e 246,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 2B

- 55 4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ol

- 60 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se cargaron el Ejemplo 2A (9,95 g, 40,5 mmol) y ácido acético (167 ml). Se calentó la suspensión a 85°C hasta formarse una solución homogénea. Se dejó que la reacción se enfriara hasta 65°C y se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (8,38 g, 122 mmol) en agua (26 ml) a lo largo de 10 minutos. Tras completarse la adición, se agitó la solución a 65°C durante 35 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se volvió a enfriar después en un baño de hielo a 0°C. Se detuvo la reacción hasta pH 6-7 con NaOH 3N (aproximadamente 910 ml). Se filtró la suspensión fría resultante y se lavó el sólido recogido con 3 x 400 ml de agua y 2 x 130 ml de éter. Se secó el sólido en un horno a vacío a 70°C, para obtener el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/e 246,8 (M+H)⁺.
- 65

EJEMPLO 2C

2-Cloro-3-(2-cloropirimidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridina

5 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se cargaron el Ejemplo 2B (9,1 g, 36,9 mmol) y POCl₃ (86 ml, 922 mmol). Se calentó la suspensión hasta 80°C durante 5 horas. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se añadió lentamente la suspensión a 500 ml de agua vigorosamente agitada en un baño de hielo mediante un embudo de adición, a un ritmo tal que la temperatura interna no sobrepasara los 20°C. Tras completarse la adición, se agitó la suspensión durante 30 minutos y se alcalinizó luego hasta pH 10 con NaOH acuoso al 15% (aproximadamente 10 1.280 ml), añadido rápidamente gota a gota a un ritmo tal que la temperatura interna se mantuviera por debajo de 20°C. Después de la alcalinización, se agitó la suspensión durante 30 minutos y se filtró. Se lavó el sólido recogido con 4 x 400 ml de agua y se secó en un horno a vacío a 65°C, para obtener el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/e 264,8 (M+H)⁺.

15 EJEMPLO 2D

N,N-Dimetil-2-(3-nitrofenil)etanamina

20 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se cargaron 1-(2-bromoetil)-3-nitrobenceno (10 g, 43,5 mmol) y acetonitrilo (36 ml). Se trató la suspensión con trietilamina (18,1 ml, 130 mmol) y dimetilamina (2M en tetrahidrofurano, 65,2 ml, 130 mmol). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 48 horas. Se concentró la reacción. Se repartió el sólido residual entre acetato de etilo (130 ml) y 60 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se lavó la capa acuosa con acetato de etilo (75 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución salina acuosa saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el 25 concentrado por cromatografía instantánea en una columna de 80 g de gel de sílice utilizando un sistema AnaLogix IntelliFlash 280 y eluyendo con un gradiente del 0% al 7% de metanol en CH₂Cl₂, para obtener el compuesto del título. MS (DCI⁺) m/e 195,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 2E

30 3-(2-(Dimetilamino)etil)anilina

35 En una botella de presión de acero inoxidable de 250 ml, se trató el Ejemplo 2D (5,02 g, 25,8 mmol) en metanol (70 ml) con Pd 5%-C (húmedo, 1,40 g, 25,8 mmol) y se agitó la suspensión bajo 30 psi de hidrógeno durante 1,3 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nilón y se concentró el filtrado, para obtener el compuesto del título. MS (DCI⁺) m/e 165,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 2F

40 4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-(2-(dimetilamino)etil)fenil)pirimidin-2-amina

45 Se cargó un vial de reacción de 20 ml, equipado con una barra agitadora, con el Ejemplo 2C (0,67 g, 2,53 mmol), el Ejemplo 2E (0,46 g, 2,80 mmol), HCl 4M en 1,4-dioxano (0,69 ml, 2,77 mmol) y 2-propanol (13 ml). Se selló el recipiente y se calentó la mezcla en un bloque térmico a 120°C durante 3,5 horas. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró. Se disolvió el concentrado en 60 ml de metanol 15%/CH₂Cl₂ y se lavó con 15 ml de carbonato de sodio acuoso saturado y 15 ml de solución salina acuosa saturada. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el concentrado por cromatografía instantánea en una columna de 20 g de gel de sílice eluyendo con metanol en CH₂Cl₂, para obtener el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/e 393,0 (M+H)⁺.

50 EJEMPLO 2G

4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

55 Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 2F el Ejemplo 1G. MS (ESI⁺) m/e 565,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,93 (s, 6 H) 3,04 (m, 2 H) 3,40 (m, 2 H) 4,53 (s, 2 H) 6,58 (d, 1 H) 7,01 (d, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,32 (m, 1 H) 7,37 - 7,46 (m, 5 H) 7,59 (m, 1 H) 7,69 - 7,83 (m, 5 H) 7,98 (m, 1 H) 8,24 (d, 1 H) 9,71 (d, 1 H).

60 EJEMPLO 3

N-{3-[2-(Dimetilamino)etil]fenil}-4-{2-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-amina

65

EJEMPLO 3A

2-(2-Metoxifenil)acetimidato de etilo

- 5 Se añadió a un matraz de fondo redondo de 500 ml 2-(2-metoxifenil)acetonitrilo (50,45 g, 343 mmol) en etanol (101 ml). Se burbujeó HCl (10,42 ml, 343 mmol) gaseoso a través de la suspensión durante 15 minutos. Se retiró el burbujeador de HCl y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 horas. Se diluyó la reacción con 200 ml de éter y se filtró la suspensión. Se lavó el sólido recogido con éter y se secó a vacío, para obtener el compuesto del título como la sal clorhidrato. MS (DCI⁺) m/e 194,0 (M+H)⁺.

10

EJEMPLO 3B

2-(2-Metoxibencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

- 15 En un matraz de fondo redondo de 1 l, se trató una solución del Ejemplo 1I (9,53 g, 40,7 mmol) en metanol (204 ml) con el Ejemplo 3A (10,29 g, 44,8 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 17 horas. Se concentró la reacción. Se purificó el concentrado por cromatografía instantánea en una columna de 90 g de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos 1:1, para obtener un sólido. Se trituró el sólido con éter etílico, se filtró y se secó a vacío, para obtener el compuesto del título. MS (DCI⁺) m/e 365,0 (M+H)⁺.

20

EJEMPLO 3C

N-{3-[2-(Dimetilamino)etil]fenil}-4-{2-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-amina

25

- Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 2F el Ejemplo 1G y con el Ejemplo 3B el Ejemplo 1J. MS (ESI⁺) m/e 595,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,93 (s, 6 H) 3,04 (m, 2 H) 3,40 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,50 (s, 2 H) 6,57 (d, 1 H) 6,98 - 7,11 (m, 3 H) 7,17 (m, 1 H) 7,31 (t, 1 H) 7,42 (m, 2 H) 7,58 -7,70 (m, 3 H) 7,78 (m, 3 H) 7,98 (m, 1 H) 8,24 (d, 1 H) 9,68 (d, 1 H).

30

EJEMPLO 4

4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-fenilpirimidin-2-amina

35

EJEMPLO 4A

4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-fenilpirimidin-2-amina

- 40 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1G, substituyendo con carbonato de fenilguanidina el Ejemplo 1F. MS (ESI⁺) m/e 321,9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 4B

- 45 4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-fenilpirimidin-2-amina

Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 4A el Ejemplo 1G. MS (ESI⁺) m/e 494,1 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,47 (s, 2 H) 6,60 (d, 1 H) 6,96 (m, 1 H) 7,15 (m, 1 H) 7,26 (m, 2 H) 7,32 -7,46 (m, 6 H) 7,57 (m, 1 H) 7,71 (m, 3 H) 7,80 (m, 2 H) 7,94 (m, 1 H) 8,34 (d, 1 H) 9,52 (d, 1 H) 9,79 (s, 1 H).

50

EJEMPLO 5

4-{2-[2-(2-Clorobencil)-1H-bencimidazol-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

55

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 2F el Ejemplo 1G y con el Ejemplo 9A el Ejemplo 1J. MS (ESI⁺) m/e 599,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,40 (d, 1 H) 9,61 (m, 2 H) 8,28 (s, 1 H) 7,73 (m, 2 H) 7,63 (s, 1 H) 7,58 (d, 2 H) 7,40 -7,51 (m, 4 H) 7,33 (m, 2 H) 7,19 (t, 1 H) 7,05 (t, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,57 (m, 1 H) 4,35 (s, 2 H) 2,67 (m, 2 H) 2,48 (m, 2 H) 2,17 (s, 6 H).

60

EJEMPLO 6

N-{3-[2-(Dimetilamino)etil]fenil}-4-(2-{2-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-bencimidazol-5-il}imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina

65

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K substituyendo con el Ejemplo 2F el Ejemplo 1G y con el Ejemplo 42B el Ejemplo 1J. MS: (ESI⁺) m/e 633,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,39 (s ancho, 1 H) 9,67 (d, 1 H) 9,59 (d, 1 H) 8,28 (dd, 1 H) 7,76 (m, 2 H) 7,66 (m, 2 H) 7,58 (m, 2 H) 7,50 (m, 4 H) 7,42 (t, 1 H) 7,18 (t, 1 H) 7,06 (t, 1 H) 6,84 (d, 1 H) 6,56 (dd, 1 H) 4,42 (s, 2 H) 2,66 (m, 2 H) 2,44 (m, 2 H) 2,15 (s, 6 H).

5 EJEMPLO 7

4-[6-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

10 EJEMPLO 7A

1-(6-Cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)etanona

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1C, substituyendo con 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol el Ejemplo 1B. MS: (ESI⁺) m/e 200,8 (M+H)⁺.

EJEMPLO 7B

(E)-1-(6-Cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona

20 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 2D, substituyendo con el Ejemplo 7A el Ejemplo 1C. MS: (ESI⁺) m/e 255,8 (M+H)⁺.

EJEMPLO 7C

25 (terc-Butoxicarbonilamino)(3-(2-(dimetilamino)etil)fenilamino)metilencarbamato de (E)-terc-butilo

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1E, substituyendo con 3-(2-(dimetilamino)etil)anilina la (3-aminofenil)pirrolidin-2-ona. MS: (ESI⁺) m/e 407,8 (M+H)⁺.

30 EJEMPLO 7D

1-(3-(2-(Dimetilamino)etil)fenil)guanidina

35 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1F, substituyendo con el Ejemplo 7C el Ejemplo 1E. MS: (ESI⁺) m/e 207,3 (M+H)⁺.

EJEMPLO 7E

40 4-(6-Cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-N-(3-(2-(dimetilamino)etil)fenil)pirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1G, substituyendo con el Ejemplo 7B el Ejemplo 1D y con el Ejemplo 7D el Ejemplo 1F. MS: (ESI⁺) m/e 399,0 (M+H)⁺.

45 EJEMPLO 7F

4-[6-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

50 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 7E el Ejemplo 1G. MS: (ESI⁺) m/e 571,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,44, 12,39 (d, 1 H), 9,55 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,68-7,55 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 7,40-7,18 (m, 8H), 6,85 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,21 (s, 2 H), 2,70 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,19 (s, 6H).

EJEMPLO 8

55 N-{3-[2-(Dimetilamino)etil]fenil}-4-{6-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}pirimidin-2-amina

60 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 7E el Ejemplo 1G y con el Ejemplo 3B el Ejemplo 1J. MS: (ESI⁺) m/e 601,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,23, 12,17 (d, 1 H), 9,55 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,63-7,55 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,29-7,18 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 4,17 (s, 2 H), 3,79 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,19 (s, 6H).

65

EJEMPLO 9

4-{6-[2-(2-Clorobencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

5

EJEMPLO 9A

2-(2-Clorobencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

10 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1J, substituyendo con ácido 2-clorofenilacético el ácido fenilacético. MS: (ESI⁺) m/e 369,0 (M+H)⁺

EJEMPLO 9B

15 4-{6-[2-(2-Clorobencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina

20 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 7E el Ejemplo 1G y con el Ejemplo 9A el Ejemplo 1J. MS: (ESI⁺) m/e 605,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,44, 12,39 (d, 1 H), 9,55 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,63-7,40 (m, 6H), 7,38-7,30 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 4,35 (s, 2 H), 2,69 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,19 (s, 6H).

EJEMPLO 10

25 N-{3-[2-(Dimetilamino)etil]fenil}-4-{2-[2-(2-feniletíl)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-amina

EJEMPLO 10A

30 4-(2-(4-Amino-3-nitrofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-(2-(dimetilamino)etil)fenil)pirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 2F el Ejemplo 1G y con el Ejemplo 1H el Ejemplo 1J. MS (ESI⁺) m/e 495,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 10B

35 N-{3-[2-(Dimetilamino)etil]fenil}-4-{2-[2-(2-feniletíl)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}pirimidin-2-amina

40 Se cargó un tubo de microondas de 5 ml con el Ejemplo 10A (50 mg, 0,101 mmol) y etanol (1 ml). Se trató la suspensión con 3-fenilpropanal (14,24 mg, 0,106 mmol) e hidrosulfito de sodio (52,8 mg, 0,303 mmol). Se calentó la mezcla en un horno microondas Biotage Initiator a 150°C durante 30 minutos. Se detuvo la reacción con hidróxido de amonio acuoso 5M y se diluyó con diclorometano. Se separó la capa orgánica, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo en un sistema de HPLC Shimadzu SIL-10 utilizando una columna C18 de 10 micras Phenominex Gemini (150 x 30 mm, 110 Angstrom de tamaño de poro) y eluyendo con un gradiente del 40% al 80% de acetonitrilo/agua con un 0,1% de hidróxido de amonio, para obtener el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/e 579,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,35 (d, 1 H) 9,63 (m, 2 H) 8,28 (m, 1 H) 7,75 (d, 1 H) 7,62 (m, 3 H) 7,48 (m, 2 H) 7,41 (d, 1 H) 7,29 (m, 4 H) 7,19 (m, 2 H) 7,05 (m, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,56 (dd, 1 H) 3,14 (s, 4 H) 2,66 (m, 2 H) 2,45 (m, 2 H) 2,15 (m, 6 H).

EJEMPLO 11

50 N-Fenil-4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina

55 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 4A el Ejemplo 1G y con el Ejemplo 27A el Ejemplo 1J. MS (ESI⁺) m/e 480,1 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,01 (d, 1 H) 9,72 (d, 1 H) 9,59 (dd, 1 H) 8,31 (dd, 1 H) 8,19 (m, 2 H) 7,76 (m, 4 H) 7,61 (m, 1 H) 7,56 (d, 2 H) 7,52 (m, 3 H) 7,30 (m, 2 H) 7,08 (m, 1 H) 6,98 (t, 1 H) 6,62 (dd, 1 H).

EJEMPLO 12

60 6-{3-[2-({3-[2-(Dimetilamino)etil]fenil}amino)pirimidin-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-N-fenil-1H-bencimidazol-2-amina

EJEMPLO 12A

65 4-(3-(2-(3-(2-(Dimetilamino)etil)fenilamino)pirimidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzeno-1,2-diamina

Se cargó una botella de presión de 50 ml con la 4-(2-(4-amino-3-nitrofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-(2-(dimetilamino)etil)fenil)pirimidin-2-amina (60 mg, 0,121 mmol) del Ejemplo 10A y tetrahidrofurano (20 ml). Se trató la solución con paladio 50% sobre carbón (30,0 mg, 0,282 mmol) y se agitó durante 24 horas a 30 psi y a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nilón y se concentraron los solventes, para obtener el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/e 465,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 12B

6-{3-[2-({3-[2-(Dimetilamino)etil]fenil)amino]pirimidin-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-N-fenil-1H-bencimidazol-2-amina

Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con el Ejemplo 12A (56 mg, 0,121 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (1,0 ml). Se trató la mezcla de reacción con isotiocianato de fenilo (0,015 ml, 0,127 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (41,6 mg, 0,217 mmol). Se calentó la mezcla hasta 50°C. Se añadió 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (1,0 ml) para formar una solución. Se calentó la mezcla durante 48 horas a 50°C. Se enfrió la mezcla y se diluyó con diclorometano y agua. Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con solución salina acuosa saturada, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo en un sistema de HPLC Shimadzu SIL-10 utilizando una columna C18 de 10 micras Phenomenex Gemini (150 x 30 mm, 110 Angstrom de tamaño de poro) y eluyendo con un gradiente del 40% al 80% de acetonitrilo/agua con un 0,1% de hidróxido de amonio, para producir el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/e 566,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,00 (d, 1 H) 9,63 (s ancho, 2 H) 9,49 (s, 1 H) 8,29 (m, 1 H) 7,75 (m, 3 H) 7,64 (s, 1 H) 7,60 (d, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,48 (m, 1 H) 7,34 (m, 4 H) 7,20 (m, 1 H) 7,05 (m, 1 H) 6,94 (t, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,61 (s ancho, 1 H) 2,68 (m, 2 H) 2,49 (m, 2 H) 2,18 (s, 6 H).

EJEMPLO 13

N-{3-[2-(Dimetilamino)etil]fenil}-4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 2F el Ejemplo 1G y con el Ejemplo 27A el Ejemplo 1J. MS (ESI⁺) m/e 551,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,06 (d, 1 H) 9,61 (m, 2 H) 8,31 (m, 1 H) 8,19 (m, 2 H) 7,69 -7,83 (m, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,57 (m, 4 H) 7,51 (m, 3 H) 7,20 (t, 1 H) 7,07 (t, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,62 (m, 1 H) 2,68 (m, 2 H) 2,48 (m, 2 H) 2,19 (s, 6 H).

EJEMPLO 14

4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina

EJEMPLO 14A

4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2F, substituyendo con 2-metoxi-4-morfolinoanilina el Ejemplo 2E. MS (ESI⁺) m/e 437,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 14B

4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina

Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 14A el Ejemplo 1G. MS (ESI⁺) m/e 609,4 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,42 (s ancho, 1H), 8,62 (s ancho, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,41 (m, 7H), 7,08 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,14 (m, 4H).

EJEMPLO 15

4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

EJEMPLO 15A

4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2F, substituyendo con 2-metoxianilina el Ejemplo 2E. MS (ESI⁺) m/e 351,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 15B

4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

- 5 Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 15A el Ejemplo 1G. MS (ESI⁺) m/e 524,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,64 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,69 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 5H), 7,12-7,08 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

10 EJEMPLO 16

4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[3-(metilsulfonyl)fenil]pirimidin-2-amina

EJEMPLO 16A

15

4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[3-(metilsulfonyl)fenil]pirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2F, substituyendo con 3-metilsulfonilanilina el Ejemplo 2E. MS (ESI⁺) m/e 399,0 (M+H)⁺.

20

EJEMPLO 16B

4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[3-(metilsulfonyl)fenil]pirimidin-2-amina

- 25 Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 16A el Ejemplo 1G. MS (ESI⁺) m/e 572,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,21 (s, 1H), 9,59 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,68-7,52 (m, 4H), 7,41-7,32 (m, 5H), 7,17 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,10 (s, 3H).

30 EJEMPLO 17

3-((4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il)amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

EJEMPLO 17A

35

3-(4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2F, substituyendo con 3-amino-N,N-dimetilbencenosulfonamida el Ejemplo 2E. MS (ESI⁺) m/e 429,0 (M+H)⁺.

40

EJEMPLO 17B

3-((4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il)amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

- 45 Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 17A el Ejemplo 1G. MS (ESI⁺) m/e 601,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,17 (s, 1H), 9,56 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81-7,51 (m, 5H), 7,43-7,30 (m, 7H), 6,66 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,60 (s, 6H).

50 EJEMPLO 18

4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]pirimidin-2-amina

EJEMPLO 18A

55

4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]pirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2F, substituyendo con 4-metilsulfonilanilina el Ejemplo 2E. MS (ESI⁺) m/e 399,0 (M+H)⁺.

60

EJEMPLO 18B

4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]pirimidin-2-amina

- 65 Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 18A el Ejemplo 1G. MS (ESI⁺) m/e 572,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

10,35 (s, 1H), 9,52 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,84-7,57 (m, 6H), 7,43-7,33 (m, 5H), 7,20 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,15 (s, 3H).

EJEMPLO 19

5

6-[3-(2-Anilino pirimidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-fenil-1H-bencimidazol-2-amina

EJEMPLO 19A

10 4-(2-(4-Amino-3-nitrofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(fenil)pirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 5A el Ejemplo 1G y con el Ejemplo 1H el Ejemplo 1J. MS (ESI⁺) m/e 424,0 (M+H)⁺.

15 EJEMPLO 19B

4-(2-(3,4-Diaminofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(fenil)pirimidin-2-amina

20 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 12A, substituyendo con el Ejemplo 19A el Ejemplo 10A. MS (ESI⁺) m/e 394,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 19C

25 6-[3-(2-Anilino pirimidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-fenil-1H-bencimidazol-2-amina

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 12B, substituyendo con el Ejemplo 19B el Ejemplo 12A. MS (ESI⁺) m/e 495,1 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, Metanol-D₄) δ ppm 9,73 (d, 1 H) 8,12 (d, 1 H) 7,66 (d, 3 H) 7,54 (s, 1 H) 7,50 (m, 3 H) 7,41 (d, 1 H) 7,33 (m, 5 H) 7,04 (m, 2 H) 6,99 (m, 1 H) 6,57 (d, 1 H).

30 EJEMPLO 20

4-{2-[2-(2-Metoxibencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina

35 Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 14A el Ejemplo 1G y con el Ejemplo 3B el Ejemplo 1J. MS (ESI⁺) m/e 639,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,41 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,81-7,70 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,10-7,00 (m, 3H), 6,71 (d, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,14 (m, 4H).

40

EJEMPLO 21

4-{2-[2-(2,6-Difluorobencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina

45

EJEMPLO 21A

2-(2,6-Difluorobencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

50 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1J, substituyendo con ácido 2,6-difluorofenilacético el ácido fenilacético. MS (ESI⁺) m/e 371,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 21B

55 4-{2-[2-(2,6-Difluorobencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina

60 Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 14A el Ejemplo 1G y con el Ejemplo 21A el Ejemplo 1J. MS (ESI⁺) m/e 645,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,52 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,73-7,39 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 3H), 6,72 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,82 (s, 3H) 3,75 (m, 4H), 3,15 (m, 4H).

EJEMPLO 22

65 4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-{2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}pirimidin-2-amina

EJEMPLO 22A

1-(1-(3-Metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-il)-4-metilpiperazina

- 5 En un tubo de microondas de 5 ml, se cargaron 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno (1 g, 0,584 mmol), 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina (0,321 g, 1,753 mmol), trietilamina (0,244 ml, 1,753 mmol) y acetonitrilo (1,948 ml). Se calentó la reacción en un reactor microondas Biotage a 130°C durante 40 minutos. Se eliminó el solvente a presión reducida y se purificó la reacción por cromatografía instantánea usando un gradiente del 100% de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/metanol 1:1, para obtener el compuesto del título. MS (ESI) m/e 335 (M+H)⁺.

10

EJEMPLO 22B

2-Metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)anilina

- 15 Se añadieron el Ejemplo 22A (1,16 g, 3,47 mmol) y metanol (20 ml) a Pd 5%-C húmedo (0,232 g, 2,180 mmol) en una botella de presión de acero inoxidable de 250 ml y se agitaron durante 2 horas bajo H₂ a 30 psi y a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nilón y se concentró, para obtener el compuesto del título. MS (ESI) m/e 305 (M+H)⁺.

20 EJEMPLO 22C

4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina

- 25 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2F, substituyendo con el Ejemplo 22B el Ejemplo 2E. MS (ESI) m/e 533 (M+H)⁺.

EJEMPLO 22D

- 30 4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-{2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}pirimidin-2-amina

- 35 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 22C el Ejemplo 1G. MS (ESI) m/e 705 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,39 (d, 1H), 9,44 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,33-7,41 (m, 5H), 7,31 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (dt, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (d, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,31 (m, 5H), 2,14 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).

EJEMPLO 23

- 40 4-[6-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-fenilpirimidin-2-amina

EJEMPLO 23A

- 45 4-(6-Cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-N-fenilpirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1G, substituyendo con el Ejemplo 7B el Ejemplo 1D y con 1-fenilguanidina el Ejemplo 1F. MS: (ESI⁺) m/e 325,9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 23B

- 50 4-[6-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-fenilpirimidin-2-amina

- 55 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 23A el Ejemplo 1G. MS: (ESI⁺) m/e 500,1 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,46 (s ancho, 1 H), 9,66 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,40-7,20 (m, 8H), 6,98 (t, 1H), 6,51 (d, 1H), 4,21 (s, 2 H).

EJEMPLO 24

- 60 4-[6-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

EJEMPLO 24A

- 65 4-(6-Cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1G, substituyendo con el Ejemplo 7B el Ejemplo 1D y con 1-(2-metoxifenil)fenilguanidina el Ejemplo 1F. MS: (ESI⁺) m/e 357,9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 24B

5

4-[6-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 24A el Ejemplo 1G. MS: (ESI⁺) m/e 528,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,45 (s ancho, 1 H), 8,63 (s ancho, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 4H), 7,25 (t, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,94 (t, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,21 (s, 2 H), 3,84 (s, 3H).

EJEMPLO 25

15 4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina

EJEMPLO 25A

20 4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2F, substituyendo con 5-metil-1H-pirazol-3-amina el Ejemplo 2E. MS ESI⁺ m/e 325,9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 25B

25

4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina

Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 25A el Ejemplo 1G. MS (ESI⁺) m/e 498,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,77 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 5H), 7,07 (m, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).

EJEMPLO 26

35 4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina

EJEMPLO 26A

40 4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2F, substituyendo con 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina el Ejemplo 2E. MS ESI⁺ m/e 351,9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 26B

45

4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina

Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 26A el Ejemplo 1G. MS (ESI⁺) m/e 524,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,95 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,81-7,58 (m, 4H), 7,44-7,25 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 1,86 (m, 1H), 0,90 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).

EJEMPLO 27

55 N-(2-Metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)-4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina

EJEMPLO 27A

60 2-Fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 3B, substituyendo con clorhidrato de bencimidato de etilo el Ejemplo 3A. MS (ESI⁺) m/e 321,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 27B

4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxi-4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina

- 5 Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2F, substituyendo con 2-metoxi-4-morfolinoanilina el Ejemplo 2E. MS (ESI⁺) m/e 437,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 27C

- 10 N-(2-Metoxi-4-morfolinofenil)-4-(2-(2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina

- Se cargó un vial de microondas Biotage de 2 ml con el Ejemplo 27B (0,02 g, 0,046 mmol), el Ejemplo 27A (0,017 g, 0,054 mmol), fluoruro de cesio (0,021 g, 0,137 mmol), 1,2-dimetoxietano (0,5 ml) y metanol (0,25 ml). Se trató la mezcla con tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) y se selló el recipiente bajo nitrógeno. Se calentó la reacción a 155°C durante 35 minutos en un reactor de microondas Biotage Initiator. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con 5 ml de agua y se extrajo con 20 ml de metanol 10%/CH₂Cl₂. Se concentró la fase orgánica y se purificó el residuo por HPLC de fase invertida en una columna C18 Phenomenex (3 x 15 cm, 10 μm de tamaño de partícula), usando un gradiente de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,15%, para obtener el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. MS (ESI⁺) m/e 595,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,14 (m, 4 H) 3,76 (m, 4 H) 3,83 (s, 3 H) 6,50 (m, 2 H) 6,72 (m, 1 H) 7,18 (m, 1 H) 7,40 (d, 1 H) 7,52 -7,71 (m, 6 H) 7,75 -7,91 (m, 3 H) 8,22 (m, 3 H) 8,78 (s ancho, 1 H) 9,53 (s ancho, 1 H).

EJEMPLO 28

- 25 4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-fenilpirimidin-2-amina

- Se añadieron el Ejemplo 4 (89 mg, 0,180 mmol) y metanol (1 ml) a Pd 5%-C húmedo (178 mg, 1,673 mmol) en una botella de presión de 50 ml y se agitaron durante 72 horas a 30 psi y a 50°C. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nilón. Se concentró el filtrado, para obtener el compuesto del título. MS (ESI) m/e 498 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,58 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,28-7,36 (m, 5H), 7,18-7,25 (m, 4H), 6,91 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,87 (m, 2H), 1,92 (m, 4H).

EJEMPLO 29

- 35 3-({4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)piridin-2(1H)-ona

EJEMPLO 29A

- 40 3-(4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona

- Se cargó un vial de reacción de 5 ml equipado con una barra agitadora con el Ejemplo 2C (0,1 g, 0,377 mmol), 2-metoxipiridin-3-amina (0,049 g, 0,396 mmol), 2-propanol (2 ml) y HCl 4M en 1,4-dioxano (0,133 ml, 0,453 mmol). Se selló el recipiente y se calentó la mezcla sobre un bloque térmico a 120°C durante 3,5 horas. La reacción se volvió homogénea y con el tiempo formó luego una suspensión. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se filtró la suspensión. Se lavó el sólido recogido con 2-propanol (3 x 3 ml) y se secó. Se suspendió el sólido en 80 ml de metanol 20%/CHCl₃, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y solución salina acuosa saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, para obtener el compuesto del título. MS (APCI(+)) m/e 339,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 29B

- 50 3-({4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)piridin-2(1H)-ona

- Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título como se describe en el Ejemplo 27C, substituyendo con el Ejemplo 29A el Ejemplo 27B y con el Ejemplo 1J el Ejemplo 27A. MS (ESI⁺) m/e 511,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,44 (s, 2 H) 6,16 (m, 1 H) 6,69 (d, 1 H) 7,02 (m, 1 H) 7,18 (m, 1 H) 7,31 -7,43 (m, 6 H) 7,57 (m, 1 H) 7,66 (m, 1 H) 7,77 (m, 2 H) 7,91 (s, 1 H) 8,16 (d, 1 H) 8,41 (d, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 9,46 (d, 1 H) 11,98 (d, 1 H).

EJEMPLO 30

- 60 4-[6-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}pirimidin-2-amina

EJEMPLO 30A

4-(6-Cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)pirimidin-2-amina

- 5 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 2A, substituyendo con el Ejemplo 7B el Ejemplo 1D. (ESI⁺) m/e 251,8 (M+H)⁺.

EJEMPLO 30B

- 10 4-(6-Cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)pirimidin-2-ol

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 2B, substituyendo con el Ejemplo 30A el Ejemplo 2A. (ESI⁻) m/e 250,8 (M-H).

- 15 EJEMPLO 30C

6-Cloro-5-(2-cloropirimidin-4-il)imidazo[2,1-b]tiazol

- 20 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 2C, substituyendo con el Ejemplo 30B el Ejemplo 2B. (ESI⁺) m/e 271,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 30D

- 25 1-(3-Metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina

- 30 Se agitó una solución de 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno (1,711 g, 10 mmol), N,N-dimetilpiperidin-4-amina (1,410 g, 11,00 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,48 ml, 20,00 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (25 ml) a 70°C durante la noche. Se concentró la mezcla y se mezcló el residuo con agua (60 ml), se ajustó a pH 12 y se extrajo después con CH₂Cl₂. Se purificó el producto bruto en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 7,5 % en CH₂Cl₂ saturado con NH₃, para obtener el compuesto del título. (ESI⁺) m/e 280,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 30E

- 35 1-(4-Amino-3-metoxifenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina

- 40 Se mezclaron el Ejemplo 30D (2,7 g, 9,67 mmol), hierro (2,70 g, 48,3 mmol) y cloruro de amonio (0,517 g, 9,67 mmol) con etanol absoluto (20 ml) y agua (5 ml). Se sometió la mezcla a reflujo durante 2 horas y se filtró a través de una membrana de nilón. Se concentró el filtrado para eliminar la mayor parte del etanol. Se ajustó la solución acuosa a pH 13-14 y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó la solución orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró, para obtener el compuesto del título. (ESI⁺) m/e 250,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 30F

- 45 4-(6-Cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-N-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 2F, substituyendo con el Ejemplo 30C el Ejemplo 2C y con el Ejemplo 30E el Ejemplo 2E. (ESI⁺) m/e 484,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 30G

- 50 4-[6-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}pirimidin-2-amina

- 55 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 30F el Ejemplo 1G. MS: (ESI⁺) m/e 656,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,45, 12,39 (d, 1 H), 8,44 (s ancho, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40-7,30 (m, 8H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 4,20 (s, 2 H), 4,11-4,08(m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,72(d, 2H), 2,66-2,71(t, 2H), 2,21(s, 6H), 1,85(d, 2H), 1,55-1,50(m, 2H).

- 60 EJEMPLO 31

N¹-{4-[6-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]pirimidin-2-il}-2-metoxi-N⁴,N⁴-dimetilbenceno-1,4-diamina

- 65

EJEMPLO 31A

3-Metoxi-N,N-dimetil-4-nitroanilina

- 5 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 30D, substituyendo con dimetilamina la N,N-dimetilpiperidin-4-amina. MS: (ESI⁺) m/e 197,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 31B

- 10 3-Metoxi-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-diamina

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 30E, substituyendo con el Ejemplo 31^a el Ejemplo 30D. MS: (ESI⁺) m/e 167,1 (M+H)⁺.

- 15 EJEMPLO 31C

N1-(4-(6-Cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)pirimidin-2-il)-2-metoxi-N4,N4-dimetilbenceno-1,4-diamina

- 20 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 2F, substituyendo con el Ejemplo 30C el Ejemplo 2C y con el Ejemplo 31B el Ejemplo 2E. (ESI⁺) m/e 400,9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 31D

- 25 N¹-{4-[6-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]pirimidin-2-il}-2-metoxi-N⁴,N⁴-dimetilbenceno-1,4-diamina

- 30 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 31C el Ejemplo 1G. MS: (ESI⁺) m/e 573,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,45, 12,39 (d, 1 H), 8,40 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38-7,23 (m, 10H), 6,44 (d, 1H), 6,37-6,34 (m, 2H), 4,21 (s, 2 H), 3,78 (s, 3H), 2,93 (s, 6H).

EJEMPLO 32

- 35 4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(4-cloro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

EJEMPLO 32A

N-(4-Cloro-2-metoxifenil)-4-(2-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina

- 40 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2F, substituyendo con 4-cloro-2-metoxianilina el Ejemplo 2E. MS (ESI) m/e 386 (M+H)⁺.

EJEMPLO 32B

- 45 N¹-{4-[6-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]pirimidin-2-il}-2-metoxi-N⁴,N⁴-dimetilbenceno-1,4-diamina

- 50 Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 32A el Ejemplo 1G. MS (ESI) m/e 558 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,72 (dd, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,38 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

EJEMPLO 33

- 55 N¹-(4-{6-[2-(2-Clorobencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]pirimidin-2-il)-2-metoxi-N⁴,N⁴-dimetilbenceno-1,4-diamina

- 60 Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 31C el Ejemplo 1G y con el Ejemplo 9A el Ejemplo 1J. MS: (ESI⁺) m/e 607,1 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,20 (s ancho, 1 H), 8,58 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,22-7,38 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,63 (s, 2 H), 3,80 (s, 3H), 3,00 (s, 6H).

EJEMPLO 34

- 65 2-Metoxi-N¹-(4-{6-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]pirimidin-2-il)-N⁴,N⁴-

dimetilbenceno-1,4-diamina

Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 31C el Ejemplo 1G y con el Ejemplo 3B el Ejemplo 1J. MS: (ESI⁺) m/e 603,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,04 (s ancho, 1 H), 8,56 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,44-7,36 (m, 4H), 7,08 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,46 (s, 2 H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,99 (s, 6H).
EJEMPLO 35

10 4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina
EJEMPLO 35A

15 4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina

Se cargó un vial de reacción de 5 ml equipado con una barra agitadora con el Ejemplo 2C (0,1 g, 0,377 mmol), 1-metil-1H-pirazol-4-amina (0,039 g, 0,404 mmol), 2-propanol (2 ml) y HCl 4M en dioxano (0,094 ml, 0,377 mmol). Se selló el recipiente y se calentó la mezcla sobre un bloque térmico a 120°C durante 5 horas. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente. Se filtró la suspensión y se lavó el sólido recogido con 2-propanol (1,5 ml) y se secó.
20 Se suspendió el sólido en 80 ml de metanol 20%/CHCl₃, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y solución salina acuosa saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el concentrado por cromatografía instantánea en una columna de 5 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en CH₂Cl₂, para obtener el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/e 325,9 (M+H)⁺.

25 EJEMPLO 35B

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 27C, substituyendo con el Ejemplo 35A el Ejemplo 27B y con el Ejemplo 1J el Ejemplo 27A. MS (ESI⁺) m/e 498,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 3,82 (s, 3 H) 4,53 (s, 2 H) 6,55 (m, 1 H) 7,31 (m, 1 H) 7,42 (m, 5 H) 7,56 (s, 1 H) 7,74 -7,88 (m, 5 H) 7,98 (s, 1 H) 8,25 (d, 1 H) 9,61 (s ancho, 1 H).
30 EJEMPLO 36

2-[4-({4-[2-(2-Fenil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-1H-pirazol-1-il]etanol

35 EJEMPLO 36A

2-(4-(4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)etanol

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 35A, substituyendo con clorhidrato de 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)etanol (WO2007/099326) la 1-metil-1H-pirazol-4-amina. MS (ESI⁺) m/e 355,9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 36B

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 27C, substituyendo con el Ejemplo 36A el Ejemplo 27B. Se realizó la purificación del producto de reacción bruto usando HPLC de fase invertida en una columna C18 Phenomenex (3 x 15 cm) con un gradiente de acetonitrilo en hidróxido de amonio acuoso al 0,1%. MS (ESI⁺) m/e 514,1 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 3,87 (t, 2 H) 4,17 (t, 2 H) 6,58 (m, 1 H) 7,28 (m, 1 H) 7,64 (m, 5 H) 7,74 (m, 1 H) 7,81 (m, 2 H) 7,96 (m, 2 H) 8,13 (m, 2 H) 8,25 (m, 1 H) 9,66 (s ancho, 1 H).

50 EJEMPLO 37

2-[4-({4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-1H-pirazol-1-il]etanol

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 27C, substituyendo con el Ejemplo 36A el Ejemplo 27B y con el Ejemplo 1J el Ejemplo 27A. Se realizó la purificación del producto de reacción bruto usando HPLC de fase invertida en una columna C18 Phenomenex (3 x 15 cm) con un gradiente de acetonitrilo en hidróxido de amonio acuoso al 0,1%. MS (ESI⁺) m/e 528,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 3,70 (m, 2 H) 4,06 (m, 2 H) 4,20 (s, 2 H) 4,84 (m, 1 H) 6,45 (m, 1 H) 7,07 (m, 1 H) 7,20 -7,42 (m, 7 H) 7,49 (m, 3 H) 7,73 (m, 2 H) 7,90 (m, 1 H) 8,23 (m, 1 H) 9,56 (m, 1H) 12,36 (s ancho, 1H).

60 EJEMPLO 38

N-(4-Fluorofenil)-4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina

EJEMPLO 38A

4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina

5 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2F, substituyendo con 4-fluoroanilina el Ejemplo 2E. MS (ESI⁺) m/e 340,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 38B

10 N-(4-Fluorofenil)-4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina

15 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 27C, substituyendo con el Ejemplo 38A el Ejemplo 27B. MS (ESI⁺) m/e 498,1 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,02 (d, 1 H) 9,78 (s, 1 H) 9,53 (m, 1 H) 8,31 (s, 1H) 8,19 (d, 2 H) 7,75 (m, 4 H) 7,56 -7,65 (m, 3 H) 7,50 (m, 3 H) 7,11 (m, 3 H) 6,63 (s, 1H).

EJEMPLO 39

20 4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina

25 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 27C, substituyendo con el Ejemplo 38A el Ejemplo 27B y con el Ejemplo 1J el Ejemplo 27A. MS (ESI⁺) m/e 512,1 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,50 (m, 1H) 9,76 (s, 1H) 9,56 (d, 1H) 8,26 (d, 1H) 7,73 (m, 4 H) 7,55 (d, 1H) 7,48 (t, 1H) 7,36 (m, 5 H) 7,25 (t, 1H) 7,12 (t, 2 H) 7,07 (t, 1H) 6,56 (d, 1H) 4,20 (s, 2 H).

EJEMPLO 40

30 N-(2,4-Difluorofenil)-4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina

EJEMPLO 40A

4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2,4-difluorofenil)pirimidin-2-amina

35 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2F, substituyendo con 2,4-difluoroanilina el Ejemplo 2E. MS (ESI⁺) m/e 357,9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 40B

40 N-(2,4-difluorofenil)-4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina

45 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 27C, substituyendo con el Ejemplo 40A el Ejemplo 27B. MS (ESI⁺) m/e 516,1 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,05 (m, 1H) 9,49 (s, 1H) 9,34 (s, 1H) 8,21 (m, 3 H) 7,79 (s, 1 H) 7,75 (d, 1H) 7,70 (m, 2 H) 7,58 (m, 2 H) 7,45 -7,53 (m, 3 H) 7,39 (m, 1H) 7,11 (m, 1H) 7,02 (t, 1H) 6,57 (d, 1H).

EJEMPLO 41

50 4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(2,4-difluorofenil)pirimidin-2-amina

55 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 27C, substituyendo con el Ejemplo 40A el Ejemplo 27B y con el Ejemplo 1J el Ejemplo 27A. MS (ESI⁺) m/e 530,1 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,40 (m, 1H) 9,49 (s, 1H) 9,31 (s, 1H) 8,18 (d, 1H) 7,72 (d, 1H) 7,68 (m, 2 H) 7,55 (m, 1H) 7,47 (m, 1H) 7,32 -7,41 (m, 6 H) 7,25 (t, 1H) 7,09 (m, 1H) 7,00 (t, 1H) 6,51 (d, 1H) 4,21 (s, 2 H).

EJEMPLO 42

60 N-[2-(Pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-4-(6-[2-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)pirimidin-2-amina

EJEMPLO 42A

4-(6-Cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-N-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)pirimidin-2-amina

65 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 2F, substituyendo con el Ejemplo 30C el Ejemplo 2C y con 2-(pirrolidin-1-il)metilanilina el Ejemplo 2E. (ESI⁺) m/e 411,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 42B

6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2-(trifluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol

- 5 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1J, substituyendo con ácido 2-trifluorometilfenilacético el ácido fenilacético. MS: (ESI⁺) m/e 403,3 (M+H)⁺.

EJEMPLO 42C

- 10 N-[2-(Pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-4-(6-{2-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-bencimidazol-6-il}imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)pirimidin-2-amina

- 15 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 42A el Ejemplo 1G y con el Ejemplo 42B el Ejemplo 1J. MS: (ESI⁺) m/e 651,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,48, 12,44 (d, 1 H), 10,47 (s ancho, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55-7,45 (m, 4H), 7,40 (dd, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,56 (dd, 1H), 4,42 (s, 2 H), 3,76 (s, 2H), 2,50 (s, 4H), 1,80 (s, 4H).

EJEMPLO 43

- 20 4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[2-metoxi-5-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina

EJEMPLO 43A

- 25 4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxi-5-(metilsulfonil)fenil)pirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2F, substituyendo con 2-metoxi-5-(metilsulfonil)anilina el Ejemplo 2E. MS (ESI⁺) m/e 429,9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 43B

4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[2-metoxi-5-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina

- 35 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 43A el Ejemplo 1G. MS (ESI⁺) m/e 602,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-d₆) δ ppm 9,53 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 6H), 7,05 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,13 (s, 3H).

EJEMPLO 44

- 40 N-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina

- 45 Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título como se describe en el Ejemplo 27C, substituyendo con el Ejemplo 35A el Ejemplo 27B. MS (ESI⁺) m/e 484,1 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 3,84 (s, 3 H) 6,59 (m, 1H) 7,37 (m, 1H) 7,59 (s, 1H) 7,63 -7,93 (m, 8 H) 8,02 (m, 1H) 8,13 (m, 2 H) 8,30 (d, 1H) 9,67 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 45

- 50 4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina

EJEMPLO 45A

- 55 4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2F, substituyendo con 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina el Ejemplo 2E. MS (ESI⁺) m/e 419,9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 45B

- 60 4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina

- 65 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 45A el Ejemplo 1G. MS (ESI⁺) m/e 592,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-d₆) δ ppm 12,40 (d, 1H), 9,51 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,51-7,25 (m, 9H), 7,00 (t, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

EJEMPLO 46

N-{4-[(Dimetilamino)metil]fenil}-4-(6-{2-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-bencimidazol-6-il}imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)pirimidin-2-amina

5

EJEMPLO 46A

4-(6-Cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)pirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 2F, substituyendo con el Ejemplo 30C el Ejemplo 2C y con 4-(dimetilamino)metilanilina el Ejemplo 2E. (ESI⁺) m/e 384,9 (M+H)⁺.

10

EJEMPLO 46B

N-{4-[(Dimetilamino)metil]fenil}-4-(6-{2-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-bencimidazol-6-il}imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)pirimidin-2-amina

15

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 46A el Ejemplo 1G y con el Ejemplo 42B el Ejemplo 1J. MS: (ESI⁺) m/e 625,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,48, 12,43 (d, 1 H), 9,63 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,55-7,45 (m, 4H), 7,40 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 6,50 (dd, 1H), 4,42 (s, 2 H), 3,44 (s, 2H), 2,15 (s, 6H).

20

EJEMPLO 47

1-{{4-{{4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-3-metoxifenil}amino}-2-metilpropan-2-ol

25

EJEMPLO 47A

1-(3-Metoxi-4-nitrofenilamino)-2-metilpropan-2-ol

30

Se cargó un vial de reacción de 20 ml equipado con una barra agitadora con 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenzoceno (0,5 g, 2,92 mmol), 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,313 g, 3,51 mmol), N-metil-2-pirrolidinona (7,3 ml) y base de Hunig (N,N-diisopropiletilamina) (0,76 g, 5,84 mmol). Se selló el recipiente y se calentó la reacción sobre un bloque térmico a 80°C durante 24 horas. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, se trató con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución salina acuosa saturada (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el concentrado por cromatografía instantánea en una columna de 10 g de gel de sílice con metanol 1%/CH₂Cl₂, para obtener el compuesto del título.

35

EJEMPLO 47B

1-(4-Amino-3-metoxifenilamino)-2-metilpropan-2-ol

40

Se añadió el Ejemplo 47A (0,9 g, 2,81 mmol) en metanol (28 ml) a Pd 5%/C (húmedo, 0,180 g) en una botella de presión de acero inoxidable de 250 ml y se agitó la mezcla bajo 30 psi de hidrógeno a 50°C durante 10 minutos. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nilón y se concentró el filtrado. Se purificó el concentrado por cromatografía instantánea en una columna de 10 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0% al 2% de metanol/CH₂Cl₂, para obtener el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/e 210,9 (M+H)⁺.

45

EJEMPLO 47C

1-(4-(4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenilamino)-2-metilpropan-2-ol

50

Se cargó un vial de reacción de 20 ml equipado con una barra agitadora con el Ejemplo 2C (0,36 g, 1,358 mmol), el Ejemplo 47B (80%, 0,375 g, 1,426 mmol) y base de Hunig (0,474 ml, 2,72 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona (5 ml) y se selló. Se calentó la reacción sobre un bloque térmico a 98°C durante 44 horas. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con éter/acetato de etilo 1:1 (2 x 80 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (50 ml) y solución salina acuosa saturada (2 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se trituró el concentrado con éter etílico (6 ml) y se purificó por cromatografía instantánea en una columna de 8 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0% al 1% de metanol/CH₂Cl₂, para obtener el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/e 439,0 (M+H)⁺.

55

60

EJEMPLO 47D

1-{{4-{{4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-3-metoxifenil}amino}-2-metilpropan-2-ol

65

Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título como se describe en el Ejemplo 27C, substituyendo con el Ejemplo 47C el Ejemplo 27B y con el Ejemplo 1J el Ejemplo 27A. MS (ESI⁺) m/e 611,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 3,22 (s, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,56 (s, 2 H) 6,55 (m, 2 H) 6,72 (m, 1 H) 7,24 (m, 1H) 7,43 (m, 5 H) 7,57 (m, 1H) 7,70 -7,89 (m, 4 H) 7,99 (m, 2 H) 9,78 (m, 1 H).

5 EJEMPLO 48

2-[[4-({4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-3-metoxifenil](metil)amino]etanol

10 EJEMPLO 48A

2-((3-Metoxi-4-nitrofenil)(metil)amino)etanol

15 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 47A, substituyendo con 2-(metilamino)etanol el 1-amino-2-metilpropan-2-ol. MS (ESI⁺) m/e 226,9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 48B

20 2-((4-Amino-3-metoxifenil)(metil)amino)etanol

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2E, substituyendo con el Ejemplo 48A el Ejemplo 2D. MS (DCI⁺) m/e 197,1 (M+H)⁺.

25 EJEMPLO 48C

2-((4-(4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(metil)amino)etanol

30 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2F, substituyendo con el Ejemplo 48B el Ejemplo 2E. MS (ESI⁺) m/e 425,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 48D

35 2-[[4-({4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-3-metoxifenil](metil)amino]etanol

40 Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título como se describe en el Ejemplo 27C, substituyendo con el Ejemplo 48C el Ejemplo 27B y con el Ejemplo 1J el Ejemplo 27A. MS (ESI⁺) m/e 597,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 3,24 (s, 3 H) 3,65 (s, 4 H) 3,98 (s, 3 H) 4,54 (s, 2 H) 6,61 (d, 1H) 6,90 (m, 1H) 7,03 (m, 1H) 7,24 (m, 1H) 7,42 (m, 5 H) 7,70 -7,87 (m, 4 H) 7,99 (m, 1H) 8,07 (m, 1H) 8,16 (d, 1H) 9,67 (d, 1H).

EJEMPLO 49

45 N-[4-({4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-3-metoxifenil]glicina

EJEMPLO 49A

2-(3-Metoxi-4-nitrofenilamino)acetato de terc-butilo

50 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 47A, substituyendo con 2-aminoacetato de terc-butilo el 1-amino-2-metilpropan-2-ol. MS (ESI⁺) m/e 282,9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 49B

55 2-(4-Amino-3-metoxifenilamino)acetato de terc-butilo

60 Se añadió el Ejemplo 49A (0,466 g, 1,651 mmol) en metanol (5 ml) a Pd 5%/C (húmedo, 0,093 g) en una botella de presión de 20 ml y se agitó bajo 60 psi de hidrógeno a 50°C durante 1 hora. Se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de polipropileno y se concentró el filtrado, para obtener el compuesto del título. MS (DCI⁺) m/e 253,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 49C

2-(4-(4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenilamino)acetato de terc-butilo

- 5 Se cargó un vial de reacción de 5 ml equipado con una barra agitadora con el Ejemplo 2C (0,225 g, 0,849 mmol), el Ejemplo 49B (0,236 g, 0,934 mmol) y base de Hunig (0,296 ml, 1,697 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinona (3,6 ml) y se selló. Se calentó la reacción sobre un bloque térmico a 95°C durante 60 horas. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con 60 ml de agua y se filtró la suspensión resultante. Se lavó el sólido recogido con agua y se secó a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía instantánea en una columna de 10 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0% al 30% de acetato de etilo/hexanos, para obtener el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/e 481,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 49D

- 15 N-[4-((4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil]glicina

Se cargó un vial de reacción de microondas Biotage de 2 ml con el Ejemplo 49C (0,06 g, 0,125 mmol), el EXÍMALE 1J (0,045 g, 0,133 mmol), fluoruro de cesio (0,057 g, 0,374 mmol), 1,2-dimetoxietano (1 ml) y metanol (0,5 ml). Se trató la mezcla con tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) (7,2 mg, 6,24 μmol) y se selló el recipiente bajo nitrógeno. Se calentó la reacción a 155°C durante 35 minutos en un reactor de microondas Biotage Initiator. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se trató con 0,187 ml de NaOH 2N y se agitó durante 15 horas. Se concentró la reacción y se purificó por HPLC de fase invertida en una columna C18 Phenomenex (3 x 15 cm) usando un gradiente de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,15%, para obtener el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético. MS (ESI⁺) m/e 597,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 3,83 (s, 3 H) 3,98 (s, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 6,31 (m, 1H) 6,50 (m, 2 H) 7,27 (m, 2 H) 7,41 (m, 5 H) 7,74 -7,90 (m, 5 H) 8,00 (m, 1H) 9,79 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 50

- 30 2-[[3-((4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il)amino)-4-metoxibencil](metil)amino]etanol

EJEMPLO 50A

- 35 2-((4-Metoxi-3-nitrobencil)(metil)amino)etanol

Se cargó un matraz de fondo redondo de 5 ml con 4-(bromometil)-1-metoxi-2-nitrobenceno (0,6 g, 2,44 mmol) y acetonitrilo (2 ml). Se trató la solución con trietilamina (1 ml, 7,32 mmol) y 2-(metilamino)etanol (0,585 ml, 7,32 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se repartió la reacción entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se lavó la capa orgánica con solución salina acuosa saturada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, para obtener el compuesto del título. MS (DCI⁺) m/e 241,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 50B

- 45 2-((3-Amino-4-metoxibencil)(metil)amino)etanol

Se cargaron en un matraz de fondo redondo de 25 ml el Ejemplo 50A (380 mg, 1,58 mmol) y etanol (8 ml). Se trató la suspensión con hierro (0,707 g, 12,65 mmol), seguido de una solución de cloruro de amonio (169 mg, 3,16 mmol) en agua (1,3 ml). Se calentó la mezcla a 90°C con agitación vigorosa durante 2 horas. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se filtró. Se lavó la almohadilla del filtro con metanol y luego con CH₂Cl₂. Se lavaron los filtrados combinados con bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml). Se retroextrajo la capa acuosa con 2 x 60 ml de metanol 10%/CH₂Cl₂. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, para obtener el compuesto del título. MS (DCI⁺) m/e 211,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 50C

2-((3-(4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxibencil)(metil)amino)etanol

Se cargó un vial de reacción de 5 ml equipado con una barra agitadora con el Ejemplo 2C (0,13 g, 0,49 mmol), el Ejemplo 50B (0,113 g, 0,539 mmol), 2-propanol (2,6 ml) y HCl 4M en 1,4-dioxano (0,150 ml, 0,6 mmol). Se selló el recipiente y se calentó la reacción sobre un bloque térmico a 120°C durante 20 horas. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con 90 ml de metanol 10%/CH₂Cl₂, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y solución salina acuosa saturada, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. Se purificó el concentrado por cromatografía instantánea en una columna de 2 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0% al 4% de metanol/CH₂Cl₂, para obtener el compuesto del título. (ESI⁺) m/e 439,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 50D

2-[[3-((4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il)amino)-4-metoxibencil](metil)amino]etanol

5 Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título como se describe en el Ejemplo 27C, substituyendo con el Ejemplo 50C el Ejemplo 27B y con el Ejemplo 1J el Ejemplo 27A. MS (APCI(+)) m/e 611,5 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,81 (s, 3 H) 3,82 (t, 2 H) 4,00 (s, 3 H) 4,28 (m, 2 H) 4,52 (s, 2 H) 4,82 (s, 2 H) 6,62 (d, 1H) 7,18 -7,29 (m, 3 H) 7,35 -7,49 (m, 5 H) 7,66 -7,83 (m, 4 H) 7,98 (m, 1 H) 8,27 (d, 1H) 8,34 (d, 1H) 9,58 (d, 1H).

EJEMPLO 51

N¹-[3-((4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il)amino)fenil]-N²,N²-dimetilglicinamida

15 EJEMPLO 51A

3-(2-(Dimetilamino)acetamido)fenilcarbamato de terc-butilo

20 Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con barra agitadora con 3-aminofenilcarbamato de terc-butilo (5,315 g, 25,5 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (2,94 g, 28,5 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (5,17 g, 27,0 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,09 g, 0,737 mmol) en diclorometano (100 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 2 horas. Se lavó la mezcla de reacción en un embudo de separación con una cantidad adicional de 100 ml de diclorometano y se lavó con 100 ml de bicarbonato de sodio saturado. Se secaron los orgánicos sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, para obtener el compuesto del título. MS ESI⁺ m/e 294,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 51B

N-(3-Aminofenil)-2-(dimetilamino)acetamida

30 Se enfrió un matraz de fondo redondo de 500 ml con barra agitadora que contenía el Ejemplo 51A (7,04 g, 24,00 mmol) disuelto en diclorometano (160 ml) en un baño de hielo. Se añadió ácido trifluoroacético (40 ml, 519 mmol). Después de 5 minutos, se retiró el baño de hielo y se dejó que la solución se calentara hasta la temperatura ambiente. Al cabo de 1 hora, se purificó la mezcla por evaporación rotatoria para minimizar el exceso de ácido trifluoroacético y se agitó luego en un embudo de separación con 200 ml de cada de diclorometano y carbonato de sodio acuoso. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró, para obtener el compuesto del título. MS DCI⁺ m/e 194,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 51C

N-(3-(4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida

40 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2F, substituyendo con el Ejemplo 51B el Ejemplo 2E. MS ESI⁺ m/e 422,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 51D

N¹-[3-((4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il)amino)fenil]-N²,N²-dimetilglicinamida

50 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 51C el Ejemplo 1G. MS ESI⁺ m/e 594,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-d₆) δ ppm 9,73 (s, 1H), 9,69 (m, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,66-7,18 (m, 9H), 7,05 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,27 (s, 6H).

55 EJEMPLO 52

N-{4-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}-4-(6-{2-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-bencimidazol-6-il}imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)pirimidin-2-amina

60 Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 30F el Ejemplo 1G y con el Ejemplo 42B el Ejemplo 1J. MS: (ESI⁺) m/e 722,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,79 (s, 1H), 8,90 (s ancho, 1H), 8,55 (s ancho, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,67 (s, 2 H), 3,97 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 2,72 (t, 2H), 2,11(m, 2H), 1,75-1,72 (m, 2H).

65

EJEMPLO 53

N^1 -[3-({4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-4-metoxifenil]- N^2 , N^2 -dimetilglicinamida

5

EJEMPLO 53A

2-(Dimetilamino)-N-(4-metoxi-3-nitrofenil)acetamida

10 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 51A, substituyendo con 4-metoxi-3-nitroanilina el 4-aminofenilcarbamato de terc-butilo. MS DCI^+) m/e 254,1 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 53B

N-(3-Amino-4-metoxifenil)-2-(dimetilamino)acetamida

15

Se agitaron el Ejemplo 53A (7,23 g, 28,5 mmol) y Pd al 5% sobre carbón (1,446 g, 13,59 mmol) en metanol (200 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas bajo 30 psi de hidrógeno gaseoso, y luego se filtraron, concentraron y secaron a vacío, para obtener el compuesto del título. MS DCI^+) m/e 224,1 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 53C

N-(3-(4-(2-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)-2-(dimetilamino)acetamida

25 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2F, substituyendo con el Ejemplo 53B el Ejemplo 2E. MS ESI^+) m/e 452,1 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 53D

N^1 -[3-({4-[2-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-4-metoxifenil]- N^2 , N^2 -dimetilglicinamida

30

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 53C el Ejemplo 1G. MS ESI^+) m/e 624,2 (M+H) $^+$; 1H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo- d_6) δ ppm 9,54 (s, 1H), 9,50 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 5H), 7,05 (d, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,01 (s, 2H), 2,24 (s, 6H).

35

EJEMPLO 54

4-{6-[2-(2-Clorobencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}pirimidin-2-amina

40

Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 30F el Ejemplo 1G y con el Ejemplo 9A el Ejemplo 1J. MS: (ESI^+) m/e 690,2 (M+H) $^+$; 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,79 (s, 1 H), 8,90 (s ancho, 1H), 8,55 (s ancho, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,63 (s, 2 H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 2,74 (t, 2H), 2,11(m, 2H), 1,75-1,72 (m, 2H).

45

EJEMPLO 55

N-{4-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}-4-{6-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}pirimidin-2-amina

50

Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 30F el Ejemplo 1G y con el Ejemplo 3B el Ejemplo 1J. MS: (ESI^+) m/e 686,3 (M+H) $^+$; 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,92 (s, 1 H), 8,88 (s ancho, 1H), 8,56 (s ancho, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,45-7,38 (m, 4H), 7,10 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,47 (s, 2 H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 2,81 (s, 6H), 2,74 (t, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,75-1,72 (m, 2H).

55

EJEMPLO 56

N-{4-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}-4-{6-[2-(2-metilbencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}pirimidin-2-amina

60

EJEMPLO 56A

65

2-(2-Metilbencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1J, substituyendo con ácido 2-metilfenilacético el ácido fenilacético. MS: (ESI⁺) m/e 349,3 (M+H)⁺.

5

EJEMPLO 56B

N-{4-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}-4-{6-[2-(2-metilbencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}pirimidin-2-amina, sal de TFA

10

Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 30F el Ejemplo 1G y con el Ejemplo 56A el Ejemplo 1J. MS: (ESI⁺) m/e 670,3 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,92 (s, 1 H), 8,88 (s ancho, 1H), 8,56 (s ancho, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,45-7,38 (m, 4H), 7,10 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,52 (s, 2 H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 2,81 (s, 6H), 2,74 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,10-2,08 (m, 2H), 1,75-1,72 (m, 2H).

15

EJEMPLO 57

20 4-[6-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}pirimidin-2-amina

Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 46A el Ejemplo 1G. MS: (ESI⁺) m/e 557,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,93 (s, 1H), 9,70 (s ancho, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47-7,40 (m, 7H), 7,35 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,52 (s, 2 H), 4,22 (s, 2H), 2,73 (s, 6H).

25

EJEMPLO 58

30 4-[6-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}pirimidin-2-amina

EJEMPLO 58A

4-(6-Cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-N-(2-((dimetilamino)metil)fenil)pirimidin-2-amina

35 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 2F, substituyendo con el Ejemplo 30C el Ejemplo 2C y con 2-(dimetilamino)metilanilina el Ejemplo 2E. (ESI⁺) m/e 384,9 (M+H)⁺.

EJEMPLO 58B

40 4-[6-(2-Bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}pirimidin-2-amina

Se preparó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1K, substituyendo con el Ejemplo 58A el Ejemplo 1G. MS: (ESI⁺) m/e 557,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,59 (s ancho, 1 H), 9,32 (s, 1H), 8,36 (s ancho, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,46-7,33 (m, 8H), 6,49 (d, 1H), 4,50 (s, 2 H), 4,36 (s, 2H), 2,73 (s, 6H).

45

EJEMPLO 59

50 1-{3-[(4-{3-[2-(2-Clorobencil)-1H-bencimidazol-5-il]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]fenil}pirrolidin-2-ona

EJEMPLO 59A

3-Yodo-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

55 Se enfrió una mezcla de 3-aminopirazol-4-carboxilato de etilo (6,4 g, 40 mmol) y diyodometano (200 g) hasta -10°C. Se añadió nitrito de isoamilo (24 ml, 180 mmol) mediante una jeringa a lo largo de 30 minutos. Se dejó que la mezcla de calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó después a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró la mezcla y se disolvió el residuo en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una solución acuosa 0,5M de metasulfito de sodio (2 x 70 ml), HCl 1N y solución salina acuosa saturada. Se secó la solución orgánica con sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el producto bruto en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexano, para obtener el compuesto del título. MS (DCI) m/e 266,9 (M+H)⁺, 283,9 (M+NH₄)⁺.

60

EJEMPLO 59B

3-Yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

5 A una solución del Ejemplo 59A (1,3 g, 5 mmol) y diisopropilamina (1,3 ml, 7,5 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente, se le añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,25 g, 7,5 mmol). Se agitó la solución durante la noche. Se añadió solución salina acuosa saturada (20 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la mezcla con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25% en hexano. Se aislaron los dos regioisómeros como una mezcla. MS (DCI) m/e 397 (M+H)⁺.

10

EJEMPLO 59C

1-(3-Yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)etanona

15 Se enfrió una solución del Ejemplo 59B (1,28 g, 3,23 mmol, mezcla de dos regioisómeros) y piridina anhidra (30 µL) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) y tolueno (12 ml) hasta -45°C usando un baño de acetonitrilo y hielo seco. Se añadió reactivo de Tebbe ((C₅H₅)₂TiCH₂ClAl(CH₃)₂) (0,5M en tolueno, 7,75 ml, 3,38 mmol) gota a gota a lo largo de 10 minutos. Se agitó la mezcla a -45°C durante 1 hora, se dejó luego que se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una hora más. Se enfrió la mezcla con un baño de hielo y se añadió cuidadosamente metanol (10 ml), seguido de 20 ml de HCl acuoso 3M. Se agitó la mezcla durante 30 minutos y se extrajo con diclorometano. Se secó la solución con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25% en hexano, para obtener el compuesto del título. MS (DCI) m/e 367 (M+H)⁺, 384 (M+NH₄)⁺.

20

EJEMPLO 59D

(E)-3-(Dimetilamino)-1-(3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-ona

30 Se agitó una solución del Ejemplo 59C en N,N-dimetilformamida di-terc-butilacetal (8 ml) a 90°C durante 4 horas. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en primer lugar y luego con acetato de etilo al 100%, para obtener el compuesto del título. MS (DCI) m/e 422 (M+H)⁺.

EJEMPLO 59E

35 1-(3-(4-(3-Yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)pirrolidin-2-ona

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1G, substituyendo con el Ejemplo 59D el Ejemplo 1D. MS: (ESI⁺) m/e 399,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 59F

1-{3-[4-{3-[2-(2-Clorobencil)-1H-bencimidazol-5-il]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]fenil}pirrolidin-2-ona, sal de TFA

45 Se cargó un tubo de reacción de microondas Personal Chemistry con el Ejemplo 59E (55 mg, 0,095 mmol), el Ejemplo 9A (42 mg, 0,11 mmol), fluoruro de cesio (44 mg, 0,29 mmol) y 2 ml de mezcla de dimetoxietano/metanol (3:2). Se purgó la mezcla con argón y se añadió tetrakis(trifenilfosfino)paladio (12 mg, 0,01 mmol). Se agitó el tubo sellado a 150°C durante 20 minutos en un instrumento microondas Personal Chemistry. Se apagó la mezcla con solución salina acuosa saturada (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3x10 ml). Se secó la solución orgánica combinada con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5% en CH₂Cl₂. Se disolvió el material bruto en metanol (3 ml) y HCl 4N en dioxano (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo por HPLC de fase invertida usando agua tamponada con TFA-acetonitrilo como fase móvil, para obtener la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título. MS: (ESI⁺) m/e 561,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,47 (s, 1H), 8,39 (s ancho, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,84-7,83 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,14-7,13 (m, 2H), 7,80-6,79(m, 2H), 4,63 (s, 2 H), 3,68 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,05 (m, 2H).

55

EJEMPLO 60

60 N-{3-[(Dimetilamino)metil]fenil}-4-{1-etil-3-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-5-il]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-amina

EJEMPLO 60A

1-Etil-3-yodo-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

65

Se cargó un matraz de 500 ml con hidruro de sodio (0,584 g, 14,61 mmol) y tetrahidrofurano (100 ml). Se añadió a la

suspensión resultante una solución del Ejemplo 59A (3,11 g, 11,69 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) gota a gota a lo largo de aproximadamente 20 minutos y se agitó la reacción durante 4 horas bajo nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -45°C y se añadió gota a gota una solución de yodoetano (3,77 ml, 46,8 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a lo largo de 20 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción llegara hasta la temperatura ambiente y se continuó agitando durante 42 horas. Se diluyó la reacción con solución salina acuosa saturada (400 ml) y se extrajo con éter (400 ml, 2 x 200 ml). Se secaron los orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material bruto en el sistema de cromatografía ISCO en un cartucho de gel de sílice (150 g), eluyendo con un gradiente en etapas del 0, 10, 25 y 50% de acetato de etilo/hexano, para obtener el compuesto del título. MS DCI⁺ m/e 295 (M+H)⁺.

10 EJEMPLO 60B

1-(1-Etil-3-yodo-1H-pirazol-4-il)etanona

15 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 59C, substituyendo con el Ejemplo 60A el Ejemplo 59B. MS DCI⁺ m/e 265 (M+H)⁺.

EJEMPLO 60C

20 (E)-3-(Dimetilamino)-1-(1-etil-3-yodo-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 59D, substituyendo con el Ejemplo 60B el Ejemplo 59C. MS DCI⁺ m/e 320 (M+H)⁺.

25 EJEMPLO 60D

(terc-Butoxicarbonilamino)(3-((dimetilamino)metil)fenilamino)metilencarbamato de (E)-terc-butilo

30 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1E, substituyendo con 3-((dimetilamino)metil)anilina la (3-aminofenil)pirrolidin-2-ona. MS DCI⁺ m/e 393 (M+H)⁺.

EJEMPLO 60E

35 1-(3-((Dimetilamino)metil)fenil)guanidina

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1F, substituyendo con el Ejemplo 60D el Ejemplo 1E. MS DCI⁺ m/e 193 (M+H)⁺.

EJEMPLO 60F

40 N-(3-((Dimetilamino)metil)fenil)-4-(1-etil-3-yodo-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1G, substituyendo con el Ejemplo 60C el Ejemplo 1D y con el Ejemplo 60E el Ejemplo 1F. MS: (ESI⁺) m/e 399,0 (M+H)⁺.

45 EJEMPLO 60G

N-{3-[(Dimetilamino)metil]fenil}-4-{1-etil-3-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-5-il]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-amina

50 Se cargó un vial de microondas de 5 ml con el Ejemplo 60F (75 mg, 0,167 mmol), el Ejemplo 3B (91 mg, 0,251 mmol), fluoruro de cesio (76 mg, 0,502 mmol) y tetrakispladio (19,33 mg, 0,017 mmol). Bajo argón, se añadieron dimetoxietano (3 ml) y metanol (1,5 ml). Se selló el vial y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator 2 a 160°C durante 15 minutos. Se añadió tetrakispladio adicional (19,33 mg, 0,017 mmol) y se purgó el vial con argón, se selló y se calentó con microondas a 160°C durante 15 minutos. Se añadió tetrakispladio adicional (19,33 mg, 0,017 mmol) y se purgó el vial con argón, se selló y se calentó con microondas a 160°C durante 15 minutos. Se filtró la mezcla de reacción para eliminar el sólido negro y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo en un cartucho de jeringa de gel de sílice (20 g) eluyendo con amoniaco metanólico 7N al 5% en cloruro de metileno, para obtener el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/e 559(M+H)⁺, (ESI⁻) m/e 557 (M-H)⁻; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,11 (d, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,24 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,36 -7,62 (m, 3 H), 7,21 -7,31 (m, 2 H), 7,16 (d, 1H), 6,83 -7,07 (m, 3 H), 6,76 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 4,24 (c, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,79 (d, 3 H), 3,21 -3,28 (m, 2 H), 2,13 (s, 6 H), 1,48 (t, 3 H).

EJEMPLO 61

65 4-{3-[2-(2-Clorobencil)-1H-bencimidazol-5-il]-1-etil-1H-pirazol-4-il}-N-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}pirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 60G, substituyendo con el Ejemplo 9A el Ejemplo 3B. MS (ESI⁺) m/e 563(M+H)⁺, (ESI(-)) m/e 561 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,32 (d, 1 H), 9,40 (d, 1 H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (t, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,23 -7,63 (m, 8 H), 6,93 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 4,32 (s, 2 H), 4,25 (c, 2 H), 3,25 (d, 2 H), 2,13 (s, 6 H), 1,48 (t, 3 H).

5
EJEMPLO 62

5-{4-[2-({3-[(Dimetilamino)metil]fenil}amino)pirimidin-4-il]-1-etil-1H-pirazol-3-il}-N-fenil-1H-bencimidazol-2-amina

10 EJEMPLO 62A

N-Fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina

15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se cargó el Ejemplo 1I (0,258 g, 1,102 mmol) en tetrahidrofurano (11,02 ml). Se añadieron isotiocianato de fenilo (0,138 ml, 1,157 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (0,380 g, 1,984 mmol). Se calentó la mezcla hasta 50°C durante la noche y se enfrió después hasta la temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina acuosa saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, para obtener el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/e 336 (M+H)⁺.

20 EJEMPLO 62B

5-{4-[2-({3-[(Dimetilamino)metil]fenil}amino)pirimidin-4-il]-1-etil-1H-pirazol-3-il}-N-fenil-1H-bencimidazol-2-amina

25 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 60G, substituyendo con el Ejemplo 62A el Ejemplo 3B. MS (ESI⁺) m/e 530(M+H)⁺, (ESI(-)) m/e 528 (M-H); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,03 (d, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,32 -9,47 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,70 -7,81 (m, 3 H), 7,46 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 -7,37 (m, 3 H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,25 (c, 2 H), 3,27 (s, 2 H), 2,14 (s, 6 H), 1,48 (t, 3 H).

30 EJEMPLO 63

4-[3-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-N-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}pirimidin-2-amina

35 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 60G, substituyendo con el Ejemplo 1J el Ejemplo 3B. MS (ESI⁺) m/e 529(M+H)⁺, (ESI(-)) m/e 527 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,28 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,24 (d, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,19 -7,65 (m, 9 H), 6,92 (t, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 4,24 (c, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 2,13 (s, 6 H), 1,48 (t, 3 H).

40 EJEMPLO 64

4-[3-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

45 EJEMPLO 64A

4-(1-Etil-3-yodo-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

50 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1G, substituyendo con el Ejemplo 60C el Ejemplo 1D y con clorhidrato de 1-(2-metoxifenil)guanidina el Ejemplo 1F. MS: (ESI⁺) m/e 422 (M+H)⁺, (ESI(-)) m/e 420 (M-H).

EJEMPLO 64B

4-[3-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

55 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 60G, substituyendo con el Ejemplo 64A el Ejemplo 60F y con el Ejemplo 1J el Ejemplo 3B. MS (ESI⁺) m/e 502(M+H)⁺, (ESI(-)) m/e 500 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,30 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,40 -7,65 (m, 2 H), 7,19 -7,38 (m, 6 H), 6,95 (d, 1 H), 6,80 (t, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 6,44 (t, 1 H), 4,24 (c, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 1,47 (t, 3 H).

60

EJEMPLO 65

4-{1-Etil-3-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-5-il]-1H-pirazol-4-il]-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

5 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 60G, substituyendo con el Ejemplo 64A el Ejemplo 60F. MS (ESI⁺) m/e 532(M+H)⁺, (ESI(-)) m/e 530 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,10 (d, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,24 -8,29 (m, 1 H), 7,82 -7,90 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,38 -7,62 (m, 2 H), 7,20 -7,30 (m, 2 H), 7,15 (dd, 1 H), 6,99 (dd, 2 H), 6,79 -6,92 (m, 2 H), 6,66 (t, 1 H), 6,50 (t, 1 H), 4,24 (c, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 1,47 (t, 3 H).

10

EJEMPLO 66

4-[3-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}pirimidin-2-amina

15 EJEMPLO 66A

1-(4-(4-(Dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)guanidina

20 Se cargó un matraz de 250 ml con el Ejemplo 30E (2,0 g, 8,02 mmol), 2,2,10,10-tetrametil-6-tioxa-3,9-dioxa-5,7-diazaundecano-4,8-diona (2,66 g, 9,62 mmol), PS-carbodiimida (1,42 mmol/g, 8,47 g, 12,03 mmol, 1,5 eq.) y diclorometano (75 ml). Se agitó la mezcla durante la noche. Se filtró el solvente y se agitó el residuo con cloruro de metileno (6 x 100 ml) y se filtró. Se concentraron los filtrados combinados y se purificaron en el sistema de cromatografía ISCO usando un cartucho de gel de sílice (150 g), eluyendo con un gradiente en etapas de amoníaco metanólico 7N en cloruro de metileno del 1, 2,5, 5 y 10%, para obtener el producto protegido con Boc como un sólido blanco. Se disolvió el sólido en una mezcla de cloruro de metileno anhidro (30 ml) y ácido trifluoroacético (30 ml) y se agitó bajo nitrógeno durante 2 horas. Se concentró la reacción a <40°C, para obtener la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título. MS DCI⁺) m/e 292 (M+H)⁺.

25

EJEMPLO 66B

30

N-(4-(4-(Dimetilamino)piperidin-1-il)-2-metoxifenil)-4-(1-etil-3-yodo-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1G, substituyendo con el Ejemplo 60C el Ejemplo 1D y con el Ejemplo 66A el Ejemplo 1F. MS: (ESI⁺) m/e 548 (M+H)⁺, (ESI(-)) m/e 546 (M-H).

35

EJEMPLO 66C

4-[3-(2-Bencil-1H-bencimidazol-5-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}pirimidin-2-amina

40

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 60G, substituyendo con el Ejemplo 66B el Ejemplo 60F y con el Ejemplo 1J el Ejemplo 3B. MS (ESI⁺) m/e 628(M+H)⁺, (ESI(-)) m/e 626 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,34 (d, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,17 (dd, 1 H), 7,39 -7,64 (m, 3 H), 7,20 -7,38 (m, 7 H), 6,51 -6,61 (m, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 4,15 -4,30 (m, 4 H), 3,79 (s, 3 H), 3,57 (d, 2 H), 2,52 -2,63 (m, 2 H), 2,09 -2,24 (m, 7 H), 1,81 (s, 2 H), 1,38 -1,56 (m, 5 H).

45

EJEMPLO 67

4-{3-[2-(2-Clorobencil)-1H-bencimidazol-5-il]-1-etil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}pirimidin-2-amina

50

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 60G, substituyendo con el Ejemplo 66B el Ejemplo 60F y con el Ejemplo 9A el Ejemplo 3B. MS (ESI⁺) m/e 662(M+H)⁺, (ESI(-)) m/e 660 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,33 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 7,40 -7,63 (m, 5 H), 7,27 -7,40 (m, 3 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,57 (d, 2 H), 6,00 (d, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 4,23 (c, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,56 (d, 2 H), 2,52 -2,61 (m, 2 H), 2,09 -2,24 (m, 7 H), 1,81 (s, 2 H), 1,38 -1,56 (m, 5 H).

55

EJEMPLO 68

N-{4-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}-4-{1-etil-3-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-5-il]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-amina

60

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 60G, substituyendo con el Ejemplo 66B el Ejemplo 60F. MS (ESI⁺) m/e 658(M+H)⁺, (ESI(-)) m/e 656 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,14 (d, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 7,38 -7,63 (m, 4 H), 7,18 -7,29 (m, 2 H), 7,14 (d, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 6,88 (t, 1 H), 6,57 (d, 2 H), 6,03 (d, 1 H), 4,23 (c, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,79 (s, 6 H), 3,56 (d, 2 H), 2,52 -2,62 (m, 2 H), 2,10 -2,23 (m, 7 H),

65

1,83 (d, 2 H), 1,39 -1,55 (m, 5 H).

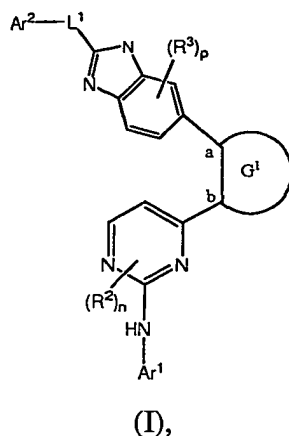
EJEMPLO 69

- 5 N-{4-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}-4-[1-etil-3-(2-fenil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina

10 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 60G, substituyendo con el Ejemplo 66B el Ejemplo 60F y con el Ejemplo 27A el Ejemplo 3B. MS (ESI⁺) m/e 614(M+H)⁺, (ESI(-)) m/e 612 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,98 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,22 (d, 2 H), 7,41 -7,71 (m, 6 H), 7,22 (d, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,81 (d, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 5,39 (s, 1 H), 4,25 (c, 2 H), 3,72 -3,80 (m, 3 H), 3,22 -3,32 (m, 2 H), 2,21 -2,36 (m, 2 H), 2,09 (s, 6 H), 1,87 (s, 1 H), 1,43 -1,58 (m, 5 H), 1,23 (s, 2 H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

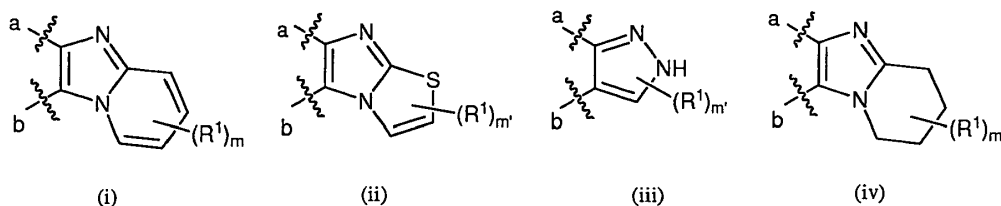


5

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos, donde

G¹ corresponde a la fórmula (i), (ii), (iii) o (iv)

10



m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

m' es 0, 1 ó 2;

15

n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1, 2 ó 3;

R¹, R² y R³ son sustituyentes eventuales y, cuando están presentes, son cada uno independientemente alquilo, halógeno, -O(alquilo), -O(haloalquilo) o haloalquilo;

20

a y b designan los puntos de unión en los que las fórmulas (i), (ii), (iii) y (iv) se unen a la fórmula (I);

L¹ es un enlace, O, N(H) o (CR⁴R⁵)_q;

R⁴ y R⁵, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halógeno o haloalquilo;

q es 1, 2, 3 ó 4;

25

Ar¹ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está independientemente sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes representados por T, donde cada T es seleccionado entre el grupo consistente en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, oxo, CN, NO₂, G², -OR⁶, -OC(O)R⁷, -SR⁶, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)C(O)R⁷, -N(R⁸)S(O)₂R⁷, -N(R⁸)C(O)N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)C(O)-(alquilenil C₁₋₆)-N(R⁸)(R⁹), -N(R⁸)S(O)₂N(R⁸)(R⁹), -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁸)(R⁹), -(alquilenil C₁₋₆)-G², -(alquilenil C₁₋₆)-OR⁶, -(alquilenil C₁₋₆)-OC(O)R⁷, -(alquilenil C₁₋₆)-SR⁶, -(alquilenil C₁₋₆)-S(O)R⁷, -(alquilenil C₁₋₆)-S(O)₂R⁷, -(alquilenil C₁₋₆)-S(O)₂N(R⁸)(R⁹), -(alquilenil C₁₋₆)-N(R⁸)(R⁹), -(alquilenil C₁₋₆)-N(R⁸)C(O)R⁷, -(alquilenil C₁₋₆)-N(R⁸)C(O)OR⁷, -(alquilenil C₁₋₆)-N(R⁸)S(O)₂R⁷, -(alquilenil C₁₋₆)-N(R⁸)C(O)N(R⁸)(R⁹), -(alquilenil C₁₋₆)-N(R⁸)S(O)₂N(R⁸)(R⁹), -(alquilenil C₁₋₆)-C(O)R⁶, -(alquilenil C₁₋₆)-C(O)OR⁶ y -(alquilenil C₁₋₆)-C(O)N(R⁸)(R⁹);

30

dos sustituyentes sobre los átomos de carbono vicinales de Ar¹, junto con los átomos de carbono a los que se unen, forman eventualmente un heterociclo de 5 ó 6 miembros monocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N(H), O, S, S(O) o S(O)₂, donde cada uno de los heterociclos monocíclicos está eventualmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos alquilo;

35

cada caso de R⁶ y R⁹ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -(alquilenil C₁₋₆)-CN, -(alquilenil C₁₋₆)-OH, -(alquilenil C₁₋₆)-C(O)OH, G³ o -(alquilenil C₁₋₆)-G³;

40

cada caso de R es independientemente alquilo, haloalquilo, -(alquilenil C₁₋₆)-CN, -(alquilenil C₁₋₆)-OH, G³ o -(alquilenil C₁₋₆)-G³;

cada caso de R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

cada caso de G² es independientemente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o cicloalqueno, cada uno de los cuales está independientemente sin sustituir o sustituido con 1,2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados

entre el grupo consistente en G^3 , $-(\text{alquilenil } C_{1-6})-G^3$ y R^{10} ;
 cada caso de G^3 es independientemente arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o cicloalqueno, cada uno de los cuales está independientemente sin substituir o substituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^{10} ;

Ar^2 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está independientemente sin substituir o substituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^{10} ;

cada caso de R^{10} es independientemente alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, oxo, CN , NO_2 , $-OR^{Z1}$, $-OC(O)R^{Z2}$, $-SR^{Z1}$, $-S(O)R^{Z2}$, $-S(O)_2R^{Z2}$, $-S(O)_2N(R^{Z3})(R^{Z4})$, $-N(R^{Z3})(R^{Z4})$, $-N(R^{Z3})C(O)R^{Z2}$, $-N(R^{Z3})C(O)OR^{Z2}$, $-N(R^{Z3})S(O)_2R^{Z2}$, $-N(R^{Z3})C(O)N(R^{Z3})(R^{Z4})$, $-N(R^{Z3})S(O)_2N(R^{Z3})(R^{Z4})$, $-C(O)R^{Z1}$, $-C(O)OR^{Z1}$, $-C(O)N(R^{Z3})(R^{Z4})$, $-(\text{alquilenil } C_{1-6})-OR^{Z1}$, $-(\text{alquilenil } C_{1-6})-OC(O)R^{Z2}$, $-(\text{alquilenil } C_{1-6})-SR^{Z1}$, $-(\text{alquilenil } C_{1-6})-S(O)R^{Z2}$, $-(\text{alquilenil } C_{1-6})-S(O)_2R^{Z2}$, $-(\text{alquilenil } C_{1-6})-S(O)_2N(R^{Z3})(R^{Z4})$, $-(\text{alquilenil } C_{1-6})-N(R^{Z3})(R^{Z4})$, $-(\text{alquilenil } C_{1-6})-N(R^{Z3})C(O)R^{Z2}$, $-(\text{alquilenil } C_{1-6})-N(R^{Z3})C(O)OR^{Z2}$, $-(\text{alquilenil } C_{1-6})-N(R^{Z3})S(O)_2R^{Z2}$, $-(\text{alquilenil } C_{1-6})-N(R^{Z3})C(O)N(R^{Z3})(R^{Z4})$, $-(\text{alquilenil } C_{1-6})-N(R^{Z3})S(O)_2N(R^{Z3})(R^{Z4})$, $-(\text{alquilenil } C_{1-6})-C(O)R^{Z1}$, $-(\text{alquilenil } C_{1-6})-C(O)OR^{Z1}$ o $-(\text{alquilenil } C_{1-6})-C(O)N(R^{Z3})(R^{Z4})$;

cada caso de R^{Z1} , R^{Z3} y R^{Z4} es independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo, y cada caso de R^{Z2} es independientemente alquilo o haloalquilo.

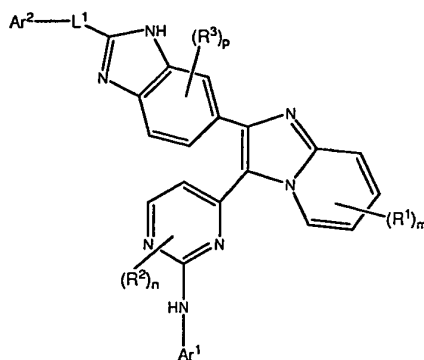
2. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Ar^2 es fenilo eventualmente substituido.

3. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

Ar^2 es fenilo eventualmente substituido y

Ar^1 es fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno de los cuales está eventualmente substituido.

4. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I-i) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo



(I-i),

donde R^1 , R^2 , R^3 , m , n , p , L^1 , Ar^1 y Ar^2 son como se indica en la reivindicación 1.

5. El compuesto según la reivindicación 4 que tiene la fórmula (I-i) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Ar^2 es fenilo eventualmente substituido.

6. El compuesto según la reivindicación 4 que tiene la fórmula (I-i) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

L^1 es un enlace y

Ar^2 es fenilo eventualmente substituido.

7. El compuesto según la reivindicación 4 que tiene la fórmula (I-i) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

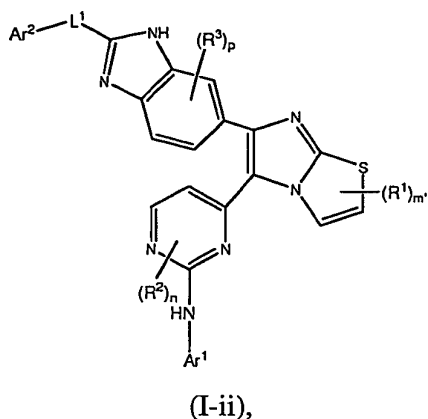
L^1 es $N(H)$ y

Ar^2 es fenilo eventualmente substituido.

8. El compuesto según la reivindicación 4 que tiene la fórmula (I-i) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

L^1 es $(CR^3R^4)_q$ y
 Ar^2 es fenilo eventualmente sustituido.

- 5 9. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I-ii) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo



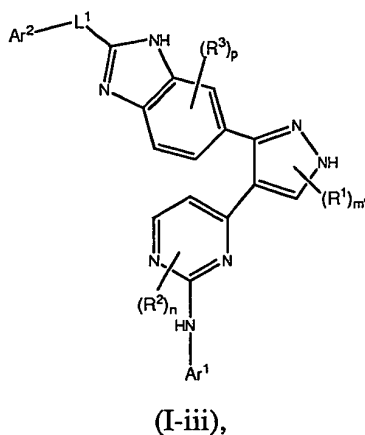
10 donde R^1 , R^2 , R^3 , m' , n , p , L^1 , Ar^1 y Ar^2 son como se indica en la reivindicación 1.

- 10 10. El compuesto según la reivindicación 9 que tiene la fórmula (I-ii) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Ar^2 es fenilo eventualmente sustituido.

- 15 11. El compuesto según la reivindicación 9 que tiene la fórmula (I-ii) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

L^1 es $(CR^4R^5)_q$ y
 Ar^2 es fenilo eventualmente sustituido.

- 20 12. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I-iii) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo



25 donde R^1 , R^2 , R^3 , m' , n , p , L^1 , Ar^1 y Ar^2 son como se indica en la reivindicación 1.

13. El compuesto según la reivindicación 12 que tiene la fórmula (I-iii) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Ar^2 es fenilo eventualmente sustituido.

- 30 14. El compuesto según la reivindicación 12 que tiene la fórmula (I-iii) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

L^1 es un enlace y
 Ar^2 es fenilo eventualmente sustituido.

35

15. El compuesto según la reivindicación 12 que tiene la fórmula (I-iii) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

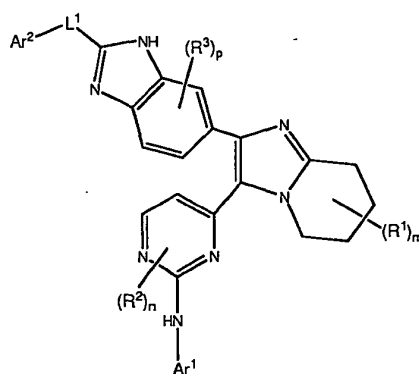
5 L¹ es N(H) y
Ar² es fenilo eventualmente sustituido.

16. El compuesto según la reivindicación 12 que tiene la fórmula (I-iii) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

10 L¹ es (CR⁴R⁵)_q y
Ar² es fenilo eventualmente sustituido.

17. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I-iv) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

15



(I-iv),

donde R¹, R², R³, m, n, p, L¹, Ar¹ y Ar² son como se indica en la reivindicación 1.

20 18. El compuesto según la reivindicación 17 que tiene la fórmula (I-iv) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Ar² es fenilo eventualmente sustituido.

19. El compuesto según la reivindicación 17 que tiene la fórmula (I-iv) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

25

L¹ es (CR⁴R⁵)_q y
Ar² y Ar¹ son fenilo eventualmente sustituido.

20. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre el grupo consistente en

30

1-[3-((4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il)amino)fenil]piperidin-2-ona;
4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-{2-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-

35

amina;
4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-fenilpirimidin-2-amina;
4-{2-[2-(2-clorobencil)-1H-bencimidazol-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-

40

amina;
N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-(2-{2-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-bencimidazol-5-il}imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina;
4-[6-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-amina;
N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-{6-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}pirimidin-2-

45

amina;
4-{6-[2-(2-clorobencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}pirimidin-2-

amina;
N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-{2-[2-(2-feniletil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina;
N-fenil-4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina;

50

6-{3-[2-((3-[2-(dimetilamino)etil]fenil)amino)pirimidin-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-fenil-1H-bencimidazol-2-amina;
N-{3-[2-(dimetilamino)etil]fenil}-4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina;
4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina;

- 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina;
 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[3-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;
 3-({4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
- 5 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;
 6-[3-(2-anilinopirimidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-fenil-1H-bencimidazol-2-amina;
 4-{2-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina};
- 10 4-{2-[2-(2,6-difluorobencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)pirimidin-2-amina};
 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-{2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}pirimidin-2-amina};
 4-[6-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-fenilpirimidin-2-amina};
- 15 4-[6-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina};
 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina};
 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina};
 N-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)-4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina};
 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-fenilpirimidin-2-amina};
- 20 3-({4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)piridin-2(1H)-ona;
 4-[6-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}pirimidin-2-amina};
 N¹-{4-[6-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]pirimidin-2-il}-2-metoxi-N⁴,N⁴-dimetilbenceno-1,4-diamina};
- 25 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(4-cloro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina};
 N¹-{4-[6-(2-(2-clorobencil)-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]pirimidin-2-il}-2-metoxi-N⁴,N⁴-dimetilbenceno-1,4-diamina};
 2-metoxi-N¹-{4-[6-(2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]pirimidin-2-il}-N⁴,N⁴-dimetilbenceno-1,4-diamina};
- 30 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina};
 2-[4-({4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-1H-pirazol-1-il]etanol};
 2-[4-({4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-1H-pirazol-1-il]etanol};
 N-(4-fluorofenil)-4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina};
 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina};
 N-(2,4-difluorofenil)-4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina};
- 35 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(2,4-difluorofenil)pirimidin-2-amina};
 N-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-4-(6-{2-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-bencimidazol-6-il}imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)pirimidin-2-amina};
 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[2-metoxi-5-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina};
 N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-[2-(2-fenil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-amina};
- 40 4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina};
 N-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-(6-{2-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-bencimidazol-6-il}imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)pirimidin-2-amina};
 1-({4-({4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-3-metoxifenil}amino)-2-metilpropan-2-ol};
- 45 2-[[4-({4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-3-metoxifenil](metil)amino]etanol};
 N-[4-({4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-3-metoxifenil]glicina};
 2-[[3-({4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-4-metoxibencil](metil)amino]etanol};
- 50 N¹-[3-({4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)fenil]-N²,N²-dimetilglicinamida};
 N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}-4-(6-{2-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-bencimidazol-6-il}imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)pirimidin-2-amina};
 N¹-[3-({4-[2-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-il}amino)-4-metoxifenil]-N²,N²-dimetilglicinamida};
- 55 4-{6-[2-(2-clorobencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}pirimidin-2-amina};
 N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}-4-{6-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}pirimidin-2-amina};
- 60 N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}-4-{6-[2-(2-metilbencil)-1H-bencimidazol-6-il]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il}pirimidin-2-amina};
 4-[6-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}pirimidin-2-amina};
 4-[6-(2-bencil-1H-bencimidazol-6-il)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]-N-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}pirimidin-2-amina};
 1-{3-[(4-{3-[2-(2-clorobencil)-1H-bencimidazol-5-il]-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)fenil]pirrolidin-2-ona};
- 65 N-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-4-{1-etil-3-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-5-il]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-amina};

4-{3-[2-(2-clorobencil)-1H-bencimidazol-5-il]-1-etil-1H-pirazol-4-il]-N-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}pirimidin-2-amina;

5-{4-[2-({3-[(dimetilamino)metil]fenil)amino}pirimidin-4-il]-1-etil-1H-pirazol-3-il]-N-fenil-1H-bencimidazol-2-amina;

4-[3-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-N-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}pirimidin-2-amina;

5 4-[3-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina;

4-{1-etil-3-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-5-il]-1H-pirazol-4-il]-N-(2-metoxifenil)pirimidin-2-amina;

4-[3-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}pirimidin-2-amina;

10 4-{3-[2-(2-clorobencil)-1H-bencimidazol-5-il]-1-etil-1H-pirazol-4-il]-N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}pirimidin-2-amina;

N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}-4-{1-etil-3-[2-(2-metoxibencil)-1H-bencimidazol-5-il]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-amina, y

N-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil}-4-[1-etil-3-(2-fenil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina.

15 21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más soportes farmacéuticamente aceptables.

20 22. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero mediante administración al mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 23. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la reducción del tamaño tumoral en un mamífero mediante administración al mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 24. El compuesto para el uso de la reivindicación 22, donde el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer esofágico, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago o cáncer de tiroides.

25. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero mediante administración al mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con radioterapia.