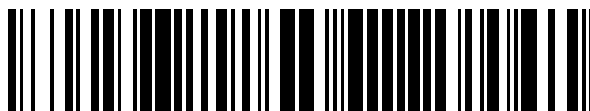


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 493 627**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/02** (2006.01)  
**C07D 417/00** (2006.01)  
**C07D 239/28** (2006.01)  
**C07D 401/02** (2006.01)  
**A61K 31/4965** (2006.01)  
**A61K 31/425** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2005 E 05808814 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 1922309**

54 Título: **Derivados de N-fenil-2-pirimidina-amina y proceso para la preparación de los mismos**

30 Prioridad:

**05.08.2005 KR 20050071656**

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

**12.09.2014**

73 Titular/es:

**IL YANG PHARM. CO. LTD. (100.0%)  
182-4, HAGAL-RI GIHEUNG-EUP  
YONGIN-SI, GYEONGGI-DO 449-726, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, DONG-YEON;  
CHO, DAE-JIN;  
LEE, GONG-YEAL;  
KIM, HONG-YOUB;  
WOO, SEOK-HUN;  
KIM, YONG-SEOK;  
LEE, SUN-AHE y  
HAN, BYOUNG-CHEOL**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 493 627 T3**

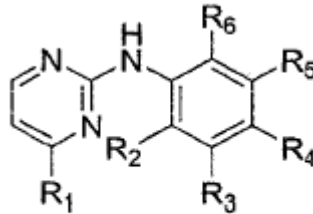
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de N-fenil-2-pirimidina-amina y proceso para la preparación de los mismos

Campo técnico

5 La presente invención se relaciona con un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina representado por la siguiente fórmula (1):



(1)

y su sal, en la que

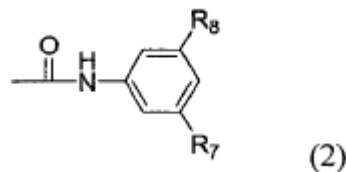
R<sub>1</sub> representa pirazina o 2-metilpirazina;

10 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> cada uno independientemente representa hidrógeno, halógeno, un alquilo de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un alcoxi de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono,

R<sub>4</sub> representa hidrógeno, halógeno, un alquilo de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un alcoxi de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono;

15 y uno o dos de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>6</sub> cada uno independientemente representa fluoro, metilo o metoxi; y

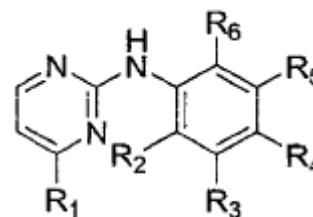
R<sub>5</sub> representa un radical que tiene la siguiente fórmula (2):



(2)

en donde R<sub>7</sub> representa trifluorometilo o metilo, R<sub>8</sub> representa 2-metilimidazol o 4-metilimidazol.

20 La presente invención también se relaciona con un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina representado por la siguiente fórmula (1):



(1)

y su sal, en la que

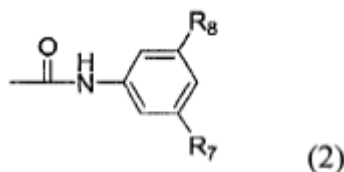
R<sub>1</sub> representa pirazina o 2-metilpirazina;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> cada uno independientemente representa hidrógeno, halógeno, un alquilo de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un alcoxi de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono;

5 R<sub>5</sub> representa hidrógeno, halógeno, un alquilo de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un alcoxi de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono;

y todos de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, y R<sub>6</sub> son hidrógeno, o uno o dos de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, y R<sub>6</sub> cada uno independientemente representa fluoro, metilo o metoxi; y

10 R<sub>4</sub> representa un radical que tiene la siguiente fórmula (2):

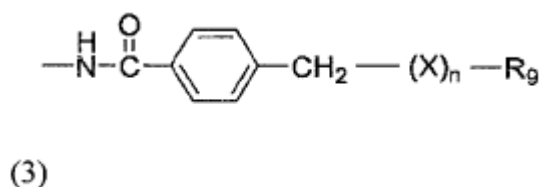


en donde R<sub>7</sub> representa trifluorometilo o metilo, R<sub>8</sub> representa 2-metilimidazol o 4-metilimidazol.

15 La presente invención también se relaciona con un proceso para preparar el compuesto de la fórmula (1) y una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (1) o sal del mismo como un ingrediente activo junto con portadores inertes farmacéuticamente aceptables.

#### Técnica Antecedente

20 El agente terapéutico anterior para la Leucemia Mielógena Crónica (CML, adelante), mesilato de Imatinib (Gleevec, Publicación de Patente Coreana Abierta No. 1993-0021624 y Publicación de Patente Coreana Abierta No. 2001-0021950), tiene la estructura de la fórmula anterior (1) en donde el radical tipo amida de la fórmula adelante (3) (n=0) que se sustituye en la posición de R<sub>7</sub>, R<sub>4</sub> es metilo, y R<sub>9</sub> es metilpiperazina, y de esta manera muestra efecto terapéutico restrictivo, baja estabilidad, y diversos problemas en su procesos de fabricación:



25 Es decir, debido a que el mesilato de imatinib tiene una alta propiedad higroscópica, se puede deteriorar fácilmente bajo la influencia de la humedad ambiente. Por lo tanto, este compuesto se debe recrystalizar en un solvente específico tal como el metanol con el fin de mantener una forma cristalina específica, y se debe utilizar poco después de su preparación. Adicionalmente, este compuesto exhibe un efecto terapéutico sólo en el CML y poco efecto en los otros sitios, a diferencia de otros agentes anti-neoplásicos. Se sintetiza con el fin de que el ácido 4-clorometilbenzoico se combine primero con N-metilpiperazina, la cloración se lleva a cabo utilizando cloruro de tionilo, y la unidad estructural secundaria resultante se combina con la estructura básica, en donde el uso de cloruro de tionilo provoca muchos problemas tales como generación de gas tóxico, explosión, reducción del rendimiento de la reacción, etc. Particularmente, la estabilidad de la sustancia intermedia afecta negativamente al rendimiento total del compuesto.

35 El documento WO 2004/005281 A1 se relaciona con diversos compuestos de la clase pirimidinilaminobenzamida que muestran la inhibición de la actividad de la proteína quinasa.

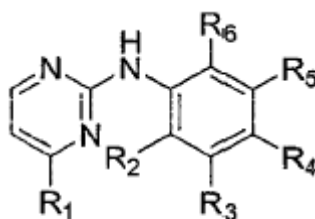
#### Descripción de la Invención

#### Problema Técnico

De esta manera, los presentes inventores han estudiado extensamente e intensamente para mejorar los problemas como se mencionó anteriormente. Como resultado, los inventores han identificado que el nuevo compuesto de fórmula (1) como se definió anteriormente exhibe un efecto superior, y entonces completa la presente invención.

5 Solución Técnica

Por lo tanto, un propósito de la presente invención es proporcionar un derivado de N-fenil-2- pirimidina-amina de la siguiente fórmula (1):



(1)

y su sal, en la que

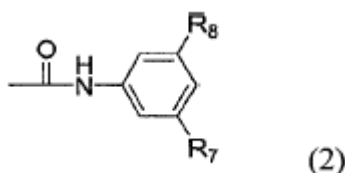
10 R<sub>1</sub> representa pirazina o 2-metilpirazina;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> cada uno independientemente representa hidrógeno, halógeno, un alquilo de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un alcoxi de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono,

15 R<sub>4</sub> representa hidrógeno, halógeno, un alquilo de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un alcoxi de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono;

y uno o dos de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>6</sub> cada uno independientemente representa fluoro, metilo o metoxi; y

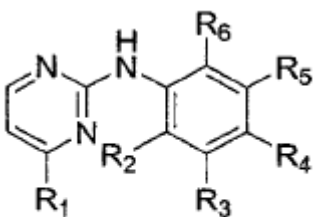
R<sub>5</sub> representa un radical que tiene la siguiente fórmula (2):



(2)

20 en donde R<sub>7</sub> representa trifluorometilo o metilo, R<sub>8</sub> representa 2-metilimidazol o 4-metilimidazol.

Adicionalmente, es un propósito de la presente invención proporcionar un derivado de N-fenil-2- pirimidina-amina de la siguiente fórmula (1):



(1)

y su sal, en la que

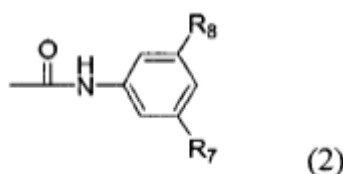
R<sub>1</sub> representa pirazina o 2-metilpirazina;

5 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> cada uno independientemente representa hidrógeno, halógeno, un alquilo de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un alcoxi de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono;

R<sub>5</sub> representa hidrógeno, halógeno, un alquilo de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un alcoxi de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono;

10 y todos de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, y R<sub>6</sub> son hidrógeno, o uno o dos de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, y R<sub>6</sub> cada uno independientemente representa fluoro, metilo o metoxi; y

R<sub>4</sub> representa un radical que tiene la siguiente fórmula (2):



en donde R<sub>7</sub> representa trifluorometilo o metilo, R<sub>8</sub> representa 2-metilimidazol o 4-metilimidazol.

15 Es otro propósito de la presente invención proporcionar un proceso para preparar el compuesto de la fórmula (1).

20 Es un propósito adicional de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de cáncer en animales de sangre caliente, tales como cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer pancreático, hepatoma, cáncer prostático, cáncer de mama, leucemia crónica o aguda, neoplasia hematológica, encefalofima, cáncer de vejiga, cáncer rectal, cáncer cervical, linfoma, etc., que comprende una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (1) o sal del mismo como un ingrediente activo junto con portadores inertes farmacéuticamente aceptables.

25 Es un propósito adicional de la presente invención proporcionar un uso en el tratamiento de cáncer en animales de sangre caliente, tales como cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer pancreático, hepatoma, cáncer prostático, cáncer de mama, leucemia crónica o aguda, neoplasia hematológica, encefalofima, cáncer de vejiga, cáncer rectal, cáncer cervical, linfoma, etc., que comprende tener un anfitrión en necesidad de que ingiera dicho tratamiento en una cantidad del compuesto de la fórmula (1) o su sal como se define en la reivindicación 1 efectiva para proporcionar dicho tratamiento.

Se explicará adelante en más detalles la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

30 La Figura 1 muestra los datos farmacocinéticos de los compuestos de los Ejemplos 5 y 8 de acuerdo con la presente invención en comparación con un fármaco estándar de mesilato de Imatinib.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

35 En las anteriores definiciones para los sustituyentes de derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina de la fórmula (1), el término "alquilo inferior" utilizado solo o en un término compuesto con otros términos preferiblemente significa radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada y alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, isoamilo, n-hexilo, etc., pero no se limita a estos. El término radical "alifático" significa alqueno, alquino o alquilo. El término "alcoxi inferior" utilizado solo o en un término compuesto con otros términos preferiblemente tiene un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada y alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, pentoxi, isopentoxi, n-hexoxi, etc., pero no se limita a estos.

40

En el aspecto de la inhibición de proteína quinasa, compuestos particularmente preferibles entre el compuesto de la fórmula (1) incluyen aquellos en donde R<sub>1</sub> representa pirazina o 2-metilpirazina, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> cada uno independientemente representa hidrógeno, R<sub>4</sub> representa un radical de la fórmula (2), R<sub>7</sub> representa trifluorometilo o metilo, y R<sub>8</sub> representa 2-metilimidazol, 4-metilimidazol.

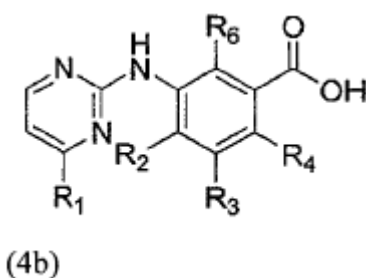
5 Adicionalmente, es particularmente preferible el compuesto de la fórmula (1) en donde R<sub>1</sub> representa pirazina o 2-metilpirazina, R<sub>2</sub> representa metilo, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> cada uno independientemente representa hidrógeno, R<sub>5</sub> representa un radical de la fórmula (2), R<sub>7</sub> representa trifluorometilo o metilo, y R<sub>8</sub> representa 2-metilimidazol, 4-metilimidazol.

10 El compuesto de la fórmula (1) incluye uno o más grupos básicos o uno o más radicales básicos, y de esta manera puede formar una sal de adición ácida con ácido sulfónico alifático (es decir, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico), ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, aminoácido (es decir, lisina), ácido benzoico, ácido salicílico, etc. Cuando existen diversos grupos básicos en una molécula, el compuesto de fórmula (1) puede formar sal de adición de mono o poli

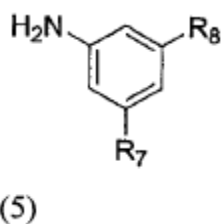
15 ácido. Entre las sales farmacéuticamente aceptables como se mencionó anteriormente, la sal de ácido acético y sal de ácido clorhídrico son mejores que la sal de ácido metanosulfónico, ya que tienen mejor solubilidad en agua y muestran una buena capacidad de absorción en la prueba Pk.

De acuerdo con la presente invención, el compuesto de la fórmula (1) como se definió anteriormente y su sal se pueden preparar mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la

20 siguiente fórmula (4b):

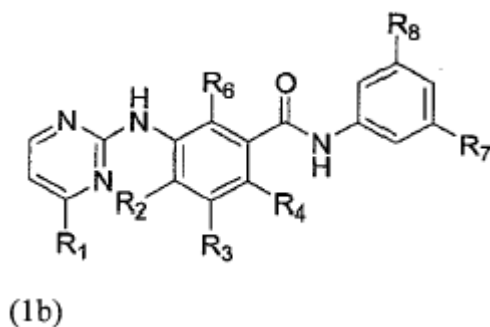


en donde R<sub>1</sub> a R<sub>6</sub> son como se definió anteriormente, con un compuesto representado por la siguiente fórmula (5):



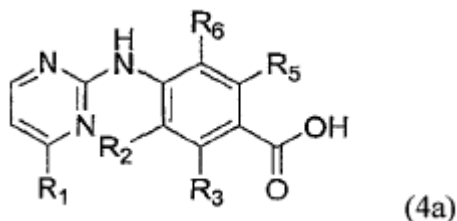
25

en donde R<sub>7</sub> a R<sub>8</sub> son como se definió anteriormente, para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (1b):



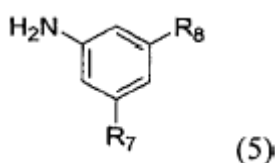
en donde R<sub>1</sub> a R<sub>8</sub> son como se definió anteriormente.

Adicionalmente, de acuerdo con la presente invención, el compuesto de la fórmula (1) como se definió anteriormente y su sal se pueden preparar mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula (4a):



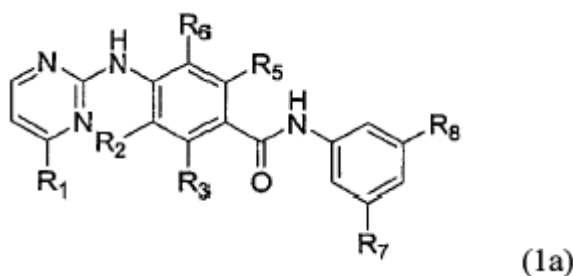
5

en donde R<sub>1</sub> a R<sub>6</sub> son como se definió anteriormente, con un compuesto representado por la siguiente fórmula (5):



10

en donde R<sub>7</sub> a R<sub>8</sub> son como se definió anteriormente, para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (1a):



en donde R<sub>1</sub> a R<sub>8</sub> son como se definió anteriormente. Por lo tanto, es otro propósito de la presente invención proporcionar los anteriores procesos.

15

El anterior proceso de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo preferiblemente en un solvente y en la presencia de una base. Se puede utilizar cualquier solvente o base convencional que no afecte adversamente la reacción, pero se puede mencionar preferiblemente uno o más solventes seleccionados de un grupo que consiste de tetrahidrofurano, cloruro de metileno, etanol, N, N-dimetilacetamida, acetato de etilo, una o más bases seleccionadas de un grupo que consiste en piridina y trietilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, y se pueden mencionar preferiblemente uno o más catalizadores seleccionados de un grupo que consiste en cobre, yoduro de cobre (II) y óxido de cobre.

20

25

Los materiales de partida utilizados en el proceso anterior de acuerdo con la presente invención están disponibles comercialmente y se pueden obtener fácilmente. La reacción se puede llevar a cabo convencionalmente bajo enfriamiento hasta calentamiento. Después de que se completa la reacción, el producto resultante se puede purificar adicionalmente mediante procesos de tratamiento usual, por ejemplo, cromatografía en columna, recristalización, etc.

30

El proceso anterior para preparar el compuesto de fórmula (1) de la presente invención proporciona ventajas tales como estabilidad de la estructura química de los intermedios, control simple de condiciones de reacción, aumento del rendimiento de la reacción, etc. cuando se compara con la proceso conocido que comprende las etapas de acoplar el compuesto de fórmula (4) con el compuesto de fórmula (5).

El compuesto de la fórmula (1) de la presente invención exhibe un efecto superior sobre el cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer pancreático, hepatoma, cáncer prostático, cáncer de mama, leucemia crónica o aguda, neoplasia hematológica, encefalofima, cáncer de vejiga, cáncer rectal, cáncer cervical, linfoma, etc., y así se puede utilizar de forma ventajosa para el tratamiento de aquellas enfermedades. Particularmente, el compuesto de la fórmula (1) muestra mejor efecto medicinal sobre la CML que el mesilato de Imatinib, y el compuesto de la fórmula (1) muestra una excelente actividad anti-neoplásica sobre diversas partes del cuerpo que incluyen cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer pancreático, hepatoma, cáncer prostático, cáncer de mama, leucemia crónica o aguda, neoplasia hematológica, encefalofima, cáncer de vejiga, cáncer rectal, cáncer cervical, linfoma, etc. Adicionalmente, si se convierte la forma de sal del compuesto de la fórmula (1) de metanosulfonato a acetato o clorhidrato, se incrementa grandemente la solubilidad en agua y capacidad de absorción en el cuerpo de los animales. El efecto del compuesto de la fórmula (1) y su sal de acuerdo con la presente invención se puede confirmar mediante los resultados de prueba de los siguientes experimentos.

Cuando se utiliza el compuesto activo de acuerdo con la presente invención para el propósito clínico, se administra preferiblemente en una cantidad que varía generalmente desde 1 hasta 100 mg, preferiblemente desde 3 hasta 10 mg por kg de peso corporal al día. La dosis diaria total se puede administrar una vez o varias veces. Sin embargo, la dosificación de administración específica para un paciente se puede variar con el compuesto específico utilizado, peso corporal, sexo o condición higiénica del paciente, dieta, tiempo o método de administración, índice de excreción, relación de mezcla del agente, gravedad de la enfermedad que se va a tratar, etc.

El compuesto de la presente invención se puede administrar en forma de inyecciones o preparaciones orales.

Se puede preparar inyecciones, por ejemplo, suspensión acuosa u oleosa esterilizada para inyección, de acuerdo con el procedimiento conocido utilizando agente de dispersión adecuado, agente humectante o agente de suspensión. Los disolventes que se pueden utilizar para preparar inyecciones incluyen agua, fluido de Ringer y solución isotónica de NaCl, y también se pueden utilizar convenientemente aceite de fijación esterilizado como medio solvente o de suspensión. Se puede utilizar cualquier aceite de fijación no estimulante que incluye mono o di-glicérido para este propósito. También se pueden utilizar ácidos grasos tales como ácido oleico para las inyecciones.

En las preparaciones sólidas para la administración oral, se pueden mencionar cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, etc., preferentemente cápsulas y comprimidos. También es deseable que los comprimidos y píldoras se formulen en preparaciones con recubrimiento entérico. Las preparaciones sólidas se pueden preparar al mezclar el compuesto activo de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención con por lo menos un portador seleccionado de un grupo que consiste en diluyentes inactivos como sacarosa, lactosa, almidón, etc., lubricantes tales como estearato de magnesio, agente disgregante y agente de unión.

Cuando el compuesto de acuerdo con la presente invención se aplica clínicamente para el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer pancreático, hepatoma, cáncer prostático, cáncer de mama, leucemia crónica o aguda, neoplasia hematológica, encefalofima, cáncer de vejiga, cáncer rectal, cáncer cervical, linfoma, etc., el compuesto activo de la fórmula (1) se puede administrar solo o en combinación con los agentes quimioterapéuticos existentes tales como 5-Fu, cisplatina, taxol, metotrexato, antraciclina, etc.

La presente invención se explicará más específicamente en los siguientes Ejemplos y Experimentos. Sin embargo, se debe entender que estos Ejemplos y Experimentos están destinados a ilustrar la presente invención pero en ninguna forma a limitar el alcance de la misma. En los siguientes Ejemplos, el valor  $R_f$  se mide sobre gel de sílice (Merck, 60F254, Alemania); la relación de solvente en la mezcla de eluyente es relación de volumen (v/v); y se mide el punto de fusión por el instrumento de termoanálisis DSC (celda NETZSCH, DSC204). Se mide RMN-<sup>1</sup>H mediante Bruker, Ac-200.

## EJEMPLOS

Preparación de referencia 1

Preparación de 3-dimetilamino-1-tiazol-2-il- propenona

Se agregan 2-acetiltiazol (35 g, 0.275 mol) y N,N-dimetilformamida dimetilacetil (55 ml, 0.412 mol) a un recipiente de reacción a temperatura ambiente (RT), y luego se calientan y mezclan a 70~80° C durante 4 hr. La mezcla se enfría a RT, se agrega a ésta éter (30 ml), y la mezcla se combina durante 1 hr bajo un baño de hielo. El sólido color naranja obtenido se filtra y luego se seca a RT para dar el compuesto del título como sólido amarillo.



## ES 2 493 627 T3

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ)= 3.01 (s,3H), 3.22 (s,3H), 6.13 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.93 (m,2H)

Preparación 2

Preparación de 3-dimetilamino-1-pirazin-2-il- propenona

- 5 Se utiliza 2-acetilpirazina en lugar de 2-acetiltiazol de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 1 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ)= 2.99 (s,3H), 3.19 (s,3H), 6.34 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 9.31 (s, 1H)

Preparación de referencia 3

Preparación de 3-dimetilamino-1-(3-metilpirazin-2-il)- propenona

- 10 Se utiliza 2-acetil-3-metilpirazina en lugar de 2-acetiltiazol de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 1 para dar el compuesto del título como sólido marrón.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ)= 2.74 (s,3H), 2.90 (s,3H), 3.31 (s,3H), 5.94 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.45 (d, 1H)

Preparación de referencia 4

Preparación de 3-dimetilamino-N-tiazol-2-il-acrilamida

- 15 Se utiliza N-tiazol-2-il-acetamida en lugar de 2-acetiltiazol de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 1 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ)= 2.45 (s,3H), 2.48 (s,3H), 5.37 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 9.35 (s, 1H)

Preparación de referencia 5

- 20 Preparación de 3-dimetilamino-1-imidazol-1-il- propenona

Se utiliza N-acetilimidazol en lugar de 2-acetiltiazol de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 1 para dar el compuesto del título como sólido marrón.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ)= 2.54 (s,3H), 2.62 (s,3H), 5.34 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.93 (d, 1H)

Preparación 6

- 25 Preparación de nitrato de éster de etilo de ácido 4-guanidino- benzoico

Se mezclan éster de etilo de ácido 4-aminobenzoico (20 g, 0.121 mol), ácido nítrico (7.26 g, 0.121 mol), cianamida (50%, 14 ml 0.182 mol) bajo reflujo con etanol (50 ml). Después de 24 hr, la mezcla se enfría a RT, y luego se lava con etanol para dar el compuesto del título como sólido cristalino.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 1.32 (t,3H), 4.32 (q,2H), 7.35 (d,2H), 7.98 (br,3H), 9.93 (br, 1H)

- 30 Preparación 7

Preparación de nitrato de éster de etilo de ácido 3-guanidino-4-metilbenzoico

Se utiliza éster de etilo de ácido 3-amino-4-metilbenzoico en lugar de éster de etilo de ácido 4-aminobenzoico de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 6 para dar el compuesto del título como sólido cristalino.

- 35 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 1.30 (t,3H), 2.27 (s,3H), 4.22 (q,2H), 7.22 (br,3H), 7.31 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 9.38 (s, 1H)

Preparación de referencia 8

Preparación de éster de etilo de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino) benzoico

- 5 3-dimetilamino-1-piridin-3-il- propenona (3.3 g, 18.71 mmol), nitrato de éster de etilo de ácido 4-guanidino-benzoico (5 g, 18.71 mmol) preparados en la Preparación 6, hidróxido de sodio (0.83 g, 20.58 mmol), e isopropanol (25 ml) se agregan a un recipiente de reacción, y luego se mezclan bajo reflujo. Después de 48 hr, un recipiente de reacción se enfría a RT, una capa orgánica se extrae con acetato de etilo y agua, se destila bajo vacío, y luego se lava con éter para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ)= 1.34 (t,3H), 4.30 (q,2H), 7.63 (d,2H), 7.97 (m,4H), 8.70 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.85 (m, 1H), 9.38 (m, 1H), 10.27 (s, 1H)

Preparación de referencia 9

- 10 Preparación de éster de etilo de ácido 4-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino) benzoico

Se utiliza 3-dimetilamino-1-tiazol-2-il- propenona preparada en la Preparación 1 en lugar de 3-dimetilamino-1-piridin-3-il- propenona de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 8 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

- 15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ)= 1.32 (t,3H), 4.24 (q,2H), 7.52 (d,2H), 7.94 (m,5H), 8.05 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 10.29 (s, 1H)

Preparación de referencia 10

Preparación de éster de etilo de ácido 4-metil-3-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino) benzoico

- 20 3-dimetilamino-1-tiazol-2-il- propenona y nitrato de éster de etilo de ácido 3-guanidino-4-metil- benzoico preparados en la Preparación 7 se utilizan en lugar de 3-dimetilamino-1-piridin-3-il- propenona y nitrato de éster de etilo de ácido 4-guanidino- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 8 para dar el compuesto del título como líquido amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ)= 1.07 (t,3H), 2.33 (s,3H), 4.29 (q,2H), 7.40 (m,2H), 7.67 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)

Preparación 11

- 25 Preparación de éster de etilo de ácido 4-metil-3-(4-pirazin-2-il-pirimidin-2-ilamino) benzoico

Se utilizan 3-dimetilamino-1-pirazin-2-il- propenona preparada en la Preparación 2 y nitrato de éster de etilo de ácido 3-guanidino-4-metilbenzoico en lugar de 3-dimetilamino-1-piridin-3-il- propenona y nitrato de éster de etilo de ácido 4-guanidino- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 8 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

- 30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ)= 1.37 (t,3H), 2.40 (s,3H), 4.40 (q,2H), 7.17 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.73 (m,2H), 8.58 (d, 1H), 8.64 (d,2H), 8.97 (s, 1H), 9.68 (s, 1H)

Preparación 12

Preparación de éster de etilo de ácido 4-(4-pirazin-2-il-pirimidin-2-ilamino) benzoico

- 35 Se utiliza 3-dimetilamino-1-pirazin-2-il- propenona en lugar de 3-dimetilamino-1-piridin-3-il- propenona de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 8 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ)= 1.27 (t,3H), 4.36 (q,2H), 6.60 (d, 1H), 6.63 (m,2H), 7.74 (m,2H), 8.12 (d, 1H), 8.87 (m,3H), 9.88 (s, 1H)

Preparación de referencia 13

- 40 Preparación de éster de etilo de ácido 4-metil-3-[4-(3-metilpirazin-2-il)-pirimidin-2-ilamino] benzoico

## ES 2 493 627 T3

Se utiliza 3-dimetilamino-1-(3-metilpirazin-2-il)- propenona preparada en la Preparación 3 en lugar de 3-dimetilamino- 1-tiazol-2-il- propenona de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 10 para dar el compuesto del título como líquido amarillo.

5 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ)= 1.35 (t,3H), 2.37 (s,3H), 2.87 (s,3H), 4.35 (q,2H), 7.26 (t,2H), 7.36 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.63 (s, 1H)

Preparación de referencia 14

Preparación de éster de etilo de ácido 4-[4-(3-metilpirazin-2-il)-pirimidin-2-ilaminolbenzoico

10 Se utiliza 3-dimetilamino-1-(3-metilpirazin-2-il)- propenona en lugar de 3-dimetilamino-1-piridin-3-il- propenona de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 8 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ)= 1.29 (t,3H), 2.53 (s,3H), 4.65 (q,2H), 7.37 (d,2H), 7.77 (m,2H), 8.62 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.58 (m,2H), 8.99 (s, 1H)

Preparación de referencia 15

Preparación de éster de etilo de ácido 4-metil-3-[4-(tiazol-2-ilamino)-pirimidin-2-ilamino] benzoico

15 Se utiliza 3-dimetilamino-N-tiazol-2-il-acrilamida preparada en la Preparación 4 en lugar de 3-dimetilamino-1-tiazol-2-il- propenona de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 10 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ)= 1.26 (t,3H), 2.14 (s,3H), 5.22 (q,2H), 7.24 (d,2H), 7.32 (d, 1H), 7.46 (m,3H), 8.03 (m,2H), 8.53 (s, 1H), 9.25 (s, 1H)

20 Preparación de referencia 16

Preparación de éster de etilo de ácido 4-[4-(tiazol-2-ilamino)-pirimidin-2-ilamino] benzoico

Se utiliza 3-dimetilamino-N-tiazol-2-il-acrilamida en lugar de 3-dimetilamino-1-piridin-3-il- propenona de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 8 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ)= 1.63 (t,3H), 4.87 (q,2H), 7.34 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.58 (m,3H), 8.14 (m,2H), 8.23 (d, 1H), 9.62 (s, 1H), 10.25 (s, 1H)

Preparación de referencia 17

Preparación de éster de etilo de ácido 3-(4-imidazol-1-il-pirimidin-2-ilamino)-4-metilbenzoico

30 Se utiliza 3-dimetilamino-1-imidazol-1-il- propenona preparada en la Preparación 5 en lugar de 3-dimetilamino- 1-tiazol-5-il- propenona de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 10 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ)= 1.27 (t,3H), 2.15 (s,3H), 4.36 (q,2H), 6.02 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.26 (m,2H), 7.35 (m,3H), 7.55 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.63 (s, 1H)

Preparación de referencia 18

35 Preparación de éster de etilo de ácido 4-(4-imidazol-1-il-pirimidin-2-ilamino)benzoico

Se utiliza 3-dimetilamino-1-imidazol-1-il- propenona en lugar de 3-dimetilamino-1-piridin-3-il- propenona de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 8 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ)= 1.33 (t,3H), 4.36 (q,2H), 6.03 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.33 (m,2H), 7.42 (m,2H), 7.64 (m,2H), 7.89 (s, 1H), 8.77 (s, 1H)

Preparación de referencia 19

Preparación de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico

5 Se agregan éster de etilo de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico preparado en la Preparación 8 (19.6 g, 59.6 mmole) y hidróxido de sodio 2N (190 ml) a un recipiente de reacción bajo el solvente de agua (190 ml) y etanol (190 ml), mezclados bajo reflujo y se enfría a RT, y por lo tanto se ajusta el pH a 1~2 con solución de clorhidrato. La mezcla se combina durante 1 hr, y se filtra para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 7.57 (m,2H), 7.92 (q,5H), 8.55 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.42 (br.1H), 10.20 (s, 1H)

10 Preparación de referencia 20

Preparación de ácido 4-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico

Se utiliza éster de etilo de ácido 4-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico preparado en la Preparación 9 en lugar de éster de etilo de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 19 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

15 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 7.54 (d, 1H), 7.93 (m,4H), 8.05 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.7 (d, 1H), 10.30 (s, 1H), 12.34 (br, 1H)

Preparación de referencia 21

Preparación de ácido 4-metil-3-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico

20 Se utiliza éster de etilo de ácido 4-metil-3-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico preparado en la Preparación 10 en lugar de éster de etilo de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 19 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)=2.32 (s,3H), 7.39 (m,2H), 7.66 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.25 (s, 1H), 12.75 (s, 1H)

Preparación 22

25 Preparación de ácido 4-metil-3-(4-pirazin-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico

Se utiliza éster de etilo de ácido 4-metil-3-(4-pirazin-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico preparado en la Preparación 11 en lugar de éster de etilo de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 19 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

30 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.34 (s,3H), 7.33 (d, 1H), 7.63 (d,2H), 8.33 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.74 (s,2H), 9.12 (s.1H), 9.42 (s, 1H)

Preparación 23

Preparación de ácido 4-(4-pirazin-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico

35 Se utiliza éster de etilo de ácido 4-(4-pirazin-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico preparado en la Preparación 12 en lugar de éster de etilo de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 19 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 7.23 (m,2H), 7.56 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.36 (m,3H), 8.68 (m,2H), 9.10 (s, 1H), 12.54 (br, 1H)

Preparación de referencia 24

Preparación de ácido 4-metil-3-[4-(3-metilpirazin-2-il)-pirimidin-2-ilamino] benzoico

## ES 2 493 627 T3

Se utiliza éster de etilo de ácido 4-metil-3-[4-(3-metilpirazin-2-il)-pirimidin-2-ilamino]- benzoico preparado en la Preparación 13 en lugar de éster de etilo de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 19 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

5 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.31 (s,3H), 2.64 (s,3H), 7.30 (d,2H), 7.64 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.55 (m,3H), 9.07 (s, 1H), 12.75 (br, 1H)

Preparación de referencia 25

Preparación de ácido 4-[4-(3-metil-pirazin-2-il)-pirimidin-2-ilamino]-benzoico

10 Se utiliza éster de etilo de ácido 4-[4-(3-metilpirazin-2-il)-pirimidin-2-ilamino]- benzoico preparado en la Preparación 14 en lugar de éster de etilo de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 19 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 1.85 (s,3H), 7.36 (d,2H), 7.44 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.56 (m,3H), 9.12 (s, 1H), 12.67 (br, 1H)

Preparación de referencia 26

Preparación de ácido 4-metil-3-[4-(tiazol-2-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]- benzoico

15 Se utiliza éster de etilo de ácido 4-metil-3-[4-(tiazol-2-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzoico preparado en la Preparación 15 en lugar de éster de etilo de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 19 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 1.85 (s,3H), 7.36 (d,2H), 7.44 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.56 (m,3H), 9.12 (s, 1H), 12.67 (br, 1H)

20 Preparación de referencia 27

Preparación de ácido 4-[4-(tiazol-2-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzoico

Se utiliza éster de etilo de ácido 4-[4-(tiazol-2-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzoico preparado en la Preparación 16 en lugar de éster de etilo de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 19 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

25 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 6.03 (s, 1H), 6.68 (m,2H), 7.05 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.77 (m,2H), 8.21 (s,1H), 9.82 (s, 1H), 10.24 (s, 1H)

Preparación de referencia 28

Preparación de ácido 3-(4-imidazol-1-il-pirimidin-2-ilamino)-4-metilbenzoico

30 Se utiliza éster de etilo de ácido 3-(4-imidazol-1-il-pirimidin-2-ilamino)-4-metilbenzoico preparado en la Preparación 17 en lugar de éster de etilo de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 19 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.38 (s,3H), 6.24 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.34 (m,3H), 7.49 (m,2H), 7.69 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)

Preparación de referencia 29

35 Preparación de ácido 4-(4-imidazol-1-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico

Se utiliza éster de etilo de ácido 4-(4-imidazol-1-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico preparado en la Preparación 18 en lugar de éster de etilo de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 19 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

40 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 6.32 (d, 1H), 6.96 (m,2H), 7.32 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.89 (m, 2H), 8.12 (m,2H), 9.32 (s, 1H)

## Preparación 30

## Preparación de 3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina

- 5 Se agregan 3-amino-5-bromo-benzotrifluoruro (17.1 g, 71.24 mmol), 4-metilimidazol (17.6 g, 213.72 mmol), carbonato de potasio (9.8 g, 71.24 mmol), cobre (1.1 g, 17.81 mmol), y yoduro de cobre (II) (3.4g, 17.81 mmol) a N,N-dimetilacetamida (100 ml) a temperatura ambiente, y se mezclan estas a 140~150° C durante 16 hr. Después que se completa la reacción, la temperatura del recipiente de reacción se enfría a RT. Luego, se agrega acetato de etilo (200 ml) a esta y se mezclan durante 30 min. La mezcla de reacción se filtra con Celita, y una capa orgánica de la solución filtrada se lava con agua, se seca con sulfato de magnesio, se destila bajo vacío, y se lava con n-hexano para dar el compuesto del título como sólido blanco pálido.
- 10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ)= 2.28 (s,3H), 4.04 (br,2H), 6.79 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H)

## Preparación 31

## Preparación de 3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina

- 15 Se utiliza 2-metilimidazol en lugar de 3-amino-5-bromo-benzotrifluoruro y 4-metilimidazol de acuerdo con el procedimiento similar para la Preparación 30 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.
- RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ)= 2.36 (s,3H), 4.17 (br,2H), 6.69 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.91 (s, H), 7.02 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)

**Ejemplo 1**

## Preparación de referencia de N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzamida

- 20 Ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico preparado en la Preparación 19 (242 mg, 0.83 mmol) y 3-(4- metil-imidazol- 1-il)-5-trifluorometil-fenilamina preparado en la Preparación 30 (200 mg, 0.83 mmol), N,N-dimetil formamida (10 ml), y fosfato de dietilciano (0.245 ml, 1.658 mmol) se agregan a un recipiente de reacción, y se enfría a 10° C. Se agrega trietilamina (0.231 ml, 1.658 mmol) a esta. Después de 30 min, la mezcla se combina a 60° C durante 15 hr. La mezcla se enfría a RT, y se obtiene una capa orgánica con la solución de acetato de etilo y bicarbonato de sodio, concentrado bajo vacío, y se somete a cromatografía de columna (5:1/CHCl<sub>3</sub>:MeOH) para dar el compuesto del título como sólido amarillo pálido.
- 25 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.20 (s,3H), 7.39 (s, 1H), 7.56 (d,2H), 8.03 (m,5H), 8.17 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.49 (d,2H), 8.63 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.36 (s, 1H), 10.15 (s, 1H); 10.48 (s, 1H)

**Ejemplo 2**

- 30 Preparación de referencia de N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzamida

35 Se utiliza 3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina preparada en la Preparación 31 en lugar de 3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina y ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico preparado en la Preparación 19 de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto del título como sólido blanco pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.25 (s,3H), 7.32 (s, 1H), 7.55 (d,2H), 8.05 (m,5H), 8.21 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.50 (d,2H), 8.64 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 9.42 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 11.21 (s, 1H)

**Ejemplo 3**

- 40 Preparación de referencia de N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzamida

Se utiliza ácido 4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico preparado en la Preparación 20 en lugar de ácido 4-piridin- 3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto del título como sólido blanco pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.21 (s,3H), 7.43 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.06 (m,7H), 8.19 (m,2H), 8.71 (d, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.52 (s, 1H)

#### Ejemplo 4

5 Preparación de referencia de N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzamida

Se utiliza 3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina en lugar de 3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 3 para dar el compuesto del título como sólido blanco pálido.

10 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.23 (s,3H), 7.42 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.07 (m,7H), 8.20 (m,2H), 8.73 (d, 1H), 10.31 (s, 1H), 10.55 (s, 1H)

#### Ejemplo 5

Preparación de referencia de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometilfenil]-3-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida

15 Se utiliza ácido 4-metil-3-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico preparado en la Preparación 21 en lugar de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto del título como sólido amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.19 (s,3H), 2.36 (s,3H), 7.24 (s, 1H), 7.35 (m,2H), 7.47 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.30 (s,2H), 8.47 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.49 (s, 1H)

#### Ejemplo 6

20 Preparación de referencia de 4-metil-N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometilfenil]-3-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida

Se utiliza 3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina en lugar de 3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 5 para dar el compuesto del título.

25 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.20 (s,3H), 2.38 (s,3H), 7.25 (s, 1H), 7.42 (m,2H), 7.47 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.35 (s,2H), 8.51 (d, 1H), 9.23 (s, 1H), 10.52 (s, 1H)

#### Ejemplo 7

Preparación de referencia de 4-metil-N-(5-metiltiazol-2-il)-3-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida

30 Se utilizan ácido 4-metil-3-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico y 2-amino-5-metiltiazol en lugar de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico y 3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 5 para dar el compuesto del título como sólido amarillo marrón.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.32 (s,3H), 2.36 (s,3H), 7.19 (s, 1H), 7.44 (d,2H), 7.85 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.29 (s, 1H), 12.36 (s, 1H)

#### Ejemplo 8

35 Preparación de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-pirazin-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzamida

Se utiliza ácido 4-metil-3-(4-pirazin-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico preparado en la Preparación 22 en lugar de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto del título como sólido amarillo pálido.

40 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.21 (s,3H), 2.38 (s,3H), 7.35 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.14 (d,2H), 8.38 (d,2H), 8.54 (d,2H), 8.68 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 10.56 (s, 1H)

#### Ejemplo 9

Preparación de 4-metil-N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-pirazin-2-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida

- 5 Se utiliza ácido 4-metil-3-(4-pirazin-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico en lugar de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin- 2-ilamino)- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 2 para dar el compuesto del título como sólido amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.35 (s,3H), 2.37 (s,3H), 6.95 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.35 (d,2H), 8.63 (d,2H), 8.75 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 10.68 (s, 1H)

#### Ejemplo 10

Preparación de N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-pirazin-2-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida

- 10 Se utiliza ácido 4-(4-pirazin-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico preparado en la Preparación 23 en lugar de ácido 4-(4-piridin- 3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto del título como sólido amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.20 (s,3H), 7.35 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.07 (s,3H), 8.19 (d,2H), 8.36 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.57 (d,2H), 9.29 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 10.42 (s, 1H)

- 15 **Ejemplo 11**

Preparación de N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-pirazin-2-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida

Se utiliza 3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina en lugar de 3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 10 para dar el compuesto del título como sólido amarillo pálido.

- 20 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.34 (s,3H), 2.29 (d,2H), 7.52 (m,3H), 7.94 (s,3H), 8.03 (d,2H), 8.40 (d, 1H), 8.51 (d, 2H), 9.17 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 10.39 (s, 1H)

#### Ejemplo 12

Preparación de referencia de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometilfenil]-3-[4-(3-metilpirazin-2-il)-pirimidin- 2-ilamino]- benzamida

- 25 Se utiliza ácido 4-metil-3-[4-(3-metilpirazin-2-il)-pirimidin-2-ilamino]-benzoico preparado en la Preparación 24 en lugar de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto del título como sólido amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.22 (s,3H), 2.39 (s,3H), 2.79 (s,3H), 7.06 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.32 (s,3H), 7.59 (d,2H), 8.18 (s, 1H), 8.50 (m,3H), 8.58 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)

- 30 **Ejemplo 13**

Preparación de referencia de 4-metil-N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-[4-(3-metilpirazin-2- il)-pirimidin-2-ilamino]- benzamida

- 35 Se utiliza 3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina en lugar de 3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 12 para dar el compuesto del título como sólido amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.39 (s,3H), 2.43 (s,3H), 2.80 (s,3H), 7.08 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.33 (m,3H), 7.61 (d, 1H), 8.10 (d,2H), 8.50 (d, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.16 (s, 1H)

#### Ejemplo 14

- 40 Preparación de referencia de N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-[4-(3-metilpirazin-2-il)-pirimidin- 2- ilamino]- benzamida



Se utiliza ácido 4-[4-(3-metilpirazin-2-il)-pirimidin-2-ilamino]-benzoico preparado en la Preparación 25 en lugar de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto del título como sólido amarillo pálido.

5 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.24 (s,3H), 2.75 (s,3H), 2.21 (s, 1H), 7.54 (m,3H), 7.92 (m,3H), 8.07 (d,2H), 8.24 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 9.37 (s, 1H), 9.98 (s, 1H)

#### Ejemplo 15

Preparación de referencia de N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-[4-(3-metilpirazin-2-il)-pirimidin-2-ilamino]-benzamida

10 Se utiliza 3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina en lugar de 3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 14 para dar el compuesto del título como sólido amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.36 (s,3H), 2.79 (s,3H), 7.17 (d, 2H), 7.31 (m,3H), 7.64 (m,3H), 7.92 (d,2H), 8.15 (d, 1H), 8.29 (d,2H), 9.12 (s, 1H), 9.62 (s, 1H)

#### Ejemplo 16

15 Preparación de referencia de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometilfenil]-3-[4-(tiazol-2-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]- benzamida

Se utiliza ácido 4-metil-3-[4-(tiazol-2-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzoico preparado en la Preparación 26 en lugar de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto del título como sólido amarillo pálido.

20 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.19 (s,3H), 2.35 (s,3H), 7.02 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.56 (m,3H), 7.97 (d,2H), 8.40 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 10.49 (s, 1H)

#### Ejemplo 17

Preparación de referencia de 4-metil-N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-[4-(tiazol-2-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]- benzamida

25 Se utiliza 3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina en lugar de 3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 16 para dar el compuesto del título como sólido amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.31 (s,3H), 2.39 (s,3H), 6.99 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.12 (d,2H), 7.25 (s, 1H), 7.43 (m,3H), 7.72 (d,2H), 8.41 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)

30 **Ejemplo 18**

Preparación de referencia de N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-[4-(tiazol-2-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]- benzamida

35 Se utiliza ácido 4-[4-(tiazol-2-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzoico preparado en la Preparación 27 en lugar de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzoico de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto del título como sólido amarillo marrón.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.24 (s,3H), 6.92 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.51 (d,2H), 7.89 (m,3H), 7.96 (d,2H), 8.29 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 10.16 (s, 1H)

#### Ejemplo 19

40 Preparación de referencia de N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-[4-(tiazol-2-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]- benzamida

Se utiliza 3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina en lugar de 3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 18 para dar el compuesto del título como sólido amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.26 (s,3H), 7.05 (d,1H), 7.10 (s,1H), 7.24 (d,2H), 7.46 (d,2H), 7.69 (m,3H), 7.89 (d,2H), 8.24 (d,1H), 8.65 (s,1H), 9.16 (s,1H), 9.43 (s,1H), 10.27 (s,1H)

### Ejemplo 20

5 Preparación de referencia de 3-(4-imidazol-1-il-pirimidin-2-ilamino)-4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-benzamida

Se utiliza ácido 3-(4-imidazol-1-il-pirimidin-2-ilamino)-4-metilbenzoico preparado en la Preparación 28 en lugar de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzoico de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto del título como sólido amarillo pálido.

10 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.27 (s,3H), 2.30 (s,3H), 6.84 (d,1H), 7.24 (s,1H), 7.39 (s,1H), 7.56 (d,2H), 7.89 (m,3H), 7.92 (d,2H), 8.07 (s,1H), 8.35 (s,1H), 8.42 (d,1H), 9.40 (s,1H), 9.89 (s,1H)

### Ejemplo 21

Preparación de referencia de 3-(4-imidazol-1-il-pirimidin-2-ilamino)-4-metil-N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-benzamida

15 Se utiliza 3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina en lugar de 3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 20 para dar el compuesto del título como sólido amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.29 (s,3H), 2.35 (s,3H), 6.96 (d, 1H), 7.15 (d,2H), 7.30 (s,1H), 7.59 (m,3H), 7.74 (d,2H), 7.88 (d,2H), 8.32 (s,1H), 8.39 (d,1H), 9.37 (s,1H), 10.15 (s,1H)

### Ejemplo 22

20 Preparación de referencia de 4-(4-imidazol-1-il-pirimidin-2-ilamino)-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-benzamida

Se utiliza ácido 4-(4-imidazol-1-il-pirimidin-2-ilamino)-benzoico preparado en la Preparación 29 en lugar de ácido 4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzoico de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto del título como sólido amarillo pálido.

25 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.24 (s,3H), 6.92 (d, 1H), 7.30 (s,1H), 7.43 (d,2H), 7.49 (d,2H), 7.76 (m,3H), 7.87 (d,2H), 8.21 (s,1H), 8.25 (s,1H), 8.29 (s,1H), 9.45 (s,1H), 10.02 (s,1H)

### Ejemplo 23

Preparación de referencia de 4-(4-imidazol-1-il-pirimidin-2-ilamino)-N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-benzamida

30 Se utiliza 3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina en lugar de 3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 22 para dar el compuesto del título como sólido amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.26 (s,3H), 7.04 (d, 1H), 7.28 (d,2H), 7.48 (d,2H), 7.52 (d,2H), 7.64 (m,3H), 7.81 (d,2H), 8.30 (s,1H), 8.33 (d,1H), 8.47 (s,1H), 10.09 (s,1H)

### Ejemplo 24

Preparación de referencia de clorhidrato de N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida

40 N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida (100mg, 0.19 mmol) preparada en el Ejemplo 1 se agrega a acetona (20 ml), y la mezcla se enfría a 0 ° C. Una mezcla de HCl (35%, 42.5 µl, 0.41 mmol) y acetona (5 ml) se agrega en forma de gotas a esta. La mezcla se combina a temperatura ambiente durante 18 hr, y se filtra para dar el compuesto del título como sólido amarillo marrón.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.25 (s,3H), 7.34 (s,1H), 7.55 (d,2H), 8.09 (m,5H), 8.17 (s,1H), 8.27 (d,1H), 8.35 (s,1H), 8.54 (d,2H), 8.63 (d,1H), 8.75 (d,1H), 9.52 (s,1H), 10.69 (s,1H)

**Ejemplo 25**

Preparación de referencia de clorhidrato de N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)- benzamida 2

- 5 N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida preparada en el Ejemplo 2 se utiliza en lugar de N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 24 para dar el compuesto del título como sólido amarillo marrón.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.32 (s,3H), 7.37 (s,1H), 7.62 (d,2H), 8.14 (m,5H), 8.26 (s,1H), 8.31 (d,1H), 8.39 (s,1H), 8.51 (d,2H), 8.71 (d,1H), 8.83 (d,1H), 8.47 (s,1H), 10.37 (s,1H)

10 **Ejemplo 26**

Preparación de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-pirazin-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzamida 2

- 15 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-pirazin-2-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida preparada en el Ejemplo 8 se utiliza en lugar de N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 24 para dar el compuesto del título como sólido amarillo marrón.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.29 (s,6H), 7.31 (s,1H), 7.35 (s,1H), 7.57 (s,1H), 7.61 (d,1H), 7.54 (d,2H), 8.41 (d,2H), 8.56 (d,2H), 8.76 (s,1H), 9.27 (s,1H), 9.78 (s,1H) 10.87 (s,1H)

**Ejemplo 27**

- 20 Preparación de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-pirazin-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzamida 2

- 25 Se utiliza 4-metil-N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-pirazin-2-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida preparada en el Ejemplo 9 en lugar de N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 24 para dar el compuesto del título como sólido amarillo marrón.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.30 (s,6H), 7.12 (s,1H), 7.32 (s,1H), 7.45 (s,1H), 7.49 (s,1H), 7.67 (d,1H), 7.82 (d,1H), 8.23 (s,1H), 8.35 (d,2H), 8.67 (d,2H), 8.98 (s,1H), 9.37 (s,1H), 9.65 (s,1H), 10.82 (s,1H)

**Ejemplo 28**

- 30 Preparación de referencia de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida 2

Se utiliza 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida preparada en el Ejemplo 5 en lugar de N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 24 para dar el compuesto del título como sólido amarillo marrón.

- 35 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.21 (s,6H), 7.19 (s,1H), 7.39 (m,2H), 7.49 (s,1H), 7.71 (s,1H), 7.79 (d,1H), 7.97 (d,1H), 8.09 (s,2H), 8.21 (s,1H), 8.35 (s,2H), 8.51 (d,1H), 9.24 (s,1H), 10.37 (s,1H)

**Ejemplo 29**

Preparación de referencia de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida 2

- 40 Se utiliza 4-metil-N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida preparada en el Ejemplo 6 en lugar de N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 24 para dar el compuesto del título como sólido amarillo marrón.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.23 (s,6H), 7.27 (s,1H), 7.39 (m,2H), 7.46 (s,1H), 7.72 (d,1H), 7.79 (d,1H), 8.02 (d,1H), 8.10 (s,1H), 8.19 (s,1H), 8.42 (s,2H), 8.56 (d,1H), 9.39 (s,1H), 10.84 (s,1H)

### Ejemplo 30

5 Preparación de referencia de clorhidrato de N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzamida 2

Se utiliza N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida preparada en el Ejemplo 3 en lugar de N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 24 para dar el compuesto del título como sólido amarillo marrón.

10 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.26 (s,3H), 7.39 (s,1H), 7.51 (d,2H), 7.61 (s,1H), 7.69 (d,1H), 7.74 (s,1H), 8.05 (s,1H), 8.13 (m,3H), 8.19 (s,1H), 8.25 (d,1H), 8.83 (d,1H), 10.40 (s,1H), 10.79 (s,1H)

### Ejemplo 31

Preparación de referencia de clorhidrato de N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino)- benzamida 2

15 Se utiliza N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-tiazol-2-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida preparada en el Ejemplo 4 en lugar de N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 24 para dar el compuesto del título como sólido amarillo marrón.

20 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.22 (s,3H), 7.29 (d,1H), 7.38 (d,2H), 7.47 (d,2H), 7.53 (d,1H), 7.68 (m,3H), 7.92 (d,2H), 8.35 (d,1H), 8.74 (d,1H), 10.21 (s,1H), 10.49 (s,1H)

### Ejemplo 32

Preparación de referencia de N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-[4-(2-metilimidazol-1-il)-pirimidin-2-ilamino]- benzamida

25 Se utilizan 3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina preparada en la Preparación 31 y ácido 4-[4-(2-metilimidazol-1-il)pirimidin-2-amino] benzoico de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.26 (s,3H), 2.75 (s,3H), 7.03 (d,1H), 7.25 (d,2H), 7.47 (d,2H), 7.52 (d,1H), 7.65 (m,3H), 7.80 (d,2H), 7.81 (d,1H), 8.34 (d,1H), 8.45 (s,1H), 10.08 (s,1H)

### Ejemplo 33

30 Preparación de referencia de N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-[4-(2-metilimidazol-1-il)-pirimidin-2-ilamino]- benzamida

Se utiliza 3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina preparada en la Preparación 30 en lugar de 3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 32 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

35 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.23 (s,3H), 2.76 (s,3H), 6.92 (d,1H), 7.31 (d,1H), 7.44 (d,2H), 7.48 (d,2H), 7.77 (m,3H), 7.88 (d,2H), 8.20 (s,1H), 8.27 (s,1H), 8.30 (s,1H), 9.43 (s,1H), 10.03 (s,1H)

### Ejemplo 34

Preparación de referencia de 4-metil-N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometilfenil]-3-[4-(2-metilimidazol-1-il)-pirimidin-2-ilamino]- benzamida

40 Se utilizan ácido 4-metil-3-[4-(2-metilimidazol-1-il)pirimidin-2-amino] benzoico y 3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina preparados en la Preparación 31 de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.29 (s,3H), 2.33 (s,3H), 2.77 (s,3H), 6.95 (d,1H), 7.15 (d,2H), 7.31 (s,1H), 7.60 (m,3H), 7.75 (d,2H), 7.89 (d,2H), 8.33 (s,1H), 8.40 (d,1H), 9.39 (s,1H), 10.15 (s,1H)

### Ejemplo 35

5 Preparación de referencia de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-[4-(2-metilimidazol-1-il)-pirimidin-2-ilamino]- benzamida

Se utiliza 3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina preparada en la Preparación 30 en lugar de 3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 34 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

10 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.27 (s,3H), 2.31 (s,3H), 2.71 (s,3H), 6.85 (d,1H), 7.25 (s,2H), 7.39 (s,1H), 7.57 (d,2H), 7.88 (m,3H), 7.93 (d,2H), 8.08 (s,1H), 8.37 (d,1H), 8.43 (d,1H), 9.41 (s,1H), 9.88 (s,1H)

### Ejemplo 36

Preparación de referencia de N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-[4-(4-metilimidazol-1-il)-pirimidin-2-ilamino]- benzamida

15 Se utilizan ácido 4-[4-(4-metilimidazol-1-il)pirimidin-2-amino] benzoico y 3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometilfenilamina preparada en la Preparación 31 de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.25 (s,3H), 2.77 (s,3H), 7.02 (d,1H), 7.27 (d,2H), 7.48 (d,2H), 7.53 (d,2H), 7.66 (m,3H), 7.81 (d,2H), 8.32 (s,1H), 8.33 (d,1H), 8.45 (s,1H), 10.07 (s,1H)

### Ejemplo 37

20 Preparación de referencia de N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-4-[4-(4-metilimidazol-1-il)-pirimidin-2-ilamino]- benzamida

Se utiliza 3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina preparada en la Preparación 30 en lugar de 3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 36 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

25 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.22 (s,3H), 2.75 (s,3H), 6.93 (d,1H), 7.32 (s,1H), 7.45 (d,2H), 7.47 (s,2H), 7.78 (m,3H), 7.89 (d,2H), 8.21 (s,1H), 8.28 (s,1H), 8.31 (s,1H), 9.45 (s,1H), 10.01 (s,1H)

### Ejemplo 38

Preparación de referencia de 4-metil-N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-[4-(4-metilimidazol-1-il)-pirimidin-2-ilamino]- benzamida

30 Se utilizan ácido 4-metil-3-[4-(4-metilimidazol-1-il)pirimidin-2-il-amino] benzoico y 3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina preparados en la Preparación 31 de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.27 (s,3H), 2.34 (s,3H), 2.75 (s,3H), 6.97 (d,1H), 7.17 (d,2H), 7.30 (s,1H), 7.61 (m,3H), 7.77 (d,2H), 7.88 (d,2H), 8.33 (s,1H), 8.41 (d,1H), 9.38 (s,1H), 10.17 (s,1H)

### Ejemplo 39

Preparación de referencia de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-[4-(4-metilimidazol-1-il)-pirimidin-2-ilamino]- benzamida

40 Se utiliza 3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina preparada en la Preparación 30 en lugar de 3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento similar al Ejemplo 38 para dar el compuesto del título como sólido amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ)= 2.26 (s,3H), 2.32 (s,3H), 2.71 (s,3H), 6.88 (d,1H), 7.27 (s,1H), 7.40 (s,1H), 7.57 (d,2H), 7.88 (m,3H), 7.95 (d,2H), 8.10 (s,1H), 8.39 (s,1H), 8.45 (d,1H), 9.43 (s,1H), 9.90 (s,1H)

## Experimento 1

En el presente experimento, la actividad inhibidora del compuesto de la fórmula (1) se determina contra el crecimiento de célula de cáncer K562. Primero, las células se dejan en reposo en medio RPMI (Roswell Park Memorial Institute)-1640 que contiene 10% (v/v) de suero bovino fetal en un incubador de 37° C y 5% por volumen de CO<sub>2</sub>. Las células de cáncer (células 1000) se transfieren a una placa de 96 pozos, y se diluye el compuesto de prueba. La placa se deja reposar bajo las condiciones mencionadas anteriormente durante 2 días. Después de este tratamiento, a las células se agrega solución al 0.2% de MTT (bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5- difeniltetrazolio), y la mezcla resultante se deja reposar bajo la condición de temperatura constante durante 4 horas. El sobrenadante se retira para dejar el cristal resultante. Se agrega DMSO para disolver el cristal, y la absorbancia de la solución se mide a 540 nm. Se calcula el valor IC<sub>50</sub> utilizando un sistema de computador de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$(OD_{540}(\text{prueba}) - OD_{540}(\text{blanco}) / OD_{540}(\text{control}) - OD_{540}(\text{blanco}) \times 100$$

En la anterior fórmula, el valor IC<sub>50</sub> se define como la concentración del compuesto activo cuando el número de células por pozo en el extremo del compuesto activo cuando el número de células por pozo en el extremo de temperatura- tratamiento constante es 50% del número de células en el medio de control.

Se obtienen los valores IC<sub>50</sub> [µg/ml] en la siguiente Tabla para los compuestos de ejemplo de acuerdo con la presente invención.

Tabla 1

Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> [µg/ml]
mesilato de Imatinib	0.54
5	0.006
6	<0.10
7	<0.01
8	<0.01
9	<0.01
12	0.21
13	0.304
24	<0.01
30	<0.01

Como se puede ver en la Tabla 1 anterior, el fármaco existente de mesilato de Imatinib muestra un valor IC<sub>50</sub> de 0.54 µg/ml contra la estirpe celular de CML, K562, mientras que los compuestos de los Ejemplos 5, 6, 7, 8, 9, 24, y 30 de la presente invención muestran un valor IC<sub>50</sub> de 0.01 µg/ml o menos, que corresponde a 50 veces la actividad mejorada. Adicionalmente, los compuestos de los Ejemplos 12 y 13 muestran mucha mayor actividad que el mesilato de Imatinib.

## 25 Experimento 2

En el presente experimento, la actividad inhibidora de los compuestos de la fórmula (1) se determina contra el crecimiento de célula de cáncer CT-26. La prueba se realiza de acuerdo con el mismo procedimiento como el Experimento 1. Los valores IC<sub>50</sub> así obtenidos [µg/ml] se representan en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> [µg/ml]
mesilato de Imatinib	30.0
5	0.06
6	<0.01
7	<0.01
8	<0.01
9	<0.01
12	2.93
13	3.77
24	0.0023
30	0.0094

5 Como se puede ver en la anterior Tabla 2, el fármaco existente de mesilato de Imatinib muestra un valor IC<sub>50</sub> de 30.00 µg/ml contra la estirpe celular de leucemia, CT-26, mientras que los compuestos de los Ejemplos 5, 6, 7, 8, 9, 24, y 30 de la presente invención muestran 300 veces más actividad mejorada a la misma concentración. Adicionalmente, todos los otros compuestos de muestran mucha mejor actividad que el mesilato de Imatinib.

Experimento 3

10 En el presente experimento, las actividades inhibitoras del mesilato de Imatinib y los compuestos de los Ejemplos 5 y 6 se determinan contra el crecimiento de diversas células e cáncer. Se realiza la prueba de acuerdo con el mismo procedimiento como el Experimento 1. Los valores IC<sub>50</sub> así obtenidos [µg/ml] se representan en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3

Célula de cáncer	mesilato de Imatinib	Ejemplo 5	Ejemplo 8
A549	37.18	0.082	2.23
Panc-1	53.05	7.1	0.498
A-172	44.5	<0.01	<0.01
RPMI-6666	33.76	<0.01	<0.01
HT-1197	55	0.063	-
SNU-C1	30	<0.01	<0.01
SNU-1	32.58	<0.01	<0.01

5 Como se puede ver en la anterior Tabla 4, los compuestos de los Ejemplos 5 y 8 de acuerdo con la presente invención muestran actividad mejorada contra célula de cáncer de pulmón de A549, célula de cáncer pancreático de PANC-1, célula de encefalofima de A172, célula de linfoma de RPMI-6666, célula de cáncer de vejiga de HT-1197, célula de cáncer de colon de SNU-C1, y célula de cáncer gástrico de SNU-1 por el mínimo de 15 veces hasta el máximo de 50 veces o más, en comparación con mesilato de Imatinib, respectivamente.

Por lo tanto, se anticipa que se puede desarrollar un nuevo agente terapéutico contra estos cánceres así como también contra leucemia crónica o aguda.

Experimento 4

10 En el presente experimento, se determinan las actividades inhibitoras de mesilato de Imatinib, cisplatina, y el compuesto del Ejemplo 8 contra el crecimiento de Sarcoma, célula de cáncer epitelial oral, célula de cáncer de ovario, célula de cáncer de pulmón, célula de cáncer gástrico. Se realiza la prueba de acuerdo con el mismo procedimiento como el Experimento 1. Los valores IC<sub>50</sub> así obtenidos [ $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ] se representan en la siguiente Tabla 5.

15 Tabla 4

	Cisplatina	Mesilato de Imatinib	Ejemplo 8
Sarcoma-180	<0.0001	53.05	<0.0001
KB	0.00028	58.57	0.00058
SK-OV-03	0.782	30	2.390
A549	0.679	7.27	2.230
SNU-1	2.064	46.9	0.270

20 Como se puede ver en la anterior Tabla 4, el compuesto del Ejemplo 8 de acuerdo con la presente invención muestra actividad mejorada contra, Sarcoma de Sarcoma-180 y célula de cáncer epitelial oral de KB, por más de  $1 \times 10^4$  veces, respectivamente, que el mesilato de Imatinib, y contra, célula de cáncer gástrico de SNU-1, célula de cáncer ovario de SK-OV-03 y célula de cáncer de pulmón de A549, por más de 170, 12, 3.5 veces, respectivamente, que el mesilato de Imatinib.

En el experimento de comparación con cisplatina, el compuesto del Ejemplo 8 muestra una actividad similar contra Sarcoma de Sarcoma-180 y célula de cáncer epitelial oral de KB, y actividad mejorada contra célula de cáncer gástrico de SNU- 1 por más de 8 veces.

25 Por lo tanto, se anticipa que se puede desarrollar un agente terapéutico contra estos cánceres así como también leucemia crónica o aguda.

Experimento 5

Prueba farmacocinética comparativa en ratas blancas

30 En el día previo a la prueba, se colocan ratas blancas (Sprague-Dawley, 250~280 g, macho) bajo anestesia mediante pentobarbital sodio (50 mg/kg, LP.). Luego, se introduce cánula (tubo de polietileno; diámetro: 0.58 mm) en las ratas a través de la arteria carótida y vena yugular, y se extrae a la parte posterior. Después de la operación, las ratas se someten a ayuno durante 16 horas y se utilizan para la prueba. Se recolecta sangre en 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, 12, y 24 horas desde la arteria carótida. Se preparan las muestras para análisis HPLC utilizando la sangre recolectada de acuerdo con el siguiente procedimiento y se  
35 analizan bajo las siguientes condiciones.

Preparación de las muestras para análisis HPLC



## ES 2 493 627 T3

5 Se recolecta sangre por una cantidad de 0.8 ml en cada tiempo de predisposición y se centrifuga a 15,000 rpm durante 7 minutos para separar 300 µl de plasma. Con el fin de eliminar las proteínas, se agrega MeOH en una cantidad de 600 µl, dos veces tanto como la cantidad de plasma, y la mezcla se agita durante 30 minutos. La mezcla se centrifuga de nuevo a 15,000 rpm for 5 minutos para dar sobrenadantes libres de proteínas, que luego se analizan mediante HPLC.

Condiciones de análisis de HPLC del Ejemplo 5

Índice de flujo: 1.0 ml/min, detección UV a 267 nm

Columna: 4.6 x 150 mm, 5C18-AR-II, COSMOSIL

Eluyente: Mezcla de muestra de par de iones (420 ml) y MeOH (580 ml)

10 Muestra de par de iones: 7.5 g de ácido 1-octanesulfónico se disuelve en 800 ml de agua. La mezcla resultante se ajusta a pH 2.5 utilizando ácido fosfórico y se diluye con agua a 1000 ml de volumen.

Condiciones de análisis de HPLC del Ejemplo 8

Índice de flujo: 1.5 ml/min, detección UV a 271 nm

Columna: 4.6 I.D. x 250 mm, Capcell Pak Fenil UG120

15 Eluyente: Acetonitrilo: 0.2% de ácido fórmico en agua (75: 25)

20 Cuando se administran mesilato de Imatinib y los compuestos de los Ejemplos 5 y 8 por vía oral a las ratas blancas en una dosificación de 100 mg/kg, respectivamente, se confirma mediante el análisis HPLC que Cmax (concentración de sangre máxima) y AUC (área bajo la curva de concentración de sangre – tiempo) del compuesto del Ejemplo 5 es aproximadamente 4 veces y 5 veces, respectivamente tanto como aquellos de mesilato de Imatinib. Adicionalmente, se confirma mediante análisis HPLC que el Cmax y AUC del compuesto del Ejemplo 8 es aproximadamente 1.5 veces y 3 veces, respectivamente tanto como aquellos de mesilato de Imatinib. Aquí, los parámetros farmacocinéticos son Tmax (tiempo para alcanzar la concentración máxima), Cmax (concentración de sangre máxima), y AUC (área bajo la curva de concentración de sangre-tiempo), y se calcula el AUC bajo la regla de trapezoides (véase Tabla 5 y Figura 1).

25 Tabla 5

	mesilato de Imatinib (100 mg/kg, P.O.)	Ejemplo 5 (100 mg/kg, P.O.)	Ejemplo 8 (100 mg/kg, P.O.)
Tmax (hr)	2.3	11.2	12
Cmax (mg/ml)	2.724	8.27	4.1
AUC	26.461	114.47	61.33

30 Como se muestra en la anterior Tabla 5, aunque la concentración de administración de los Ejemplos 5 y 8 es la misma como aquella del mesilato de Imatinib, se identifica que sus parámetros farmacocinéticos de Tmax, Cmax, y AUC son mayores que aquellos de mesilato de Imatinib (Tabla 5 y Figura 1). Sobre la base de estos resultados, se puede concluir que los compuestos de los Ejemplos 5 y 8 exhiben el mismo efecto como mesilato de Imatinib cuando se aplican clínicamente a aproximadamente la mitad de la menor dosificación diaria que aquella del mesilato de Imatinib. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención tiene un efecto terapéutico superior y diversas ventajas en costos, etc., y también se pueden formular en una forma de dosificación oral (comprimido o cápsula) o una forma de inyección cuando se fabrica de forma industrial.

35 Experimento 6

Prueba de toxicidad aguda en ratones (administración oral)

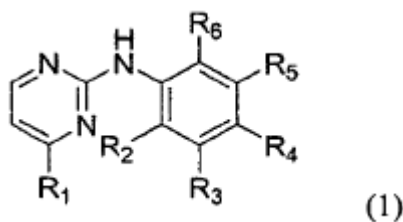
Con el fin de determinar la toxicidad aguda del compuesto de la presente invención cuando el compuesto se administra, los ratones (ICR, 24~26 g) se someten a ayuno durante 16 horas. Un grupo consiste de 10 machos y 10 hembras. El primer grupo es el grupo de control y 0.5% de carboximetil celulosa de sodio (CMC) se administra por vía oral a este grupo. Los compuestos de los Ejemplos 5 y 8 se administran oralmente en una dosificación de 2000 mg/kg, la dosificación máxima en la prueba de toxicidad aguda, para cada grupo de prueba. Después de la administración, las condiciones clínicas de los ratones se observan durante 14 días y también se mide el cambio del peso. En el último día de la prueba, el día 14 desde el inicio, los ratones se someten a una autopsia con el fin de examinar los cambios de los órganos internos. Durante el periodo de observación, no se observa ninguna respuesta anormal ni resultado de autopsia específico. Tampoco, los pesos corporales de los grupos de prueba muestran algún cambio con significado estadístico cuando se comparan con el grupo de control. Adicionalmente, debido a que no mueren los ratones durante el periodo de prueba, se confirma que los compuestos de los Ejemplos 5 y 8 tienen LD<sub>50</sub> de 2,000 mg/kg o más. Esto significa que los compuestos de la presente invención que incluyen aquellos de los Ejemplos 5 y 8 son seguros en el aspecto de toxicidad aguda.

15 Prueba de toxicidad aguda en rata (administración oral)

En esta prueba, la toxicidad aguda del compuesto de la presente invención cuando el compuesto de administra intravenosamente se determina sobre ratas (SD-Rat, 100~110 g). Un grupo consiste de 5 machos y 5 hembras. El primer grupo es el grupo de control y se administra intravenosamente 0.5% de CMC a este grupo. Los compuestos de los Ejemplos 5 y 8 se administran oralmente en una dosificación de 1000, 2000 mg/kg, respectivamente, a cada grupo de prueba. Después de la administración, las condiciones clínicas de los ratones se observan durante 14 días y también se mide el cambio del peso. En el último día de la prueba, el día 14 desde el inicio, los ratones se someten a una autopsia con el fin de examinar los cambios de los órganos internos. Durante el periodo de observación, no se observa ninguna respuesta anormal ni resultado de autopsia específico. Tampoco, los pesos corporales de los grupos de prueba muestran algún cambio con significado estadístico cuando se comparan con el grupo de control. Adicionalmente, debido a que no mueren los ratones durante el periodo de prueba, se confirma que los compuestos de los Ejemplos 5 y 8 tienen LD<sub>50</sub> de 2,000 mg/kg o más. Esto significa que los compuestos de la presente invención que incluyen aquellos de los Ejemplos 5 y 8 son seguros en el aspecto de toxicidad aguda.

## REIVINDICACIONES

1. Derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina representado por la siguiente fórmula (1):



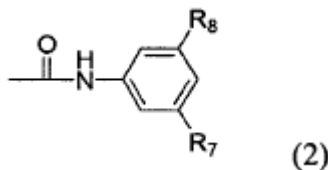
y su sal, en la que

5 R<sub>1</sub> representa pirazina o 2-metilpirazina;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> cada uno independientemente representa hidrógeno, halógeno, un alquilo de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un alcoxi de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono,

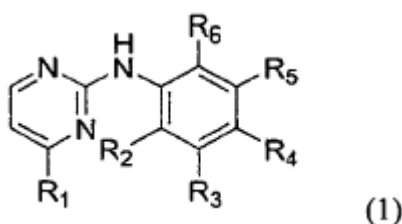
10 R<sub>4</sub> representa hidrógeno, halógeno, un alquilo de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un alcoxi de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono;

y uno o dos de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>6</sub> cada uno independientemente representa fluoro, metilo o metoxi; y R<sub>5</sub> representa un radical que tiene la siguiente fórmula (2):



15 en donde R<sub>7</sub> representa trifluorometilo o metilo, R<sub>8</sub> representa 2-metilimidazol o 4-metilimidazol.

2. Derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina representado por la siguiente fórmula (1):



y su sal, en la que

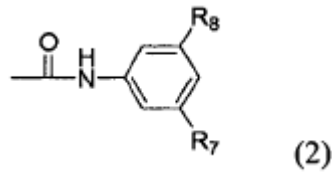
R<sub>1</sub> representa pirazina o 2-metilpirazina;

20 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> cada uno independientemente representa hidrógeno, halógeno, un alquilo de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un alcoxi de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono;

25 R<sub>5</sub> representa hidrógeno, halógeno, un alquilo de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un alcoxi de cadena recta o ramificada y radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene 1 a 6 átomos de carbono;

y todos de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, y R<sub>6</sub> son hidrógeno, o uno o dos de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, y R<sub>6</sub> cada uno independientemente representa fluoro, metilo o metoxi; y

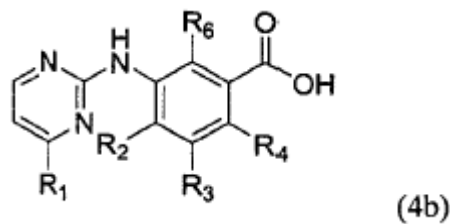
R<sub>4</sub> representa un radical que tiene la siguiente fórmula (2):



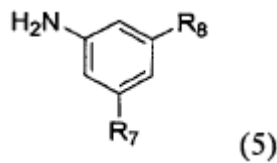
en donde R<sub>7</sub> representa trifluorometilo o metilo, R<sub>8</sub> representa 2-metilimidazol o 4-metilimidazol.

5 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en donde el compuesto es 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-pirazin-2-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida; o 4-metil-N-[3-(2-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-pirazin-2-il-pirimidin-2-ilamino) -benzamida.

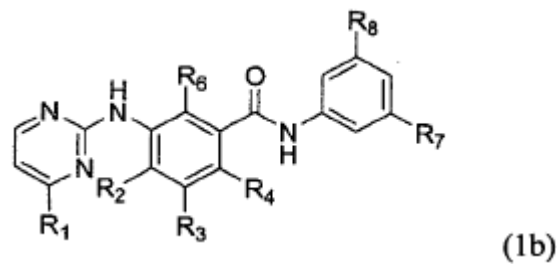
4. Un proceso para preparar el compuesto de la fórmula (1) como se define en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula (4b):



10 en donde R<sub>1</sub> a R<sub>6</sub> son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto representado por la siguiente fórmula (5):



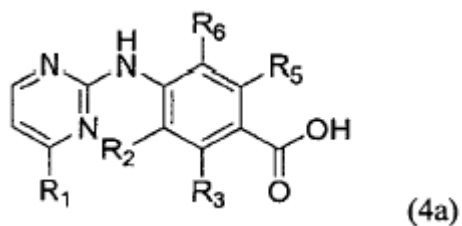
en donde R<sub>7</sub> a R<sub>8</sub> son como se define en la reivindicación 1, para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (1b):



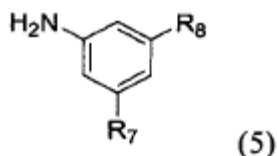
15

en donde R<sub>1</sub> a R<sub>8</sub> son como se define en la reivindicación 1.

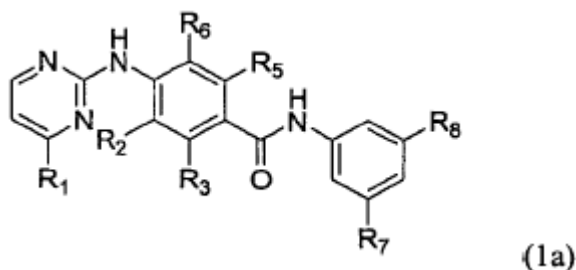
5. Un proceso para preparar el compuesto de la fórmula (1) como se define en la reivindicación 2, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula (4a):



en donde  $R_1$  a  $R_6$  son como se define en la reivindicación 2, con un compuesto representado por la siguiente fórmula (5):



- 5 en donde  $R_7$  a  $R_8$  son como se define en la reivindicación 2, para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (1a):



en donde  $R_1$  a  $R_8$  son como se define en la reivindicación 1.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (1) o su sal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo junto con portadores inertes farmacéuticamente aceptables.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, para uso en el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer pancreático, hepatoma, cáncer prostático, cáncer de mama, leucemia crónica o aguda, neoplasia hematológica, encefalofima, cáncer de vejiga, cáncer rectal, cáncer cervical, y/o linfoma.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 o 7 para uso como una preparación oral.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 o 7 para uso como una inyección.
10. Un compuesto de la fórmula (1) o su sal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el uso en el tratamiento de cáncer de animales de sangre caliente.
11. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 10 para tratar cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer pancreático, hepatoma, cáncer prostático, cáncer de mama, leucemia crónica o aguda, neoplasia hematológica, encefalofima, cáncer de vejiga, cáncer rectal cáncer cervical y/o linfoma.
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $R_2$  representa metilo,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  cada uno independientemente representa hidrógeno.
13. El compuesto de la reivindicación 2, en donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  cada uno independientemente representa hidrógeno.