

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 190**

51 Int. Cl.:

|                    |           |                     |           |
|--------------------|-----------|---------------------|-----------|
| <b>C07D 403/12</b> | (2006.01) | <b>C07D 239/94</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 403/04</b> | (2006.01) | <b>A61K 31/519</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 239/42</b> | (2006.01) | <b>A61K 31/52</b>   | (2006.01) |
| <b>C07D 417/04</b> | (2006.01) | <b>A61K 31/5377</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 473/34</b> | (2006.01) | <b>A61K 31/7076</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 487/04</b> | (2006.01) | <b>C07H 19/16</b>   | (2006.01) |
| <b>C07D 495/04</b> | (2006.01) | <b>C07D 471/04</b>  | (2006.01) |
| <b>A61K 45/06</b>  | (2006.01) |                     |           |
| <b>A61K 31/517</b> | (2006.01) |                     |           |
| <b>C07D 403/06</b> | (2006.01) |                     |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2008 PCT/US2008/013219**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2009 WO09073153**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2008 E 08857261 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2222162**

54 Título: **Inhibidores de miristato de moléculas pequeñas de Bcr-abl y métodos de uso**

30 Prioridad:

**28.11.2007 US 4462**

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

**26.04.2017**

73 Titular/es:

**DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.  
(50.0%)  
450 Brookline Avenue  
Boston, MA 02215, US y  
THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**GRAY, NATHANAEL, S.;  
ZHANG, JIANMING;  
OKRAM, BARUN;  
DENG, XIANMING;  
CHANG, JAE WON y  
WOJCIECHOWSKI, AMY**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 610 190 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 miristato de moléculas pequeñas de Bcr-abl y métodos de uso

## 5 Antecedentes

Las proteínas cinasa representan una gran familia de proteínas, las cuales juegan un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares y en mantener el control sobre la función celular. Estas cinasas incluyen tirosina cinasas receptoras, tales como la cinasa receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), la cinasa receptora para el factor de células madre, c-Kit y tirosina cinasas no receptoras, tales como la cinasa de fusión Bcr-abl.

La leucemia mieloide crónica (CML) es un cáncer humano estudiado de forma exhaustiva que es causado por una transposición que fusiona el proto-oncogén Abl en el cromosoma 9 con un gen en el cromosoma 22 llamado Bcr. La proteína de fusión Bcr-abl resultante es capaz de transformar las células B al incrementar la actividad mitógena, reduciendo la sensibilidad a la apoptosis y alterando la adhesión y el direccionamiento de las células progenitoras CML. STI-571 (Gleevec) es un inhibidor de la tirosina cinasa Bcr-abl oncogénica y se usa para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (CML). Sin embargo, algunos pacientes en la etapa de crisis por blastocitos de CML son resistentes al STI-571 debido a mutaciones en la cinasa Bcr-abl.

El documento US 2005/014753 desvela derivados de piridina que son inhibidores de la proteína cinasa y, por lo tanto, útiles para el tratamiento de tumores.

El documento US 2004/132786 desvela derivados de biarilo igualmente útiles para el tratamiento de tumores.

El documento WO 02/47690 se refiere a 2-aryl-4-arylaminopirimidina y análogos de la misma útiles también para el tratamiento del cáncer.

Los compuestos novedosos de la presente invención inhiben una o más cinasas; en particular del tipo natural y una o más de las formas mutantes de Bcr-abl y son, por lo tanto, útiles en el tratamiento de los padecimientos asociados con la cinasa, particularmente los padecimientos asociados con la cinasa Bcr-abl.

Breve resumen de la invención

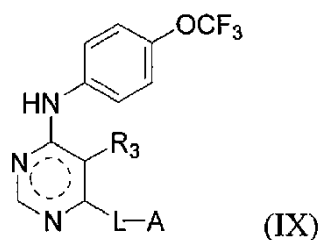
35 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado de entre lo siguiente:

4-(6-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-N-(2-morfolinoetil)benzamida;  
 6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-amina;  
 N-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina;  
 4-[5-Metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida;  
 N-Metil-4-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida;  
 N-Etil-4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida;  
 N-(2-Hidroxietil)-4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida;  
 [6-(4-Metanosulfonyl-fenil)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(4-Metanosulfonyl-fenil)-5-metil-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 {6-[4-(Propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-4-il}-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 {5-Metil-6-[4-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-4-il}-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 N,N-Dietil-4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida;  
 N,N-Dietil-4-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida;  
 {6-[4-(Piperidina-1-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-4-il}-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 4-Metil-N-{4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-bencenosulfonamida;  
 4-Metil-N-{4-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-bencenosulfonamida;  
 N-{4-[6-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-metanosulfonamida;  
 {4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-amida del ácido etanosulfónico;  
 {4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-amida del ácido butano-1-sulfónico;  
 {4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-amida del ácido propano-2-sulfónico;  
 {4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-amida del ácido pentano-2-sulfónico;  
 N-(2-Hidroxietil)-4-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-benzamida;  
 4-[5-Metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida;  
 N-(3-Metoxipropil)-4-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-benzamida;  
 N-{3-[5-Metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-acetamida;  
 3-[5-Metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-benzamida;  
 Ácido 3-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-benzoico;  
 (6-Bifenil-4-il-pirimidin-4-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 (6-Bifenil-4-il-5-metil-pirimidin-4-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(5-Metoxinaftalen-2-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;

- [6-(5-Metoxi-naftalen-2-il)-5-metil-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 {3-[6-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-acetonitrilo;  
 [6-(3-Nitro-fenil)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 4-Metoxi-N-{4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-benzamida;  
 5 [6-(4-Aminometil-fenil)-5-metil-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 5-Bromo-N-(2-morfolin-4-il-etil)-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirimidina-4,6-diamina;  
 Amida del ácido 1-5-bromo-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-3-carboxílico;  
 {6-[2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 (4-Trifluorometoxi-fenil)-{6-[2-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;  
 10 N-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirimidina-4,6-diamina;  
 [6-(3-Amino-5-ciclopropil-pirazol-1-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 N-(4-Trifluorometoxi-fenil)-N'-[1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirimidina-4,6-diamina;  
 (6-Pirrolo[2,3-b]piridin-1-il-pirimidin-4-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(1H-Pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 15 [6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(1-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(1-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-5-metil-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 (4-Trifluorometoxi-fenil)-[6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-amina;  
 {6-[1-(4-Metanosulfonyl-bencil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-4-il}-(4-trifluorometoxifenil)-amina;  
 20 [6-(1-Etanosulfonyl-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(1-Piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 N6-(2-Morfolin-4-il-etil)-N6'-(4-trifluorometoxi-fenil)-[4,4']bipirimidinil-6,6'-diamina;  
 [5-Metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(5-Metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 25 [5-Metil-6-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxifenil)-amina;  
 [6-(1H-Indol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(1H-Indol-3-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(1H-Indol-5-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 4-[6-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-furan-2-carbaldehído;  
 30 (6-Benzo[b]tiofen-4-il-pirimidin-4-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(1H-Indol-4-il)-5-metil-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 (6-Dibenzofuran-4-il-pirimidin-4-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-5-metil-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 35 N6,N6'-Bis-(4-trifluorometoxi-fenil)-[4,4']bipirimidinil-6,6'-diamina;  
 N6-(2-Morfolin-4-il-etil)-N6'-(4-trifluorometoxi-fenil)-[4,4']bipirimidinil-6,6'-diamina;  
 N-(4-Metil-3-{1-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-benzamida;  
 N-(4-Metil-3-{1-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-4-morfolin-4-ilmetil-3-  
 trifluorometil-benzamida;  
 40 [6-(1-Piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 4-[6-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona;  
 [6-(2-Metil-tiazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 2-Fluoro-5-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-benzaldehído;  
 45 {6-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-il}-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina,

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- Estos compuestos caen dentro de la definición en lo sucesivo de la fórmula IX, o sal, solvato o hidrato  
 50 farmacéuticamente aceptable de la misma:



55 en donde

R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 L es NR<sup>3</sup>, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, C(O), C(S), C(NR), C(NR<sup>x</sup>)NR<sup>x</sup>, C(O)NR<sup>x</sup>, C(O)NR<sup>x</sup>NR<sup>x</sup>, C(O)ONR<sup>x</sup>, C(O)NR<sup>x</sup>O,  
 C(O)O, OC(O), OC(O)O, o un enlace;

cada R<sup>x</sup>, para cada aparición, es, de forma independiente, H, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-12</sub> opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>3-12</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>3-12</sub> opcionalmente sustituido, haloalquilo C<sub>1-6</sub>; NHNHR<sup>2</sup> o C(NH)NH<sub>2</sub>;

5 A es un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>3-12</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>3-12</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-12</sub> opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> opcionalmente sustituido.

10 En una realización, A es un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>3-12</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo C<sub>3-12</sub> opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> opcionalmente sustituido.

15 En una realización más, A es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido, un anillo de naftilo opcionalmente sustituido, un anillo de piperidina opcionalmente sustituido, un anillo de imidazol opcionalmente sustituido, un anillo de pirazol opcionalmente sustituido, un anillo de 1H-pirazol opcionalmente sustituido, un anillo de 1H-Pirrol[2,3-b]piridina opcionalmente sustituido, un anillo de pirimidina opcionalmente sustituido, un anillo de pirazina opcionalmente sustituido, un anillo de piridina opcionalmente sustituido, un anillo de indol opcionalmente sustituido, un anillo de 1H-indol opcionalmente sustituido, un anillo de furano opcionalmente sustituido, un anillo de benzo[b]tiofeno opcionalmente sustituido, un anillo de dibenzofurano opcionalmente sustituido, un anillo de 1H-Piridin-2-ona opcionalmente sustituido, un anillo de tiazol opcionalmente sustituido, o un grupo etilo.

20 En otra realización adicional, A está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, aralquilo C<sub>3-14</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3-14</sub>, arilo C<sub>3-12</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-arilo C<sub>3-12</sub>, heteroarilo C<sub>3-12</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-heteroarilo C<sub>3-12</sub>, halógeno, haloalquilo, ciano, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CN, nitro, alcoxi C<sub>1-6</sub>, ariloxi C<sub>3-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, carboxilo C<sub>1-6</sub>, CHO, amino, aminoalquilo, dialquilamino, OR<sup>15</sup>, SR<sup>15</sup>, NR<sup>17</sup>R<sup>17</sup>C(O)OR<sup>15</sup>, C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, OC(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>17</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, NR<sup>17</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>17</sup>, C(O)R<sup>17</sup>, C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>17</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>17</sup>, S(O)R<sup>17</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup> o S(O)<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>17</sup>;

25 cada R<sup>15</sup> es, de forma independiente, hidrógeno, aralquilo C<sub>3-14</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> o heteroarilo C<sub>3-12</sub>;

30 cada R<sup>16</sup> es, de forma independiente, hidrógeno, aralquilo C<sub>3-14</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub>;

30 cada R<sup>17</sup> es, de forma independiente, H, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>3-12</sub>, heteroarilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, hidroxilo, o cada R<sup>17</sup> puede formar un anillo heterocicloalquilo con otro R<sup>17</sup>;

35 en donde cada A, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> puede estar, adicionalmente, opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub>, amino, halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, SO<sub>2</sub>-alquilo o NHC(O)arilo; y

35 cada p es, de forma independiente, 0 - 6.

Un compuesto de la invención o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser útil en un método para tratar una enfermedad en un sujeto en el cual la inhibición de actividad cinasa, particularmente la actividad Bcr-abl, puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o la sintomatología de ciertos trastornos y/o enfermedades.

40 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto, o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, de uno cualquiera de los compuestos que se divulgan en el presente documento para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con la actividad cinasa en un sujeto, en donde el trastorno relacionado con la actividad cinasa es un trastorno o enfermedad de proliferación celular.

45 En ciertas realizaciones, el compuesto es un inhibidor de cinasa. En una realización más, el compuesto interacciona con Bcr-abl. En otra realización adicional, el compuesto tiene como objetivo el sitio de enlace de la Bcr-abl.

50 En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad de proliferación celular. En una realización más, el trastorno es cáncer, tumor, neoplasia, neovascularización, vascularización, enfermedad cardiovascular, metástasis, infección, coagulo sanguíneo, aterosclerosis, melanoma, trastorno de la piel, artritis reumatoide, retinopatía diabética, edema macular o degeneración macular, enfermedad inflamatoria y artrítica u osteosarcoma. En una realización más, el sujeto padece un tumor sólido o cáncer diseminado. En otra realización

55 adicional, el cáncer es leucemia, mieloma múltiple o linfoma. En ciertas realizaciones, la leucemia es Leucemia Mielógena Crónica.

60 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer.

65 En una realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como se ha descrito anteriormente, para su uso mediante la administración con un agente terapéutico adicional. En una realización más, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del sitio de ATP. En otra realización adicional, el inhibidor del sitio de ATP se selecciona de entre lo siguiente: imatinib (STI571), Nilotinib (AMN107), Dasatinib (BMS-354825), AP234464 (Ariad Pharmaceuticals), AZD0530 (Astrazeneca) y SKI-606 (Wyeth).

En otra realización, el compuesto o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo es para su uso en el tratamiento de un mamífero. En una realización más, el mamífero es un primate o ser humano.

5 En una realización, la invención proporciona un compuesto, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad de proliferación celular tal como se ha definido anteriormente, en donde el compuesto es para su administración por vía oral, por vía tópica, por vía parenteral, por vía intravenosa o por vía intramuscular. En una realización más, se puede administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende el compuesto y un excipiente farmacéuticamente adecuado.

10 En ciertas realizaciones, la etapa de administrar el compuesto comprende administrar el compuesto en una dosificación de entre aproximadamente 0,01 µg/kg/día y 100 mg/kg/día.

En otros aspectos, la invención proporciona el uso de un compuesto que se describe en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad en un sujeto en el que la actividad cinasa, particularmente la actividad Bcr-abl, contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

15 En otros aspectos, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de los compuestos que se divulgan en el presente documento. En una realización, la invención proporciona una composición que comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional. En otra realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del sitio de ATP. En otra realización, el inhibidor del sitio de ATP se selecciona de entre lo siguiente: imatinib (STI571), Nilotinib (AMN107), Dasatinib (BMS-354825), AP234464 (Ariad Pharmaceuticals), AZD0530 (Astrazeneca) y SKI-606 (Wyeth).

25 En ciertos aspectos, la invención proporciona un kit que comprende una cantidad eficaz de un compuesto que se divulga en el presente documento, o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de dosificación unitaria, junto con instrucciones para administrar el compuesto a un sujeto que padece o es susceptible a un trastorno de proliferación celular.

30 Descripción detallada

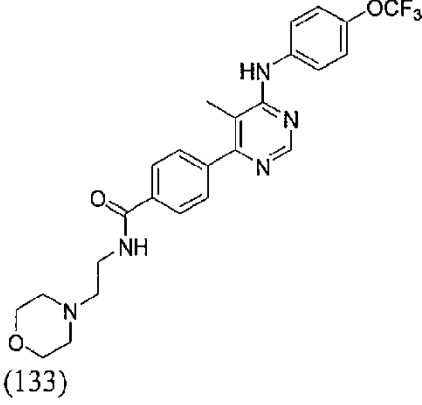
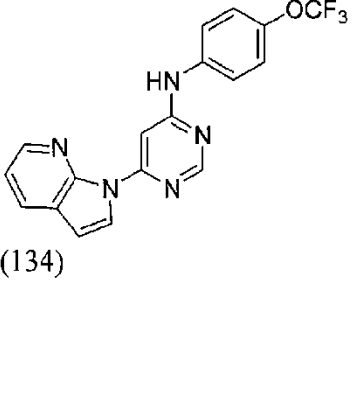
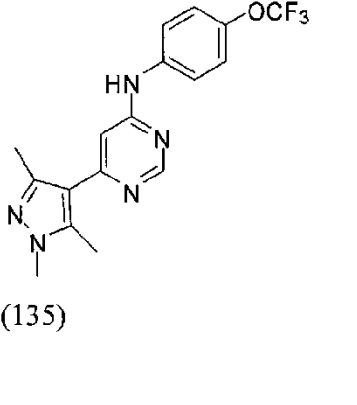
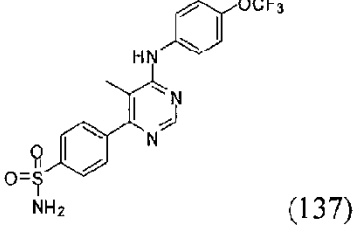
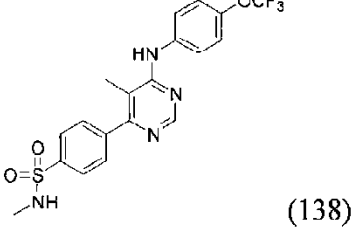
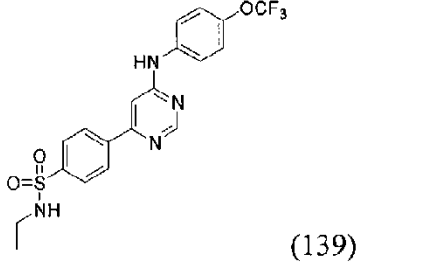
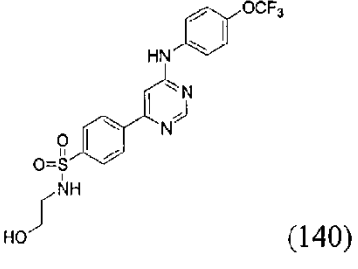
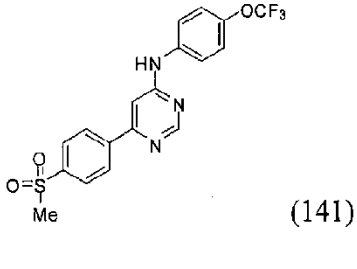
#### Compuestos de la invención

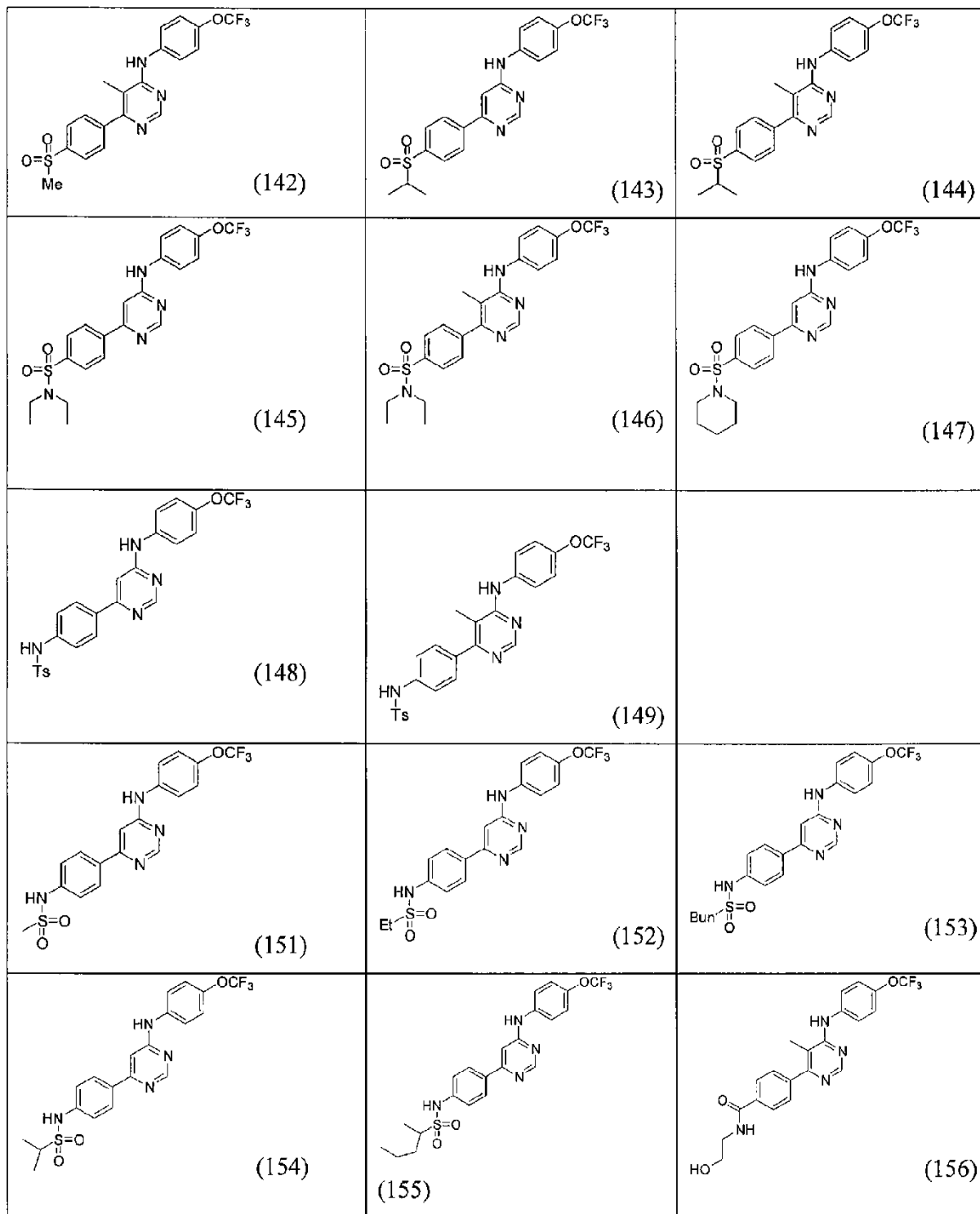
35 Los compuestos ejemplares de la invención incluyen los siguientes, los cuales se proporcionan estructuralmente en la tabla 1.

4-(6-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-N-(2-morfolinoetil)benzamida (133);  
 6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-amina (134);  
 N-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina (135);  
 40 4-[5-Metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida (137);  
 N-Metil-4-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida (138);  
 N-Etil-4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida (139);  
 N-(2-Hidroxietil)-4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida (140);  
 [6-(4-Metanosulfonil-fenil)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (141);  
 45 [6-(4-Metanosulfonil-fenil)-5-metil-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (142);  
 {6-[4-(Propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-4-il}-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (143);  
 {5-Metil-6-[4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-4-il}-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (144);  
 N,N-Dietil-4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida (145);  
 N,N-Dietil-4-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida (146);  
 50 {6-[4-(Piperidina-1-sulfonil)-fenil]-pirimidin-4-il}-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (147);  
 4-Metil-N-{4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-bencenosulfonamida (148);  
 4-Metil-N-{4-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-bencenosulfonamida (149);  
 N-{4-[6-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-metanosulfonamida (151);  
 {4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-amida del ácido etanosulfónico (152);  
 55 {4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-amida del ácido butano-1-sulfónico (153);  
 {4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-amida del ácido propano-2-sulfónico (154);  
 {4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-amida del ácido pentano-2-sulfónico (155);  
 N-(2-Hidroxietil)-4-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-benzamida (156);  
 4-[5-Metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (157);  
 60 N-(3-Metoxi-propil)-4-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-benzamida (158);  
 N-(3-[5-Metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil)-acetamida (159);  
 3-[5-Metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-benzamida (160);  
 Ácido 3-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-benzoico (161);  
 (6-Bifenil-4-il-pirimidin-4-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (162);  
 65 (6-Bifenil-4-il-5-metil-pirimidin-4-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (163);  
 [6-(5-Metoxi-naftalen-2-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (164);

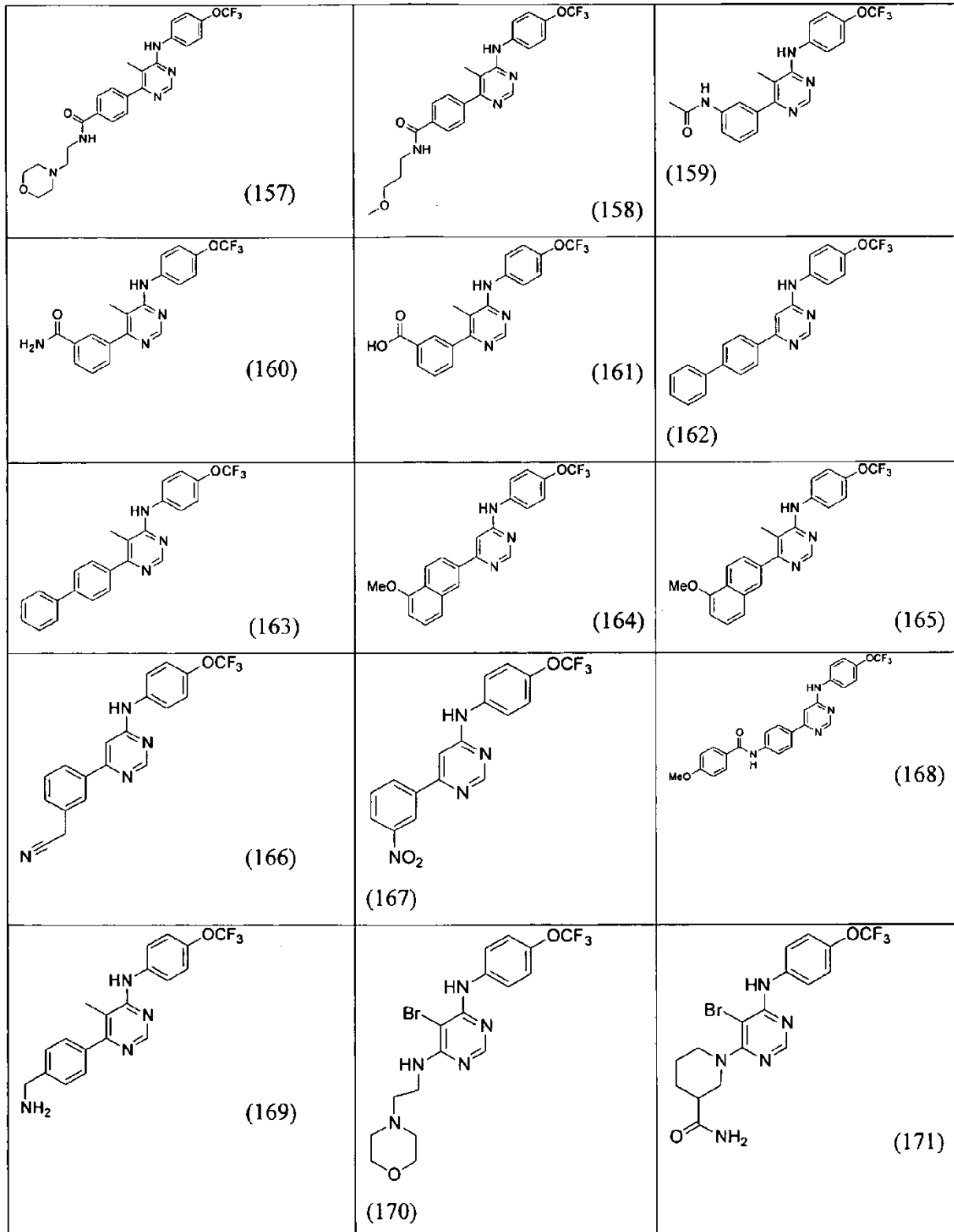
- [6-(5-Metoxi-naftalen-2-il)-5-metil-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (165);  
 {3-[6-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-acetonitrilo (166);  
 [6-(3-Nitro-fenil)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (167);  
 4-Metoxi-N-{4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-benzamida (168);  
 5 [6-(4-Aminometil-fenil)-5-metil-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (169);  
 5-Bromo-N-(2-morfolin-4-il-etil)-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirimidina-4,6-diamina (170);  
 Amida del ácido 1-[5-bromo-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-3-carboxílico (171);  
 {6-[2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxifenil)-amina (172);  
 (4-Trifluorometoxi-fenil)-{6-[2-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-amina (173);  
 10 N-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirimidina-4,6-diamina (174);  
 [6-(3-Amino-5-ciclopropil-pirazol-1-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (175);  
 N-(4-Trifluorometoxi-fenil)-N'-[1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirimidina-4,6-diamina (176);  
 (6-Pirrol[2,3-b]piridin-1-il-pirimidin-4-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (177);  
 [6-(1H-Pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (178);  
 15 [6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (179);  
 [6-(1-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (180);  
 [6-(1-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-5-metil-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (181);  
 (4-Trifluorometoxi-fenil)-[6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-amina (182);  
 {6-[1-(4-Metanosulfonil-bencil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxifenil)-amina (183);  
 20 [6-(1-Etanosulfonil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (184);  
 [6-(1-Piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (185);  
 N6-(2-Morfolin-4-il-etil)-N6'-(4-trifluorometoxi-fenil)-[4,4']bipirimidinil-6,6'-diamina (186);  
 [5-Metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (187);  
 [6-(5-Metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (188);  
 25 [5-Metil-6-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (189);  
 [6-(1H-Indol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (190);  
 [6-(1H-Indol-3-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (191);  
 [6-(1H-Indol-5-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (192);  
 4-[6-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-furan-2-carbaldehído (193);  
 30 (6-Benzo[b]tiofen-4-il-pirimidin-4-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (194);  
 [6-(1H-Indol-4-il)-5-metil-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (195);  
 (6-Dibenzofuran-4-il-pirimidin-4-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (196);  
 [6-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (197);  
 [6-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-5-metil-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (198);  
 35 N6,N6'-Bis-(4-trifluorometoxi-fenil)-[4,4']bipirimidinil-6,6'-diamina (199);  
 N6-(2-Morfolin-4-il-etil)-N6'-(4-trifluorometoxi-fenil)-[4,4']bipirimidinil-6,6'-diamina (200);  
 N-(4-Metil-3-{1-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-benzamida (201);  
 N-(4-Metil-3-{1-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-4-morfolin-4-ilmetil-3-  
 trifluorometil-benzamida (202);  
 40 [6-(1-Piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (203);  
 [6-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (204);  
 4-[6-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona (205);  
 [6-(2-Metil-tiazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (206);  
 2-Fluoro-5-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-benzaldehído (207);  
 45 {6-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina (208);

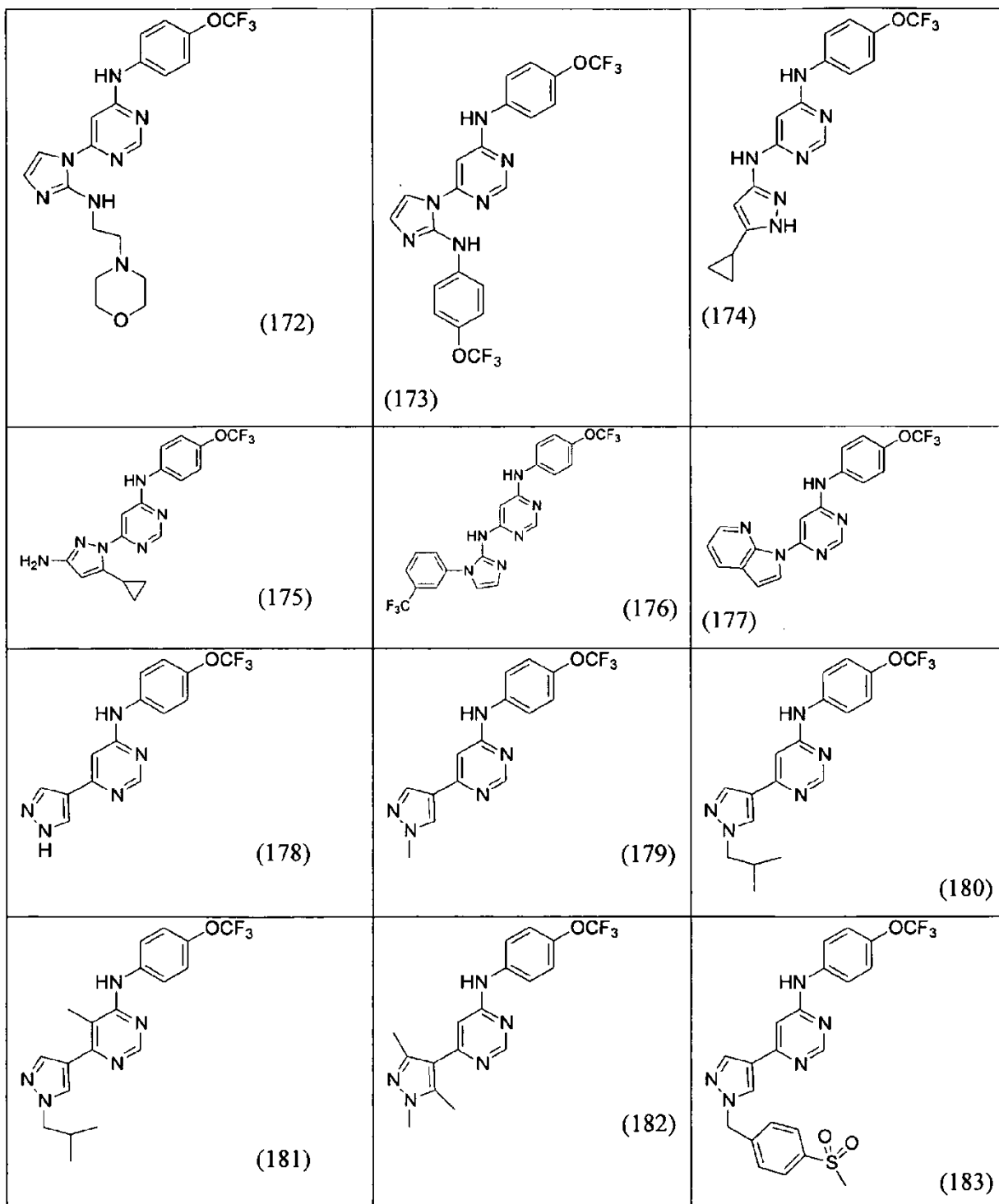
Tabla 1. Compuestos de la fórmula IX.

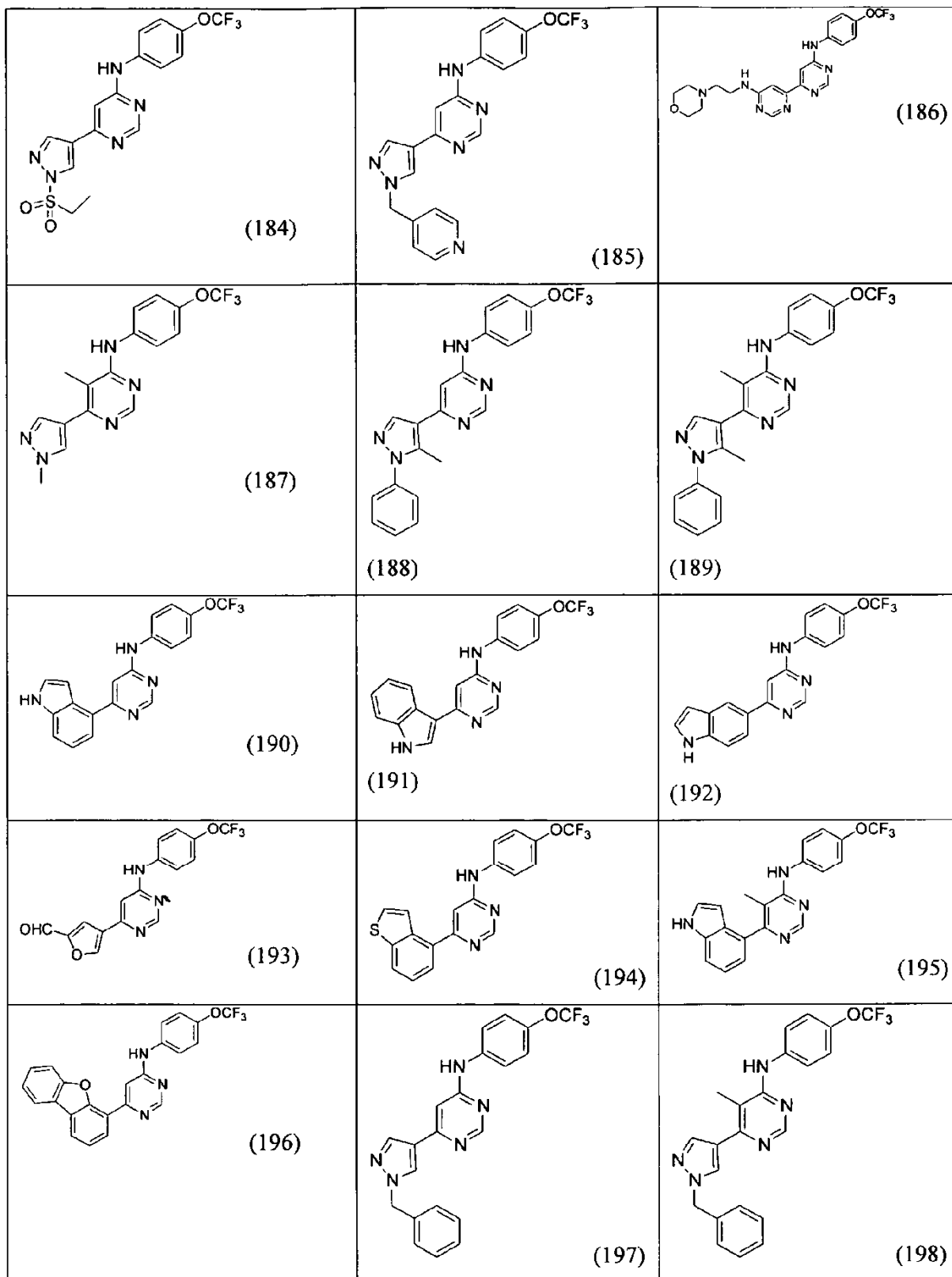
|  |   |  |
|--|---|--|
|  <p>(133)</p>   |  <p>(134)</p>   |  <p>(135)</p>   |
|  |  <p>(137)</p>   |  <p>(138)</p>   |
|  <p>(139)</p> |  <p>(140)</p> |  <p>(141)</p> |

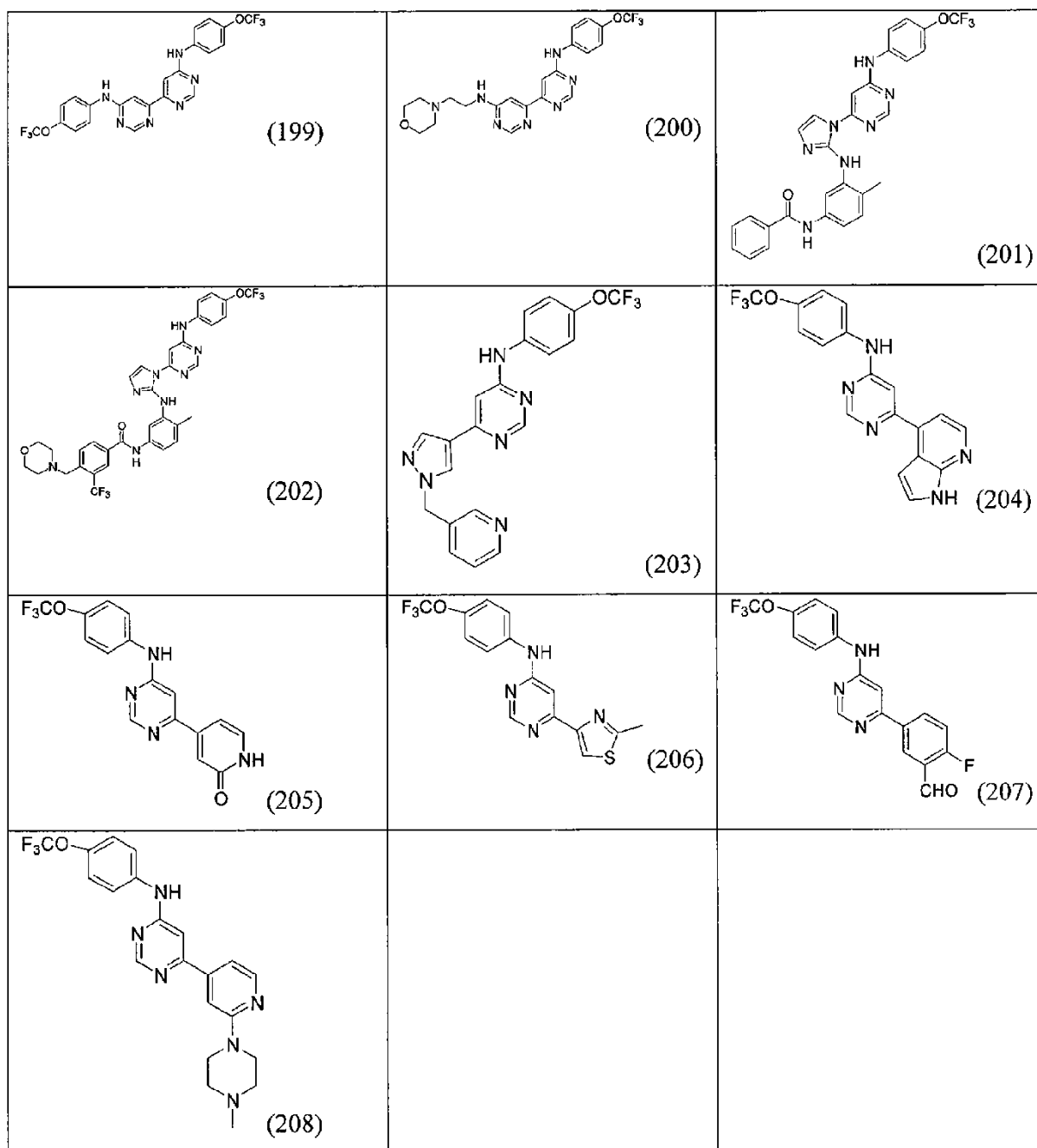








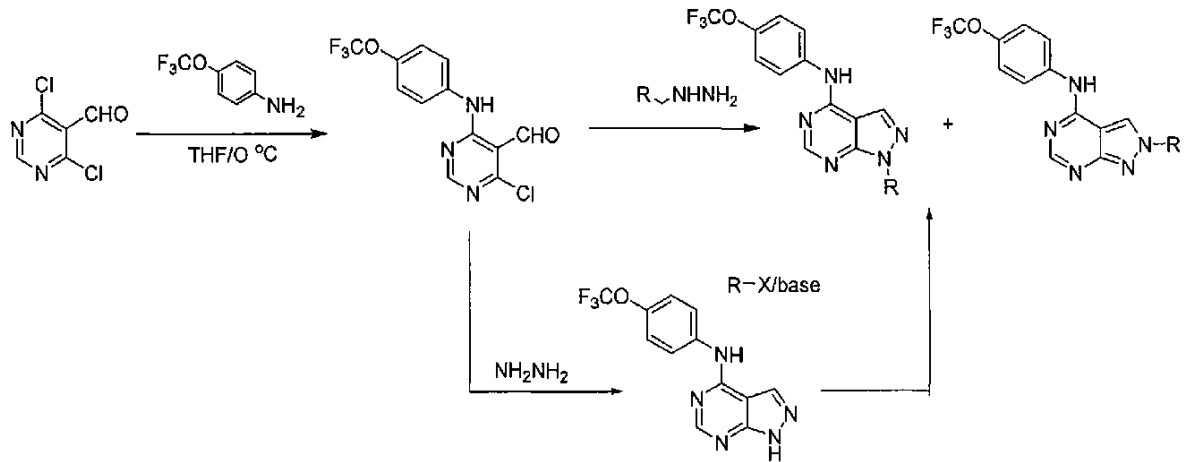




#### Síntesis de compuestos de la invención

- 5 Los esquemas 1 a 4 y 7, y los compuestos que resultan de estos esquemas, se proporcionan para fines de referencia. Los compuestos del Esquema 1 se formaron en una reacción de dos etapas. En primer lugar un compuesto de heteroarilo clorado se acopló con un derivado de anilina sustituida con haloalcoxi en condiciones básicas. El compuesto resultante se trató entonces con un derivado de hidrazina para proporcionar una mezcla de compuestos, los cuales se separaron mediante cromatografía (Esquema 1). Como alternativa, se agrega hidrazina
- 10 seguido por la adición de un electrófilo en condiciones básicas para proporcionar los compuestos de las fórmulas II y III.

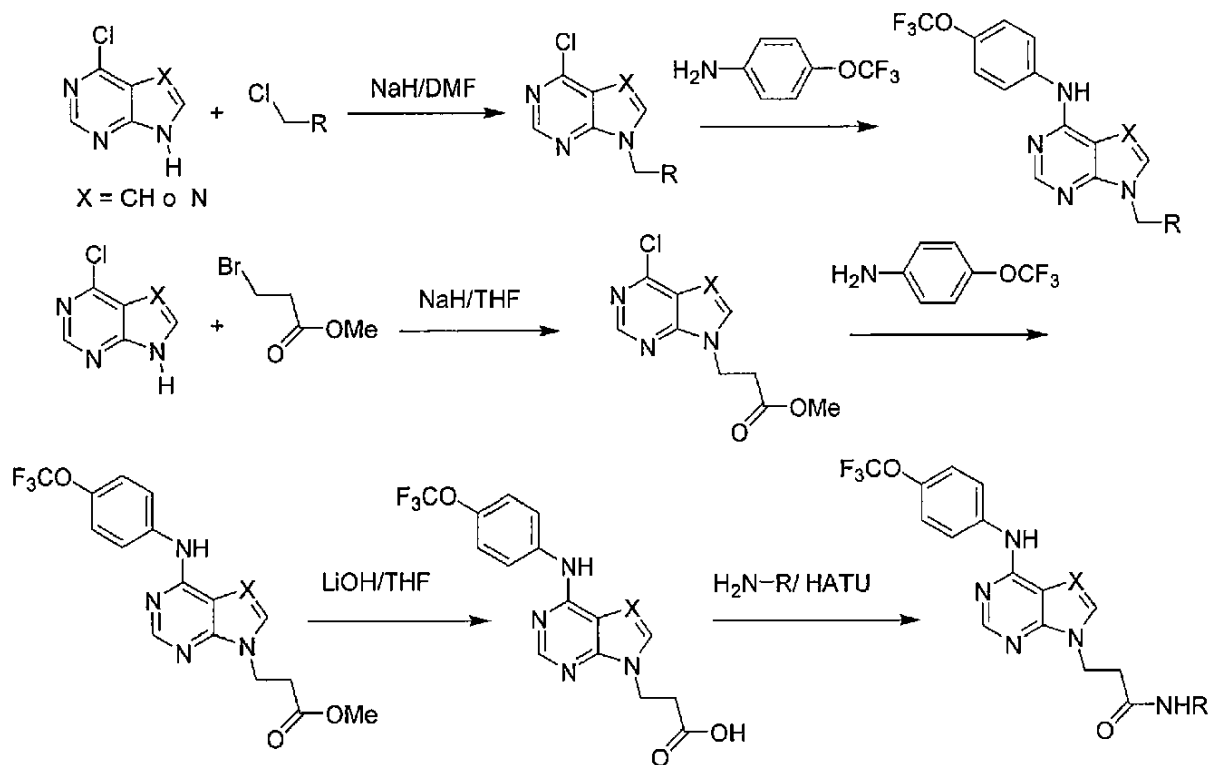
Esquema 1



5 Los compuestos del Esquema 2 se prepararon haciendo reaccionar un compuesto de heteroarilo bicíclico condensado halogenado con un grupo alquilo clorado opcionalmente sustituido en condiciones básicas. La amina sustituida resultante se acopló en la posición cloro del heteroarilo con un derivado de anilina para proporcionar los compuestos del Esquema 2.

10 El Esquema 2 también prevé una modificación del grupo funcional de la cadena lateral de la amina sustituida para proporcionar unos compuestos diversamente sustituidos.

Esquema 2

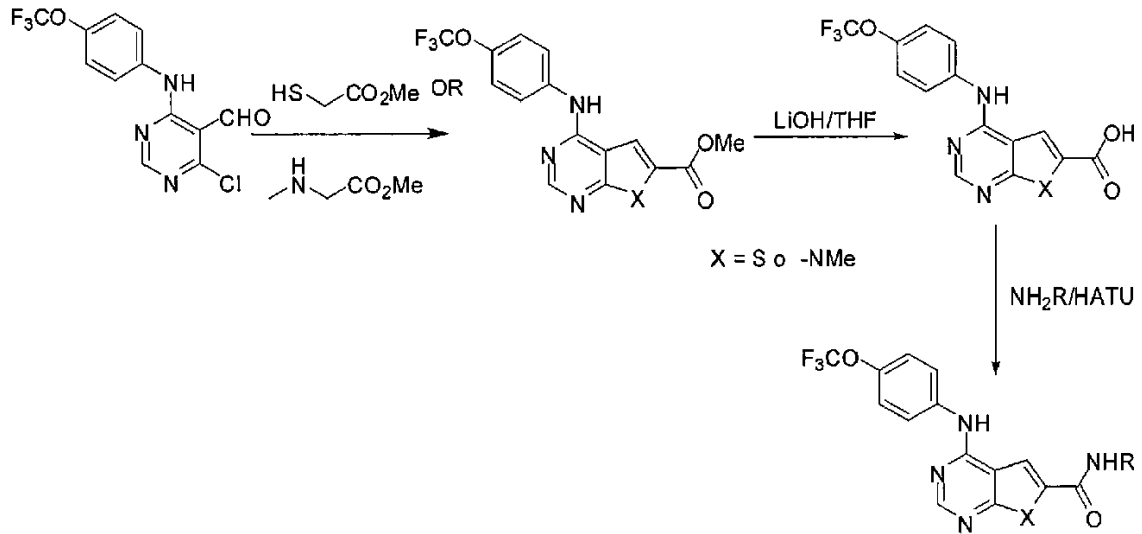


15

En el Esquema 3, un compuesto de heteroarilo con una sustitución adyacente de cloro y aldehído se hizo reaccionar con un derivado de tiol sustituido o derivado de amina secundaria para proporcionar la estructura bicíclica condensada de los compuestos del Esquema 3.

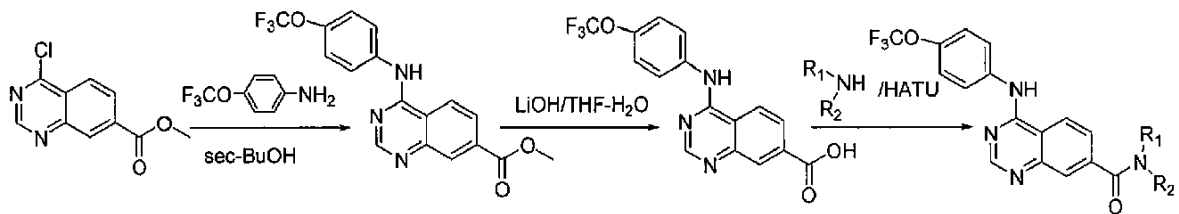
20

Esquema 3



- 5 Los compuestos del Esquema 4 se prepararon al acoplar un compuesto de heteroarilo bicíclico condensado halogenado con un derivado de anilina sustituido.

Esquema 4

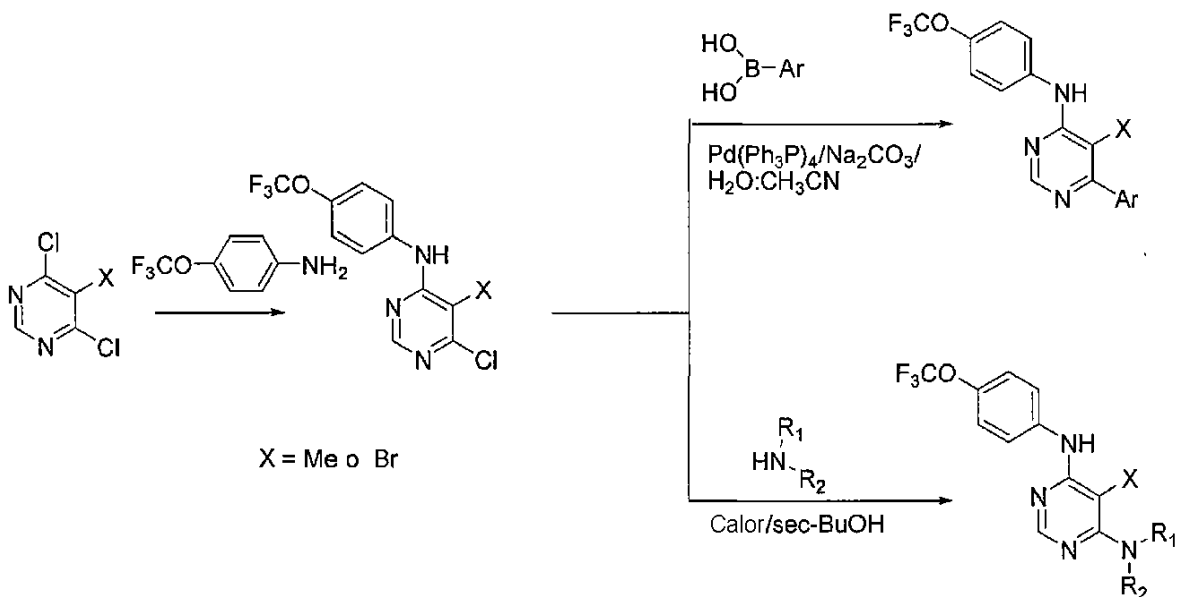


10

Los compuestos de la fórmula IX se sintetizaron acoplando inicialmente un compuesto de heteroarilo dihalogenado con un derivado de anilina, seguido por otro acoplamiento en condiciones de Mitsunobu para proporcionar los compuestos de la fórmula IX. Como alternativa, en la segunda etapa, un segundo grupo halo en el anillo de heteroarilo se reemplaza por un nucleófilo en condiciones básicas para proporcionar un compuesto de la fórmula IX (Esquema 5).

15

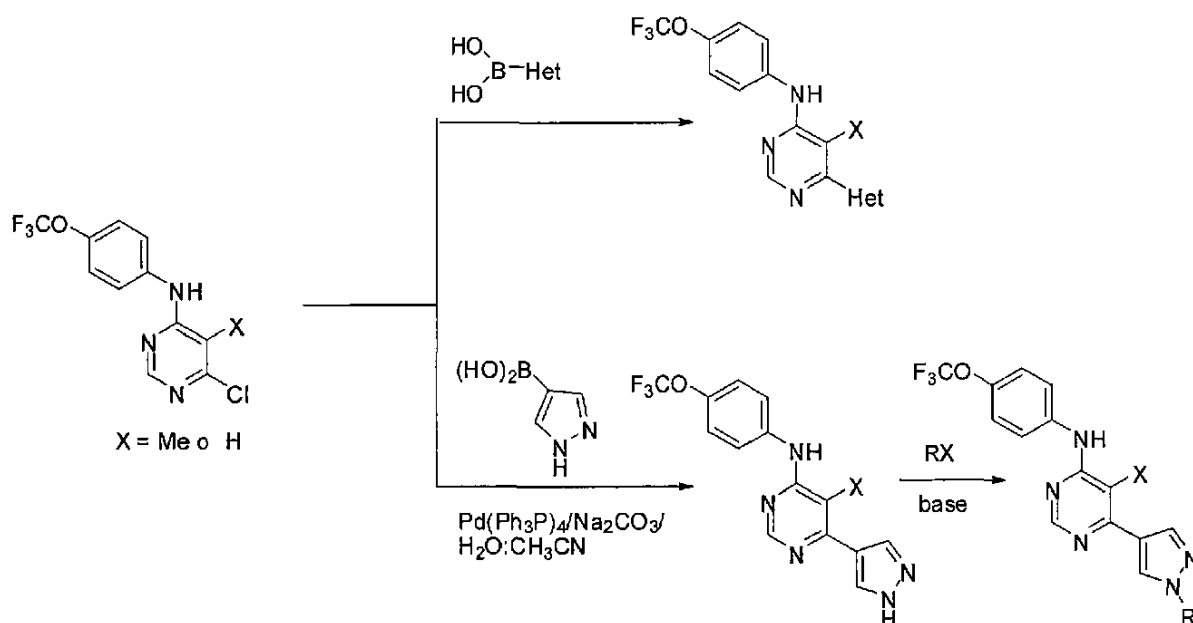
Esquema 5



20

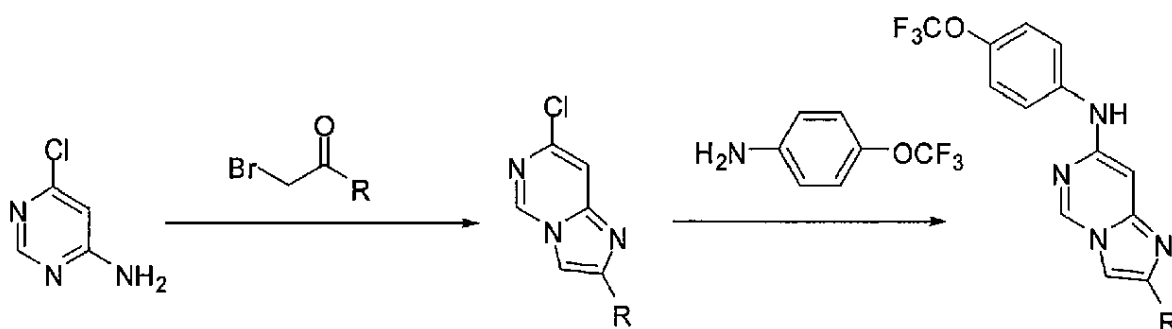
Además del Esquema 5, los compuestos de la fórmula IX también se fabricaron mediante las reacciones que se describen en el Esquema 6, en donde el producto del acoplamiento inicial se acopla adicionalmente en condiciones de Mitsunobu con un grupo heteroarilo, que se somete entonces a una modificación de grupo funcional.

5 Esquema 6



10 Los compuestos bicíclicos condensados sustituidos con arilo se sintetizaron de acuerdo con el Esquema 7. Un compuesto de heteroarilo sustituido con un grupo halo y un grupo amino, se hizo reaccionar con un compuesto de alfa halo carbonilo, el cual produjo un compuesto de heteroarilo bicíclico. El subsiguiente acoplamiento con un derivado de anilina proporciona el compuesto del Esquema 7.

15 Esquema 7



20 Algunos ácidos y bases útiles en los métodos del presente documento son conocidos en la técnica. Los catalizadores ácidos son cualquier sustancia química ácida, la cual puede ser de naturaleza inorgánica (por ejemplo, ácidos clorhídricos, sulfúricos, nítricos, tricloruro de aluminio) u orgánica (por ejemplo, ácido canforsulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido acético, triflato de iterbio). Los ácidos son útiles o bien en cantidades catalíticas o bien estequiométricas para facilitar las reacciones químicas. Las bases son cualquier sustancia básica, la cual puede ser de naturaleza inorgánica (por ejemplo, bicarbonato de sodio, hidróxido de potasio) u orgánica (por ejemplo, trietilamina, piridina). Las bases son útiles o bien en cantidades catalíticas o bien estequiométricas para facilitar las reacciones químicas.

30 Los compuestos de la invención se definen en el presente documento por sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Cuando se hace referencia a un compuesto tanto mediante una estructura química como mediante un nombre químico, y la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinativa de la identidad del compuesto.

Las combinaciones de sustituyentes y variables contemplados por la presente invención son solamente los que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", tal como se usa en el presente

documento, se refiere a compuestos que poseen suficiente estabilidad para permitir su elaboración y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser útil para los propósitos detallados en el presente documento (por ejemplo, la formulación en productos terapéuticos, intermediarios para su uso en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermediarios aislables o almacenables, tratamiento o prevención de los trastornos descritos en el presente documento). Los compuestos producidos por los métodos del presente documento se pueden incorporar en composiciones, incluyendo soluciones, cápsulas, cremas o ungüentos para su administración a un sujeto (por ejemplo, ser humano, animal). Tales composiciones (por ejemplo, sustancias farmacéuticas) son útiles para proporcionar al sujeto la salud deseable u otros beneficios fisiológicos que están asociados con tales compuestos.

Algunos agentes nucleófilos se conocidos en la técnica y se describen en los textos y tratados de química que se mencionan en el presente documento. Las sustancias químicas que se usan en los métodos que se han mencionado en lo que antecede pueden incluir, por ejemplo, disolventes, reactivos, catalizadores, reactivos de grupos protectores y grupos no protectores y similares. Los métodos que se han descrito en lo que antecede también pueden incluir adicionalmente etapas, o bien antes o bien después de las etapas que se han descrito específicamente en el presente documento, para agregar o retirar grupos protectores adecuados con el fin de permitir, en última instancia, la síntesis del compuesto de las fórmulas que se describen en el presente documento. Los métodos que se definen en el presente documento contemplan convertir los compuestos de una fórmula en compuestos de otra fórmula. El proceso de conversión se refiere a una o más transformaciones químicas, la cuales se pueden realizar *in situ*, con el aislamiento de compuestos intermediarios. Las transformaciones pueden incluir hacer reaccionar los compuestos de partida o intermediarios con reactivos adicionales usando técnicas y protocolos conocidos en la técnica, incluyendo los que se encuentran en las referencias que se citan en el presente documento. Los intermediarios se pueden usar con o sin purificación (por ejemplo, filtración, destilación, cristalización, cromatografía). Otras realizaciones se refieren a los compuestos intermediarios definidos en el presente documento, y a su uso en los métodos (por ejemplo, tratamiento, síntesis) que se definen en el presente documento.

#### Uso en métodos de tratamiento

Los compuestos de la invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben unas propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, tal como se indica por las pruebas *in vitro* que se describen dentro de la sección "Ensayos", en lo sucesivo, y por lo tanto se indican para la terapia de enfermedades y trastornos asociados con la actividad Bcr-abl. Para la Bcr-abl, los compuestos de la invención preferiblemente muestran un IC50 en el rango de  $1 \times 10^{-10}$  a  $1 \times 10^{-5}$  M, preferiblemente menor de  $1 \mu\text{M}$  para la Bcr-abl de tipo natural y al menos otros dos mutantes de Bcr-abl (mutantes seleccionados de G250E, E255V, T315I, F317L y M351T).

Los compuestos de la invención son de uso un método para prevenir o tratar enfermedades o afecciones que comprenden un crecimiento celular anormal en un sujeto, incluyendo un ser humano, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención en una cantidad efectiva para inhibir la actividad Bcr-abl, c-Kit y/o PDGF-R.

El PDGF (Factor de Crecimiento derivado de las Plaquetas) es un factor de crecimiento muy comúnmente presente, el cual juega un papel importante tanto en el crecimiento normal como también en la proliferación celular patológica, tal como se ve en la carcinogénesis y en enfermedades de las células del músculo liso de los vasos sanguíneos, por ejemplo en la aterosclerosis y trombosis.

Los compuestos de la invención pueden inhibir el PDGF-R y por lo tanto, también son adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades tumorales, que se definen en lo sucesivo.

Los compuestos de la presente invención también inhiben procesos celulares que involucran el factor de células madre (SCF, también conocido como el ligando c-kit o factor acero), tal como la autofosforilación del receptor SCF (kit) y la activación estimulada con SCF de la cinasa MAPK (proteína cinasa activada con mitógenos). Los compuestos de la presente invención por consiguiente también inhiben la autofosforilación del receptor SCF (y c-kit, un proto-oncogén). Las células M07e son una línea celular de la leucemia promegacariocítica humana, que depende del SCF para su proliferación. Un compuesto de la invención inhibe la autofosforilación del SCF-R en el rango micromolar.

También la cinasa abl, especialmente la cinasa v-abl, es inhibida por los compuestos de la presente invención. Por analogía, los compuestos de la presente invención también inhiben la cinasa Bcr-abl y por consiguiente son adecuados para el tratamiento del cáncer positivo para Bcr-abl y enfermedades tumorales, tales como leucemias (especialmente leucemia mieloide crónica y leucemia linfoblástica aguda, en donde se encuentran mecanismos especialmente apoptóticos de acción), y también muestran efectos en el subgrupo de células madre de la leucemia así como potencial para la purificación de estas células *in vitro* después de la eliminación de dichas células (por ejemplo, eliminación de la médula ósea) y reimplantación de las células una vez que las mismas se han eliminado de las células cancerosas (por ejemplo, reimplantación de células purificadas de la médula ósea).



Además, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para inhibir la actividad Bcr-abl, comprendiendo el método poner en contacto la Bcr-abl con un compuesto de la invención que se une a un receptáculo de unión del miristoilo de la Bcr-abl.

- 5 Además, los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con otros agentes anti-tumorales.

Tratamiento de Enfermedades

10 El término "tumor" se usa para describir un crecimiento anormal en el tejido que tiene lugar cuando la proliferación celular es más rápida que en el tejido normal y continúa creciendo después de que cesaran los estímulos que iniciaron el nuevo crecimiento. Los tumores generalmente exhiben una carencia parcial o completa de organización estructural y coordinación funcional con el tejido normal, y usualmente forman una masa distinta de tejido la cual puede ser benigna (tumor benigno) o maligna (carcinoma). Los tumores tienden a estar altamente vascularizados.

15 El término "cáncer" se usa como un término general en el presente documento para describir tumores malignos o carcinoma. Estos tumores malignos pueden invadir tejidos circundantes, pueden convertirse en metástasis en varios sitios y probablemente recurren después de intentar su eliminación y causan la muerte del paciente a menos que se traten de manera adecuada. Tal como se usan en el presente documento, los términos carcinoma y cáncer se incorporan en el término tumor.

20 Las enfermedades o trastornos tratados, mejorados o prevenidos por la presente invención incluyen los siguientes: sarcomas, neoplasia, neoplasia malignas internas tales como cáncer del ojo u ocular, cáncer rectal, cáncer del colon, cáncer cervical, cáncer de la próstata, cáncer de mama y cáncer de la vejiga, tumores benignos y malignos, incluyendo varios canceres tales como, canceres anal y oral, estomago, recto, hígado, páncreas, pulmón, cuello  
 25 uterino, cuerpo del útero, ovarios, próstata, testículos, renal, boca/faringe, esofágico, laringe, riñón, cerebro/snc (por ejemplo, gliomas), cabeza y cuello, garganta, melanoma de la piel, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, Sarcoma de Ewing, Sarcoma de Kaposi, carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón de células de pequeñas, coriocarcinoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, hemangioendotelioma, Tumor de Wilms, neuroblastoma, linfoma, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa (cada una de esas afecciones produce tumores benignos de la piel), hemangiomas, linfangiogénesis, rabdomiosarcomas, retinoblastoma, osteosarcoma, neuroma acústico, neurofibroma, tracoma, granulomas piogénicos, tumores en la sangre tales como leucemias, cualquiera de diversas enfermedades neoplásicas agudas o crónicas de la médula  
 30 ósea en los cuales ocurre una proliferación no contenida de glóbulos blancos, usualmente acompañada por anemia, coagulación deteriorada de la sangre y agrandamiento de los nódulos linfáticos, hígado y bazo, psoriasis, acné, rosácea, verrugas, eczema, neurofibromatosis, síndrome de Sturge-Weber, úlceras venosas de la piel, esclerosis tuberosa, enfermedad inflamatoria crónica, artritis, lupus, escleroderma, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, rechazo de injerto de la córnea, glaucoma neovascular y fibroplasias retrolenticulares, queratoconjuntivitis epidémica, deficiencia de la vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, pterigio, queratitis seca, síndrome de Sjogren, flictenulosis, sífilis, infecciones por micobacterias, degeneración de lípidos, quemaduras por sustancias químicas, úlceras causadas por bacterias, úlceras por hongos, infecciones por herpes simplex, infecciones por herpes zóster, infecciones por protozoarios, úlcera de Mooren, degeneración secundaria de Terrien, queratólisis secundaria, trauma, artritis reumatoide, lupus sistémico, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, enfermedad de Stevens- Johnson, pénfigo, queratotomía radial, rechazo del injerto de la córnea, retinopatía diabética, edema macular, degeneración macular, anemia falciforme, sarcoidosis, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión de las venas, oclusión de las  
 40 arterias, enfermedad obstructiva de la carótida, uveítis/vitritis crónica, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Eales, enfermedad de Behcet, infecciones que causan una retinitis o coroiditis, histoplasmosis ocular presuntiva, enfermedad de Best, miopía, foseas ópticas, enfermedad de Stargardt, pars planitis, desprendimiento crónico de la retina, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, trauma, complicaciones post-láser, rubeosis (neovascularización del tobillo), enfermedades causadas por una proliferación anormal de tejido fibrovascular o fibroso que incluye todas las formas de vitreoretinopatía proliferativa, ya esté asociada o no con la diabetes, enfermedad neovascular, catarata, edema macular diabético, retinopatía vascular, degeneración de la retina, enfermedades inflamatorias de la retina, vitreoretinopatía proliferativa, enfermedades asociadas con la  
 55 rubeosis (neovascularización del tobillo), enfermedades causadas por la proliferación anormal de tejido fibrovascular o fibroso que incluye todas las formas de vitreoretinopatía proliferativa, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, sarcoidosis, osteoartritis, enfermedades intestinales inflamatorias, lesiones de la piel, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, o telangiectasia hemorrágica hereditaria, osteoartritis, Sarcoidosis, lesiones de la piel, síndrome de inmunodeficiencia adquirida y obstrucción del intestino delgado.

60 En una realización particular, la inhibición de la actividad cinasa de la Bcr-abl es un aspecto importante de la presente invención. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos de la invención para su uso en métodos para tratar canceres, incluyendo la Leucemia Mielógena Crónica, que comprende exponer el cáncer a una cantidad o concentración inhibitoria o terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos dados a conocer. Este método puede usarse terapéuticamente, en pruebas de comparación tales como ensayos para  
 65

determinar las actividades de análogos relacionados así como para determinar la susceptibilidad del cáncer de un paciente a uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

5 Los compuestos inhibidores de la cinasa de la presente invención se usan para tratar, mejorar o prevenir, entre otros, tumores benignos y malignos, incluyendo varios cánceres tales como, la Leucemia Mielógena Crónica, los cánceres cervical, anal y oral, estomago, colon, vejiga, rectal, hígado, pancreático, de pulmón, pecho, cuello uterino, cuerpo del útero, ovarios, próstata, testículos, renal, cerebro/snc (por ejemplo, gliomas), cabeza y cuello, ojo u ocular, garganta, melanoma de la piel, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, Sarcoma de Ewing, Sarcoma de Kaposi, carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón de células pequeñas, coriocarcinoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, hemangioendotelioma, Tumor de Wilms, neuroblastoma, boca/faringe, esofágico, laringe, riñón y linfoma, entre otros. Además, afecciones tales como neurofibromatosis, esclerosis tuberosa (cada una de esas afecciones produce tumores benignos de la piel), hemangiomas, linfangiogénesis, entre otros, se pueden tratar de manera efectiva con los compuestos de acuerdo con la presente invención.

15 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos no malignos, tales como aterosclerosis, trombosis, psoriasis, escleroderma y fibrosis, así como para la protección de las células madre, por ejemplo, para combatir el efecto hemotóxico de agentes quimioterapéuticos, tales como 5-fluoruracilo, y en el asma. El mismo se puede usar especialmente para el tratamiento de enfermedades, que respondan a una inhibición de la cinasa de PDGF-R.

20 Los compuestos de la invención para su uso en métodos para tratar, mejorar, o prevenir trastornos de la piel tales como psoriasis, acné, rosácea, verrugas, eczema, hemangiomas, linfangiogénesis, neurofibromatosis, síndrome de Sturge-Weber, úlceras venosas de la piel, esclerosis tuberosa, enfermedad inflamatoria crónica y artritis, así como inflamación tal como enfermedad inflamatoria crónica, incluyendo artritis, lupus y escleroderma, también son contemplados por la presente invención, comprendiendo tales métodos administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos dados a conocer, a un sujeto que necesite tal tratamiento.

25 Las enfermedades asociadas con la neovascularización incluyen la neovascularización del disco óptico, neovascularización del iris, neovascularización de la retina, neovascularización de la coroides, neovascularización de la córnea y neovascularización intravítrea.

30 Las enfermedades asociadas con la neovascularización de la córnea y neovascularización de la retina/coroides que se pueden tratar, mejorar o prevenir, de acuerdo con la presente invención, incluyen pero no están limitadas a, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, rechazo de injerto de la córnea, glaucoma neovascular y fibroplasias retrolenticulares, queratoconjuntivitis epidémica, deficiencia de la vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, pterigio, queratitis seca, síndrome de Sjogren, acné, rosácea, flictenulosis, sífilis, infecciones por micobacterias, degeneración de lípidos, quemaduras por sustancias químicas, úlceras por bacterias, úlceras por hongos, infecciones por herpes simplex, infecciones por herpes zóster, infecciones por protozoarios, sarcoma de Kaposi, úlcera de Mooren, degeneración secundaria de Terrien, queratólisis secundaria, trauma, artritis reumatoide, lupus sistémico, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, enfermedad de Stevens-Johnson, pénfigo, queratotomía radial, edema macular, degeneración macular, anemia falciforme, sarcoidosis, sífilis, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión de las venas, oclusión de las arterias, enfermedad obstructiva de la carótida, uveítis/vitritis crónica, infecciones por micobacterias, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía del prematuro, enfermedad de Eales, enfermedad de Behcet, infecciones que causan una retinitis o coroiditis, histoplasmosis ocular presuntiva, enfermedad de Best, miopía, foseas ópticas, enfermedad de Stargardt, pars planitis, desprendimiento crónico de la retina, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, trauma y complicaciones post-láser. Otras enfermedades incluyen, pero no están limitadas a, enfermedades asociadas con la rubeosis (neovascularización del tobillo), enfermedades causadas por la proliferación anormal de tejido fibrovascular o fibroso que incluye todas las formas de vitreoretinopatía proliferativa, vitreoretinopatía proliferativa, ya esté asociada o no con la diabetes, y rechazo del injerto de la córnea.

35 Las enfermedades asociadas con la inflamación crónica y artritis se pueden tratar, mejorar o prevenir por las composiciones y métodos de la presente invención. Las enfermedades con síntomas de inflamación crónica incluyen enfermedades inflamatorias intestinales tales como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, psoriasis, sarcoidosis, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus y escleroderma.

40 Además, los compuestos de la presente invención muestran efectos útiles en el tratamiento de trastornos que surgen como resultado de un trasplante, por ejemplo, trasplante alogénico, especialmente rechazo de tejido, tal como bronquiolitis especialmente obliterante (OB), es decir, un rechazo crónico de trasplantes alogénicos de pulmón. En contraste con los pacientes sin OB, los que presentan OB frecuentemente muestran una concentración elevada de PDGF en los fluidos de lavado bronco-alveolar. Los efectos sinérgicos con otras sustancias inmunomoduladoras o anti-inflamatorias son posibles, por ejemplo, cuando se usan en combinación con ciclosporina, rapamicina o ascomicina, o análogos inmunosupresores de los mismos, por ejemplo ciclosporina A (CsA), ciclosporina G, FK-506, rapamicina, o compuestos comparables, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, mofetil micofenolato, 15-desoxispergualina,

anticuerpos inmunosupresores, especialmente anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45, CD58 o sus ligandos, u otros compuestos inmunomoduladores, tales como CTLA41 g.

- 5 Los compuestos de la presente invención también son efectivos en enfermedades asociadas con la migración y proliferación de células vasculares del músculo liso (donde frecuentemente también juegan un papel el PDGF y PDGF-R), tal como restenosis y aterosclerosis.

#### Composiciones Farmacéuticas

10 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención comprenden uno o más de los principios activos dados a conocer en el presente documento. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención típicamente también comprenden uno o más excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

15 El término “farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un componente que es, dentro del alcance de un criterio médico firme, adecuado para usarse en contacto con los tejidos de humanos y otros mamíferos sin una indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son conmensurables con una relación beneficio/riesgo razonable. Una “sal farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal no tóxica que, en su administración a un receptor, es capaz de proporcionar, o bien directa o bien indirectamente, un compuesto o un profármaco de un compuesto de la presente invención. Un “contraión farmacéuticamente aceptable” es una porción iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal en su administración a un receptor.

25 La invención también proporciona composiciones que comprenden una cantidad efectiva de una composición que contiene un compuesto de la invención y un vehículo aceptable. Preferiblemente, una composición de la presente invención se formula para uso farmacéutico (“una composición farmacéutica”), en donde el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable. El/los vehículo(s) debe(n) ser “aceptable(s)” en el sentido de que ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y, en el caso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, no dañinos para el receptor del mismo en las cantidades típicamente usadas en los medicamentos.

30 Los medios de soporte, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, tampones tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

40 Las composiciones y formas de dosificación farmacéuticas típicas comprenden uno o más excipientes. Algunos excipientes adecuados son bien conocidos para los expertos en las técnicas de farmacia, y en el presente documento se proporcionan ejemplos no limitativos de excipientes adecuados. Que un excipiente particular sea adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica que incluyen, pero no están limitados a, la manera en la cual la forma de dosificación se administrará a un paciente. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación líquida oral o en aerosol incluyen, pero no están limitados a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas sólidas de dosificación oral (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas, y comprimidos oblongos) incluyen, pero no están limitados a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes.

55 Tales métodos preparativos incluyen la etapa de asociar con la molécula a administrar algunos ingredientes tales como el vehículo que constituye uno o más ingredientes secundarios. En general, las composiciones se preparan transformando o fundiendo uniforme e íntimamente en asociación los principios activos con vehículos líquidos, liposomas o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y a continuación, si es necesario, se moldea el producto.

60 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son las adecuadas para la administración enteral, tal como oral o rectal, transdérmica, tópica y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, para inhibir la actividad Bcr-abl, y para el tratamiento de trastornos dependientes de la Bcr-abl, y comprende una cantidad efectiva de un compuesto farmacológicamente activo de la presente invención, solo o en combinación, con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Más particularmente, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad efectiva para la inhibición de la Bcr-abl de un compuesto de la presente invención. Las formas individuales de dosificación unitaria de la invención son adecuadas para la administración oral, a través de las mucosas (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (por ejemplo, inyección subcutánea, intravenosa, inyección de bolos, intramuscular, intra-arterial, intra-cutánea, intra-articular, intrasinovial, intraesternal, intratecal,

65

intra-lesiones e intracraneal o técnicas de infusión), mediante un nebulizador para inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginalmente, a través de un tanque implantado, o administración transdérmica a un paciente.

Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no están limitados a: comprimidos; comprimidos oblongos, cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda, obleas; trociscos; grageas; dispersiones; supositorios; ungüentos; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; vendajes; cremas; yesos; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, nebulizadores nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquida adecuadas para la administración oral o a través de las mucosas a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas, acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación líquida adecuadas para la administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que se puedan reconstituir para proporcionar formas de dosificación líquida adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

La composición, la forma y el tipo de las formas de dosificación de la invención típicamente variarán dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de un trastorno, puede contener cantidades más grandes de uno o más de los principios activos que las que comprende una forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los principios activos, que las que comprende una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Estas y otras maneras en las cuales las formas de dosificación específicas abarcadas por la presente invención variarán entre sí, serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18<sup>a</sup> ed., Mack Publishing, Easton Pa. (1990).

Una composición para la administración oral puede ser cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero no está limitada a, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones y soluciones. En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos que comúnmente se usan incluyen lactosa y almidón de maíz. También se agregan típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran suspensiones acuosas o emulsiones por vía oral, el principio activo se puede suspender o disolver en una fase aceitosa combinada con agentes de emulsión o suspensión. Si se desea, se pueden agregar ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes. Una composición para aerosol nasal o inhalación se puede preparar de acuerdo con algunas técnicas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica y se puede preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes de solubilización o dispersión conocidos en la técnica. Un compuesto heterocíclico de la presente invención también se puede administrar en forma de supositorios para la administración rectal.

Si se desea, los comprimidos se pueden revestir mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar. Tales formas de dosificación se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan mezclando uniforme e íntimamente los principios activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y formando a continuación el producto en la presentación deseada si es necesario.

Se prefieren los comprimidos y cápsulas de gelatina que comprendan el principio activo junto con a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para los comprimidos, también c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes. Los comprimidos pueden ser o bien revestidos con película o bien de revestimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, un comprimido se puede preparar mediante compresión o moldeado. Los comprimidos prensados se pueden preparar prensando en una máquina adecuada los principios activos en una forma suelta tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas preferiblemente acuosas, y los supositorios preferiblemente se preparan de emulsiones grasosas o suspensiones. Las composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o tampones. Además, los mismos también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezclado, granulado o revestimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1 a 75 %, de manera preferible de aproximadamente 1 a 50 %, del principio activo. Una composición inyectable estéril, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleaginosa, inyectable, estéril, se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en el arte usando agentes, adecuados de dispersión o humectación (tal como, por ejemplo, Tween 80) y

agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución inyectable estéril o suspensión en un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos, estériles, convencionalmente se emplean como un disolvente o medio de suspensión (por ejemplo, mono- o diglicéridos sintéticos). Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de sustancias inyectables, como son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de olivo o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, o carboximetil-celulosa o agentes de dispersión similares. Otros surfactantes comúnmente usados tales como Tweens o Spans u otros agentes de emulsión similares o mejoradores de biodisponibilidad los cuales se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación líquida, sólida, farmacéuticamente aceptables o también se pueden usar otras formas de dosificación para propósitos de formulación.

Las formulaciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención con un vehículo. Los vehículos preferidos incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar a su paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un recipiente que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de tasa para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una tasa controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y unos medios para asegurar el dispositivo a la piel. También pueden usarse formulaciones transdérmicas de matriz.

Las formulaciones adecuadas para la aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, preferiblemente son soluciones acuosas, ungüentos, cremas o geles bien conocidos en la técnica. Las mismas pueden contener agentes solubilizadores, estabilizadores, mejoradores de tonicidad, tampones y conservantes.

Las formulaciones farmacéuticas contienen una cantidad efectiva para inhibir la Bcr-abl, de un compuesto de la presente invención tal como se ha definido en lo que antecede, o bien sea solas o bien en combinación con otro agente terapéutico. En conjunción con otro principio activo, un compuesto de la presente invención puede administrarse o bien simultáneamente, antes o después del otro principio activo, o bien por separado mediante la misma ruta o una ruta diferente de administración o conjuntamente en la misma formulación farmacéutica.

El vehículo en la composición farmacéutica debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con el principio activo de la formulación (y preferiblemente, capaz de estabilizar el mismo) y no dañino para el sujeto a tratar. Por ejemplo, se pueden usar agentes de solubilización tales como ciclodextrinas, los cuales forman complejos específicos, más solubles, con los compuestos de la presente invención, o uno o más agentes de solubilización, como excipientes farmacéuticos para el suministro de los compuestos de la invención. Los ejemplos de otros vehículos incluyen dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa, lauril sulfato de sodio y Amarillo D&C n.º 10.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "animal", "sujeto" y "paciente" incluyen, pero no están limitados a, una vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo, cobaya y ser humano (preferiblemente, un ser humano).

Los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención son útiles en la fabricación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de los mismos en conjunción o mezcla con excipientes o vehículos adecuados para aplicación enteral, parenteral, oral, a través de las mucosas, o tópica.

La interrelación de dosificaciones para animales y humanos (basada en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich *et al.*, (1966) *Cancer Chemother Rep* 50: 219. El área superficial del cuerpo puede determinarse aproximadamente a partir de la altura y peso del paciente. Véase, por ejemplo, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, N. Y., 1970, 537. Una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención puede variar desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 1000 mg/kg, de manera más preferible de 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg, más preferiblemente de 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg; o cualquier rango en el cual el límite bajo del rango sea cualquier cantidad entre 0,001 mg/kg y 900 mg/kg y el límite superior del rango sea cualquier cantidad entre 0,1 mg/kg y 1000 mg/kg (por ejemplo, 0,005 mg/kg y 200 mg/kg, 0,5 mg/kg y 20 mg/kg). Las dosis efectivas también variarán, como se reconoce por los expertos en la técnica, dependiendo de las enfermedades tratadas, la vía de administración, el uso de excipiente y la posibilidad de uso conjunto con otros tratamientos terapéuticos tales como el uso de otros agentes.

La dosificación del compuesto activo administrado depende de la especie de animal de sangre caliente (mamífero), el peso corporal, la edad y el estado individual, y de la forma de administración. Una dosificación unitaria para la administración oral a un mamífero de aproximadamente 50 a 70 kg puede contener entre aproximadamente 5 y 500 mg del principio activo.

Un compuesto de la invención, por ejemplo, se puede administrar con una dosificación que varía desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, como alternativa con dosificaciones

entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o de acuerdo con los requerimientos del fármaco particular. Los métodos del presente documento contemplan la administración de una cantidad efectiva de compuesto o composición de compuestos para lograr el efecto deseado o expuesto. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administrarán de manera aproximada de 1 hasta aproximadamente 6 veces por día o como alternativa, como una infusión continua. Tal administración se puede usar como una terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que se puede combinar con los materiales de vehículo para producir una forma dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Una preparación típica contendrá desde aproximadamente un 5 % hasta aproximadamente un 95 % del compuesto activo (p/p). Como alternativa, tales preparaciones contienen desde aproximadamente un 20 % hasta aproximadamente un 80 % del compuesto activo.

Pueden requerirse dosis más bajas o más altas que las que se han mencionado en lo que antecede. La dosificación y regímenes de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estatus de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la frecuencia de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y la evolución de la enfermedad, la afección o los síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, la afección o los síntomas, y el juicio del médico encargado del tratamiento.

### Definiciones

Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que contiene de 1 a 12 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" se refiere a una cadena de alquilo C1-C6. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *tert*-butilo y n-pentilo. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

El término "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

El término "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene los 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Los carbonos  $sp^2$  o  $sp$  de un grupo alquenilo y un grupo alquinilo, respectivamente, puede opcionalmente ser el punto de unión de los grupos alquenilo o alquinilo.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo.

Un "amido" es un  $-C(O)NH_2$ , y un "amido N-alquil-sustituido" es de la fórmula  $C(O)NHR$ ; en donde se indica un grupo "amida" divalente, el grupo es  $-C(O)N-$  o  $-NC(O)-$ .

Tal como se usa en la presente memoria, el término "halógeno", "halo" o "hal" significa -F, -Cl, -Br o -I.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "haloalquilo" significa un grupo alquilo en el que uno o más (incluyendo la totalidad) de los radicales hidrógeno se han sustituido con un grupo halo, en donde cada grupo halo se selecciona de forma independiente de entre -F, -Cl, -Br, y -I. El término "halometilo" significa un metilo en el que de uno a tres radical(es) hidrógeno se ha(n) sustituido con un grupo halo. Grupos haloalquilo representativos incluyen trifluorometilo, bromometilo, 1,2-dicloroetilo, 4-yodobutilo, 2-fluoropentilo, y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico con 3-8 miembros o bicíclico con 7-14 miembros que tiene al menos un anillo saturado, o a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico con 3-8 miembros o bicíclico con 7-14 miembros, que tiene al menos un anillo no aromático, en donde el anillo no aromático tiene algún grado de insaturación. Los grupos cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo de un grupo cicloalquilo pueden sustituirse con un sustituyente. Los ejemplos representativos del grupo cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo, dihidronaftalenilo, benzociclopropilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctadienilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptatrienilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, ciclooctatetraenilo, ciclononenilo, ciclononadienilo, ciclodecenilo, ciclodecadienilo y similares.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los grupos arilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de cada anillo de un grupo arilo pueden sustituirse con un sustituyente. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fluorenilo, indenilo, azuleno, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término “aralquilo” significa un grupo arilo que se une a otro grupo mediante un grupo alquileo ( $C_1-C_6$ ). Los grupos aralquilo pueden estar sustituidos, o bien en la porción de arilo del grupo aralquilo o bien en la porción de alquileo del grupo aralquilo, con uno o más sustituyentes. Los grupos aralquilo representativos incluyen bencilo, 2-fenil-etilo, naft-3-il-metilo y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquileo” se refiere a un grupo alquilo que tiene dos puntos de unión. El término “alquileo ( $C_1-C_6$ )” se refiere a un grupo alquileo que tiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de grupos alquileo incluyen metileno ( $-CH_2-$ ), etileno ( $-CH_2CH_2-$ ), n-propileno ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), isopropileno ( $-CH_2CH(CH_3)-$ ), y similares.

El término “arilalcoxi” se refiere a un alcoxi sustituido con arilo.

El término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillo monocíclico con 5-8 miembros, bicíclico con 8-12 miembros, o tricíclico con 11-14 miembros, que tiene 1-4 heteroátomos de anillo si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionados dichos heteroátomos de entre O, N o S, y el resto de los átomos de anillo es carbono (con átomos de hidrógeno apropiados a menos que se indique de otra manera), en donde al menos un anillo en el sistema de anillos es aromático. Los grupos heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo de un grupo heteroarilo pueden sustituirse con un sustituyente. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, 1-oxo-piridilo, furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzo[1,4]dioxinilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolil tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, indolizínilo, imidazopiridilo, tetrazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, tetrahidroindolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolo[2,3]pirimidinilo, pirazolo[3,4]pirimidinilo, y benzo(b)tienilo, 3H-tiazolo[2,3-c][1,2,4]tiadiazolilo, imidazo[1,2-d]-1,2,4-tiadiazolilo, imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazolilo, 1H,2H-furo[3,4-d]-1,2,3-tiadiazolilo, 1H-pirazolo[5,1-c]-1,2,4-triazolilo, pirrolo[3,4-d]-1,2,3-triazolilo, ciclopentatriazolilo, 3H-pirrolo[3,4-c]isoxazolilo, 1H,3H-pirrolo[1,2-c]oxazolilo, pirrolo[2,1b]oxazolilo, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroaralquilo” o “heteroarilalquilo” significa un grupo heteroarilo que se une a otro grupo con un alquileo ( $C_1-C_6$ ). Los grupos heteroaralquilo pueden sustituirse opcionalmente, ya sea en la porción de heteroarilo del grupo heteroaralquilo o en la porción de alquileo del grupo heteroaralquilo, con uno o más sustituyentes. Los grupos heteroaralquilo representativos incluyen 2-(piridin-4-il)-propilo, 2-(tien-3-il)-etilo, imidazol-4-il-metilo y similares.

El término “heterocicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo no aromático, monocíclico con 3-8 miembros, bicíclico con 7-12 miembros, o tricíclico con 10-14 miembros, que comprende 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionados dichos heteroátomos de entre O, N, S, B, P y Si, preferiblemente de entre O, N, y S, en donde el sistema de anillo no aromático está completamente saturado. El término “heterocicloalquilo” también se refiere a un sistema de anillo no aromático, monocíclico con 5-8 miembros, bicíclico con 7-12 miembros, o tricíclico con 10-14 miembros, que comprende 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionados dichos heteroátomos de entre O, N, S, B, P y Si, en donde el sistema de anillo no aromático tiene algún grado de insaturación. Los sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos pueden ser sistemas de anillo condensados o sistemas de anillo espiro. Los grupos heterocicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3, o 4 átomos de cada anillo del grupo de heterocicloalquilo pueden sustituirse con un sustituyente. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 4-piperidonilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotiopiranil sulfona, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, tiomorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiireno, tiirenilo, tiadiazirinilo, dioxazolilo, 1,3-oxatiolilo, 1,3-dioxolilo, 1,3-ditiolilo, oxatiazinilo, dioxazinilo, ditiazinilo, oxadiazinilo, tiadiazinilo, oxazinilo, tiazinilo, 1,4-oxatiína, 1,4-dioxina, 1,4-ditiína, 1H-piranilo, oxatiepinilo, 5H-1,4-dioxepinilo, 5H-1,4-ditiepinilo, 6H-isoxazolo[2,3-d]1,2,4-oxadiazolilo, 7aH-oxazolo[3,2-d]1,2,4-oxadiazolilo, y similares.

El término “alquilamino” se refiere a un sustituyente amino el cual se sustituye adicionalmente con uno o dos grupos alquilo. El término “aminoalquilo” se refiere a un sustituyente alquilo el cual se sustituye además con uno o más grupos amino.

El término “cantidad efectiva” se usa por la totalidad de la memoria descriptiva para describir concentraciones o cantidades de compuestos de acuerdo con la presente invención las cuales se pueden usar para producir un cambio favorable en la enfermedad o la afección tratada, ya sea el cambio sea una remisión, una disminución en el crecimiento o tamaño del cáncer, tumor u otro crecimiento, un resultado fisiológico favorable que incluye la limpieza de la piel o tejido, o similar, dependiendo de la enfermedad o la afección tratada.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “prevenir”, “que previene”, “prevención”, y similares se refieren a reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno o afección en un sujeto, el cual no tiene aunque está en riesgo de o es susceptible de desarrollar un trastorno o afección.

El término "sujeto" se usa por la totalidad de la memoria descriptiva para describir un animal, preferiblemente un humano, al cual se proporciona un tratamiento, incluyendo un tratamiento profiláctico, con los compuestos de acuerdo con la presente invención. Para el tratamiento de esas infecciones, afecciones o patologías que son específicas para un animal específico tal como un paciente humano, el término paciente se refiere a ese animal específico. En la mayoría de los casos, el término paciente se refiere a un paciente humano.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "que trata", "tratamiento", y similares se refieren a reducir o mejorar un trastorno y/o síntomas asociados con el mismo. Se apreciará que, aunque no es obvio, tratar un trastorno o afección no requiere que el trastorno, la afección o los síntomas asociados con el mismo se eliminen completamente.

El término "IC<sub>50</sub>" es la concentración de un compuesto que da como resultado una inhibición del 50 % de la actividad de un péptido, proteína, enzima o proceso biológico.

El "Receptáculo de Unión del miristoílo" es una región de Bcr-abl en la cual una porción de miristoílo se puede unir cuando la proteína BCR-abl está en una conformación apropiada para la unión del miristoílo. Los receptáculos de unión del miristoílo se describen, por ejemplo, en Hantschel *et al.*, "A Myristoyl/Fosfotyrosine Switch Regulates c-Abl Cell (2003), Vol. 112, 845 - 857 y Bhushan *et al.*, "Structural Basis for the Autoinhibition of c-Abl Tyrosine Kinase" Cell (2003), Vol. 112, 859 - 871.

La proteína de fusión Bcr-Abl es un resultado de una transposición recíproca que fusiona el proto-oncogén Abl con el gen Bcr. La Bcr-abl entonces es capaz de transformar las células B a través del incremento de la actividad mitógena. Este incremento da como resultado una reducción de la sensibilidad a la apoptosis, así como la alteración de la adhesión y el direccionamiento de las células progenitoras de la CML. La presente invención proporciona compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la cinasa, particularmente enfermedades relacionadas con PDGF-R c-Kit y cinasa Bcr-abl.

Tal como se usa en el presente documento el término "sustituyente" o "sustituido" significa que un radical de hidrógeno o un compuesto o grupo (tal como, por ejemplo, grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo) se sustituye o se sustituye opcionalmente con cualquier grupo deseado que no afecte de manera sustancialmente adversa a la estabilidad del compuesto. En una realización, los sustituyentes deseados son los que no afectan adversamente a la actividad de un compuesto. El término "sustituido" se refiere a uno o más sustituyentes (los cuales pueden ser iguales o diferentes), cada uno reemplazando a un átomo de hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no están limitados a, halógeno (F, Cl, Br, o I), hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, dialquilamino, diarilamino, alquilarilamino, ciano, nitro, mercapto, tio, imino, formilo, carbamido, carbamilo, carboxilo, tioureido, tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, alquilo, alquenilo, alcoxi, mercaptoalcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, en donde alquilo, alquenilo, alquiloxi, alcoxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, son heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, nitro, oxo (=O), tioxo (=S), imino (=NR), C(=N-NR<sup>k</sup>)R<sup>k</sup> o C(=N-OR<sup>k</sup>)R<sup>k</sup>.

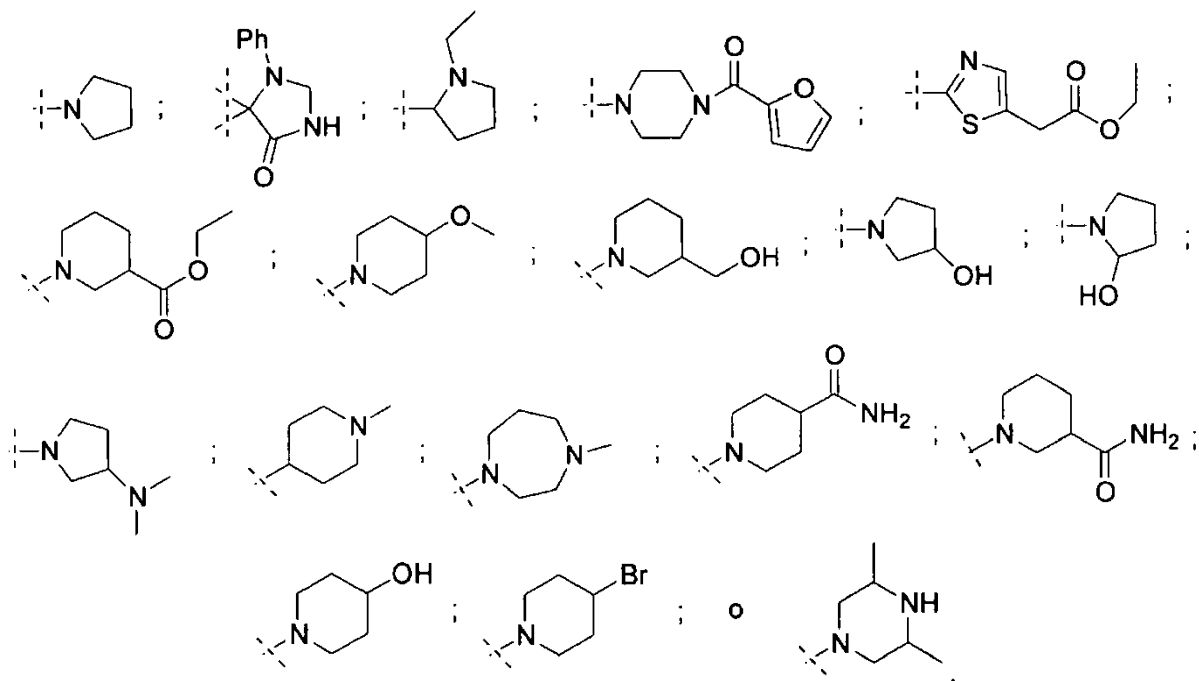
En otras realizaciones, los sustituyentes en cualquier grupo (tal como, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo) pueden ser cualquier átomo de ese grupo, en donde cualquier grupo que se puede sustituir (tal como, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo) se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes (los cuales pueden ser iguales o diferentes), cada uno reemplazando a un átomo de hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero no están limitados a, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, alcoxi ariloxi, hidroxilo, hidroxilalquilo, oxo (es decir, carbonilo), carboxilo, formilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, ariloxycarbonilo, heteroariloxi, heteroariloxycarbonilo, tio, mercapto, mercaptoalquilo, arilsulfonilo, amino, aminoalquilo, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo o alcoxycarbonilamino; alquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarbonilo, o arilo sustituido con arilamino; arilalquilamino, aralquilaminocarbonilo, amido, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, imino, carbamido, carbamilo, tioureido, tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquilo, sulfonilarilo o mercaptoalcoxi.

Los sustituyentes adecuados adicionales para un alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo incluyen, sin limitación halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>15</sup>, SR<sup>15</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, perfluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, 1,2-metilenodioxi, (=O), (=S), (=NR<sup>15</sup>), C(O)OR<sup>15</sup>, C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, OC(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>C(O)H, C(O)R<sup>17</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>17</sup>, Si(R<sup>15</sup>)<sub>3</sub>, OSi(R<sup>15</sup>)<sub>3</sub>, Si(OH)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, B(OH)<sub>2</sub>, P(O)(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, S(O)R<sup>17</sup> o S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>. Cada R<sup>15</sup> es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo. Cada R<sup>16</sup> es, de forma independiente, hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo. Cada R<sup>17</sup> es, de forma independiente, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo. Cada cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterocicloalquilo,



heteroarilo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en cada R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOH, C(O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

- 5 En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención puede sustituirse opcionalmente con (i) alquilo, haloalquilo, arilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi hidroalquilo, amino, mono-alquil amina, di-alquil amina, ciano, CONH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o (ii) heterocíclico o heteroarilo, seleccionado de entre lo siguiente: morfolina,



- 15 En ciertas realizaciones, un arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo puede seleccionarse de los siguientes: un fenilo opcionalmente sustituido, un naftilo opcionalmente sustituido, un antraceno opcionalmente sustituido, un fluorenilo opcionalmente sustituido, un indenilo opcionalmente sustituido, un azuleno opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, un 1-oxo-piridilo opcionalmente sustituido, un furanilo opcionalmente sustituido, un benzo[1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido, un benzo[1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, un tienilo  
 20 opcionalmente sustituido, un pirrolilo opcionalmente sustituido, un oxazolilo opcionalmente sustituido, un imidazolilo opcionalmente sustituido, un tiazolilo opcionalmente sustituido, un isoxazolilo opcionalmente sustituido, un quinolinilo opcionalmente sustituido, un pirazolilo opcionalmente sustituido, un isotiazolilo opcionalmente sustituido, un piridazinilo opcionalmente sustituido, un pirimidinilo opcionalmente sustituido, un pirazinilo opcionalmente sustituido, un triazinilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido, un tiadiazolilo opcionalmente sustituido, un isoquinolinilo opcionalmente sustituido, un indazolilo opcionalmente sustituido, un benzoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzofurilo opcionalmente sustituido, un indoliznilo opcionalmente sustituido, un imidazopiridilo  
 25 opcionalmente sustituido, un tetrazolilo opcionalmente sustituido, un bencimidazolilo opcionalmente sustituido, un benzotiazolilo opcionalmente sustituido, un benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, un benzoxadiazolilo opcionalmente sustituido, un indolilo opcionalmente sustituido, un tetrahidroindolilo opcionalmente sustituido, un azaindolilo opcionalmente sustituido, un indazolilo opcionalmente sustituido, un imidazopiridilo opcionalmente sustituido, un quinazolinilo opcionalmente sustituido, un purinilo opcionalmente sustituido, un pirrolo[2,3]pirimidinilo  
 30 opcionalmente sustituido, un pirazolo[3,4]pirimidinilo opcionalmente sustituido, o un benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido.

- 35 En ciertas realizaciones, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido puede seleccionarse de los siguientes: un piperidinilo opcionalmente sustituido, un piperazinilo opcionalmente sustituido, un 2-oxopiperazinilo opcionalmente sustituido, un 2-oxopiperidinilo opcionalmente sustituido, un 2-oxopirrolidinilo opcionalmente sustituido, un 4-piperidonilo opcionalmente sustituido, un tetrahidropirranilo opcionalmente sustituido, un oxazolidinilo opcionalmente sustituido, un 2-oxo-oxazolidinilo opcionalmente sustituido, un tetrahidrotiopianilo opcionalmente sustituido, una tetrahidrotiopianilo sulfona opcionalmente sustituida, un morfolinilo opcionalmente sustituido, un tiomorfolinilo  
 40 opcionalmente sustituido, un sulfóxido de tiomorfolinilo opcionalmente sustituido, una tiomorfolinilo sulfona opcionalmente sustituida, un 1,3-dioxolano opcionalmente sustituido, tetrahidrofuranilo, o un tetrahidrotienilo opcionalmente sustituido.

La recitación de un listado de grupos químicos en cualquier definición de una variable en el presente documento incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de grupos listados.

45

Los compuestos de la presente invención incluyen los propios compuestos, así como sus sales, solvato, clatrato, hidrato o polimorfo, si es aplicable.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable", es una sal formada de, por ejemplo, un ácido y un grupo básico de un compuesto de cualquiera de las fórmulas dadas a conocer en el presente documento. Las sales ilustrativas incluyen, pero no están limitadas, a sales de sulfato, de citrato, de acetato, de oxalato, de cloro, de bromo, de yodo, de nitrato, de bisulfato, de fosfato, de fosfato ácido, de isonicotinato, de lactato, de salicilato, de ácido citrato, de tartrato, de oleato, de tanato, de pantotenato, de bitartrato, de ascorbato, de succinato, de maleato, de besilato, de gentisinato, de fumarato, de gluconato, de glucaronato, de sacarato, de formiato, de benzoato, de glutamato, de metanosulfonato, de etanosulfonato, de bencenosulfonato, de *p*-toluenosulfonato y de pamoato (es decir, de 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). El término "sal farmacéuticamente aceptable" también se refiere a una sal preparada de un compuesto de cualquiera de las fórmulas dadas a conocer en el presente documento que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico, y una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio, y litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tal como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y zinc; amoniaco, y aminas orgánicas, tales como mono-, di-, o trialquilaminas no sustituidas o hidroxisustituidas; diciclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-aminas de alquilo inferior), tales como mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N,di-alquilo inferior-N-(hidroxialquilo inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina, o tri-(2-hidroxi-etil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares. El término "sal farmacéuticamente aceptable" también se refiere a una sal preparada de un compuesto de cualquiera de las fórmulas dadas a conocer que tiene un grupo funcional básico, tal como un grupo funcional de amino, y un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Los ácidos adecuados incluyen sulfato de hidrógeno, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido clorhídrico (HCl), bromuro de hidrógeno (HBr), yoduro de hidrógeno (HI), ácido nítrico, bisulfuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucarónico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido *p*-toluenosulfónico.

Tal como se usa en el presente documento, el término "polimorfo" significa formas cristalinas sólidas de un compuesto de la presente invención o complejo del mismo. Los diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden exhibir diferentes propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas. Las diferentes propiedades físicas incluyen, pero no están limitadas a estabilidad (por ejemplo, al calor o a la luz), compresibilidad y densidad (importantes en la formulación y fabricación del producto), y relaciones de disolución (las cuales pueden afectar a la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden dar como resultado cambios en la reactividad química (por ejemplo, oxidación diferencial, de tal manera que una forma de dosificación se decolore más rápidamente cuando comprende un polimorfo que cuando comprende otro polimorfo) o características mecánicas (por ejemplo, desmoronamiento de comprimidos en almacenamiento cuando un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en un polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (por ejemplo, los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles de romperse a humedad elevada). Las diferentes propiedades físicas de los polimorfos pueden afectar a su procesamiento. Por ejemplo, podría ser más probable que un polimorfo forme solvatos o podría ser más difícil que las impurezas se retiren del mismo por filtración o por lavado que de otro debido a, por ejemplo, la distribución de tamaños o forma de las partículas del mismo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "hidrato" significa un compuesto de la presente invención o una sal del mismo, el cual incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

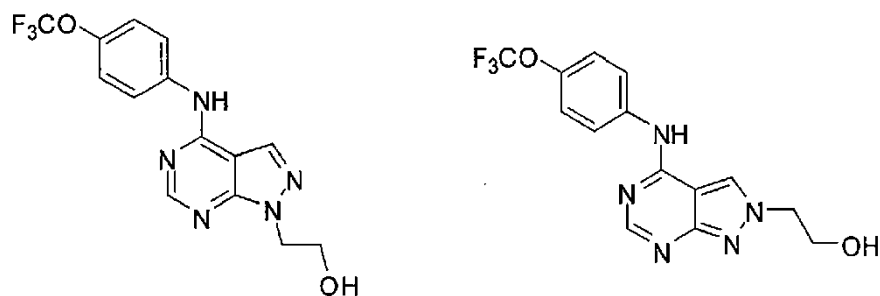
Tal como se usa en el presente documento, el término "clatrato" significa un compuesto de la presente invención o una sal del mismo en la forma de una red de cristal que contiene espacios (por ejemplo, canales) que tienen una molécula huésped (por ejemplo, un disolvente o agua) atrapada dentro.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más enlaces dobles o uno o más centros asimétricos. Tales compuestos pueden estar presentes como racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales, mezclas diastereoméricas, y formas *cis*- o *trans*- o *E*- o *Z*-isoméricas dobles. Todas las formas isoméricas de estos compuestos se incluyen de forma expresa en la presente invención. Los compuestos de la presente invención también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, la invención incluye de forma expresa todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, la alquilación de un sistema de anillos puede dar como resultado la alquilación en múltiples sitios, la invención incluye de forma expresa la totalidad de tales productos de reacción). La totalidad de tales formas isoméricas de tales compuestos se incluye de forma expresa en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen de forma expresa en la presente invención.

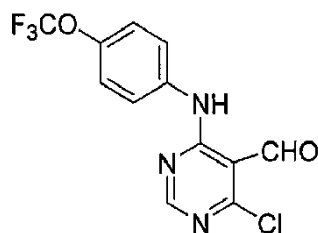
## Ejemplos

La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, que no deberán interpretarse en modo alguno como adicionalmente limitativos. Los compuestos de la invención se sintetizaron de acuerdo con los ejemplos proporcionados en el presente documento y de acuerdo con los esquemas de reacción proporcionados en lo que antecede.

Ejemplo de referencia 1: Preparación de 2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etanol y 2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)etanol



Etapa 1: 4-Cloro-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidina-5-carbaldehído:



A una solución de 4,6-Dicloro-pirimidina-5-carbaldehído (3,06 g, 17,5 mmol) en THF (15 ml) se añadió 4-trifluorometoxianilina (3,09 g, 17,45 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h y se añadió acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó de la salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para producir el compuesto del título en bruto en forma de unos sólidos de color amarillo. El compuesto se purificó a continuación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como cristales de color amarillo. (2,9 g, 55 %). MS *m/z* 318,2 (M + 1).

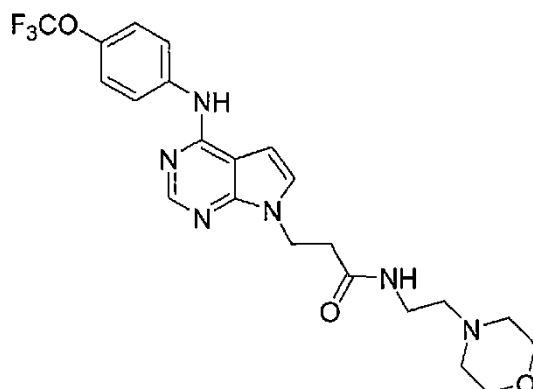
Etapa 2: 2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etanol y 2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)etanol:

A una solución de 4-cloro-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidina-5-carbaldehído (50 g, 0,15 mmol) en *sec*-BuOH se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 mg, 0,26 mmol) e hidrazina (20 mg, 0,18 mmol). La reacción se agitó a una temperatura de 60 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se repartió en 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo, se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se combinó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice mediante el uso de hexano : acetato de etilo como eluyente dando como resultado 2-(4-(4-(trifluorometoxi) fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etanol y 2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)etanol en la relación de 4 : 1 en forma de unos sólidos de color amarillo.

2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etanol (20 mg): RMN de <sup>1</sup>H 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,30 (s, 1H), 8,45 {s, 1H (6-Ar-H)}, 8,32 {s, 1H (3-Ar-H)}, 7,98 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 4,40 (t, 2H, J = 3,0 Hz), 3,83 (t, 2H, J = 3,0 Hz); MS *m/z* 340,2 (M + 1).

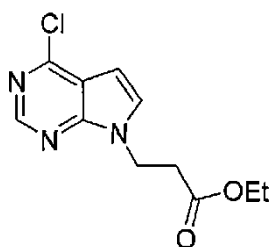
2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)etanol (5 mg): RMN de <sup>1</sup>H 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,75 (s, 1H), 8,68 {s, 1H (3-Ar-H)}, 8,57 {s, 1H (6-Ar-H)}, 7,97 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 4,41 (t, 2H, J = 3,0 Hz), 3,85 (t, 2H, J = 3,0 Hz); MS *m/z* 340,2 (M + 1).

Ejemplo de referencia 2: N-(2-Morfolin-4-il-etil)-3-[4-(4-trifluorometoxifenilamino)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-propionamida



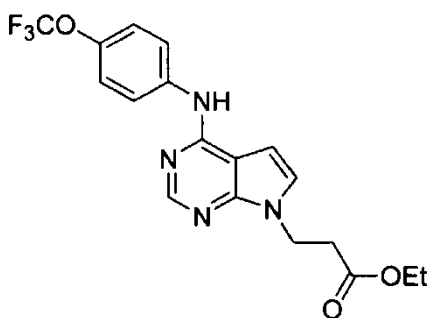
5

Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-(4-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-propiónico:



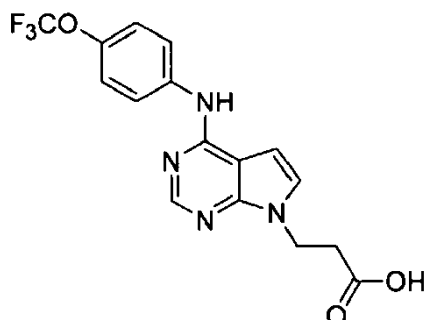
10 A una solución de 4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 g, 6,53 mmol) en DMF (30 ml), enfriada a 0 °C, se añadió lentamente NaH (1,8 g, 9,14 mmol). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió la 4-(2-cloro-etil)-morfolina (1,28 g, 7,18 mmol). La mezcla de reacción estuvo en agitación durante 16 h a 40 °C. La mezcla se llevó a temperatura ambiente y se inactivó a continuación con una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturada y se extrajo con 150 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con hexanos) para dar el compuesto del título (1,2 g, 72 %). RMN de <sup>1</sup>H 600 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,01 (s, 1H), 6,26 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 5,91 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 4,24 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 4,12 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 2,73 (d, 2H, J = 5 Hz), 1,21 (d, 3H, J = 4 Hz); MS *m/z* 254,2 (M + 1).

20 Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-[4-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-propiónico:



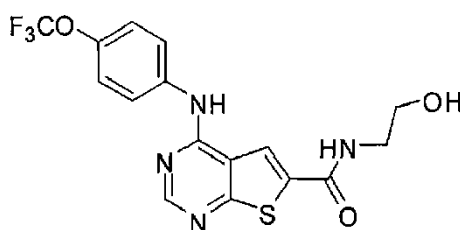
25 A una solución de éster etílico del ácido 3-(4-Cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-propiónico (100 mg, 0,37 mmol) en *sec*-BuOH (3 ml) se añadió 4-trifluorometoxianilina (73 mg, 0,41 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón como sal de TFA (114 mg, 60 %). MS *m/z* 408,1 (M + 1).

Etapa 3: ácido 3-[4-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-propiónico:



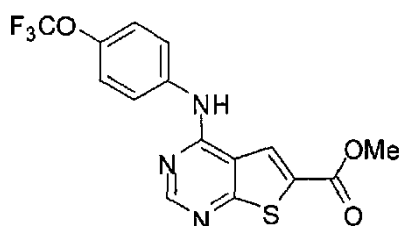
- 5 A una solución de éster etílico del ácido 3-[4-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-propiónico (100 mg, 0,24 mmol) en 5 ml de THF : H<sub>2</sub>O (3 : 1) se añadió CsCO<sub>3</sub> (78 mg, 0,40 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se neutralizó con ácido acético. El sólido se filtró y se secó para producir el compuesto del título como un sólido de color marrón (67 mg, 77 %). MS *m/z* 367,1 (M + 1).
- 10 Etapa 4: N-(2-Morfolin-4-il-etil)-3-[4-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-propionamida: ácido 3-[4-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-propiónico (25 mg, 0,068 mmol) se mezcló con DIEA (0,030 ml, 0,172 mmol) y HATU (28,5 mg, 0,071 mmol) en 2 ml de DMF a temperatura ambiente. Se añadió 2-morfolin-4-il-etilamina (9,7 ul, 0,074 mmol) a la mezcla de reacción 0,5 horas más tarde. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como sal de TFA. MS *m/z* 479,2 (M + 1).
- 15

Ejemplo de referencia 3: Preparación de N-(2-hidroxi-etil)-4-(4-(trifluorometoxi) fenilamino)tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida



20

Etapa 1: 4-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo:

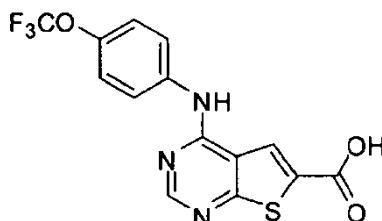


25

Se añadió 4-cloro-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidina-5-carbaldehído (500 g, 1,5 mmol) en DMF (2 ml) a una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (620 mg, 4,5 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, se añadió lentamente tioglucolato de metilo (210 mg, 1,9 mmol) a la mezcla de reacción. Después, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua enfriada con hielo. El residuo que apareció se filtró, se lavó y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (400 g, 72 % de rendimiento). MS *m/z* 370,2 (M + 1).

30

Etapa 2: ácido 4-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico:



5 Una mezcla de 4-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (152 mg, 0,43 mmol), LiOH (25,5 mg, 1,07 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La acidificación con ácido acético dio como resultado un sólido de color marrón que se recogió por filtración. A continuación, este se secó al vacío y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (115 mg, 75 % de rendimiento). MS *m/z* 356,1 (M + 1)

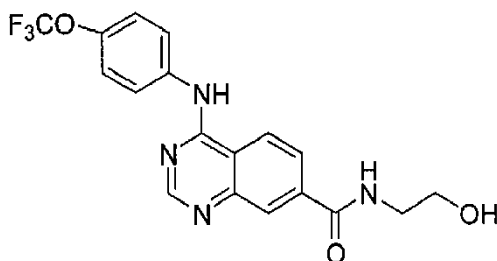
10

Etapa 3: N-(2-hidroxietil)-4-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida:

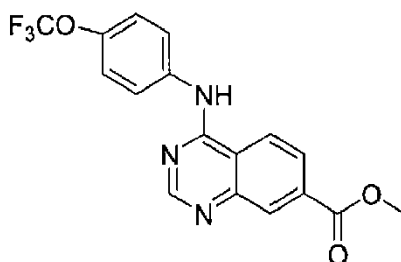
15 Ácido 4-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (30 mg, 0,08 mmol) se mezcló con DIEA (30 µl, 0,172 mmol) y HATU (39 mg, 0,1 mmol) en 2 ml de DMF a temperatura ambiente. Se añadió 2-aminoetanol (6,1 mg, 0,1 mmol) a la mezcla de reacción 0,5 horas más tarde. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como sal de TFA (25 mg, 61 % de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,10 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,21 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,85 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,34 (s, 1H), 3,02 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 2,65 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz). MS *m/z* 399,12 (M + 1).

20

Ejemplo de referencia 4: 4-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-N-(2-hidroxietil)quinazolina-7-carboxamida

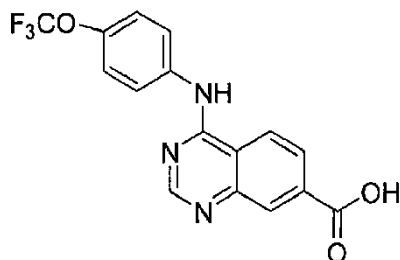


25 Etapa 1: 4-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)quinazolina-7-carboxilato de metilo:



30 A una solución de 4-cloroquinazolina-7-carboxilato de metil (610 mg, 2,75 mmol) en *sec*-BuOH (5 ml) se añadió 4-trifluorometoxianilina (535,5 mg, 3,02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 2 h. El disolvente se evaporó y el compuesto se cristalizó en una mezcla de CHCl<sub>3</sub> y Et<sub>2</sub>O (3 : 1). Los cristales de color blanco se recogieron por filtración y se lavaron con Et<sub>2</sub>O. (890 mg, 91 % de rendimiento). MS *m/z* 364,10 (M + 1).

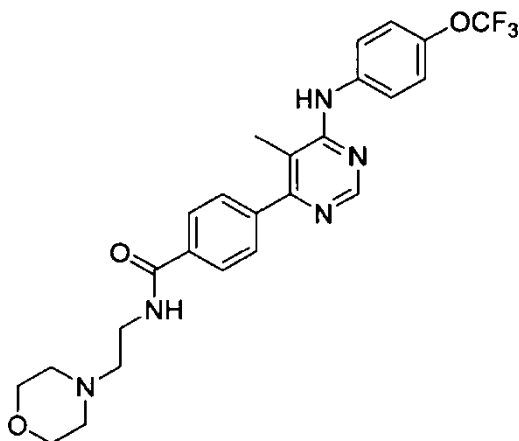
Etapa 2: ácido 4-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)quinazolina-7-carboxílico:



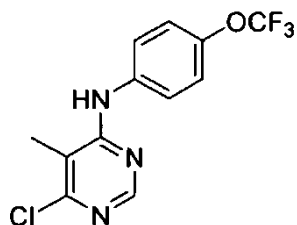
5 Una mezcla de 4-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)quinazolina-7-carboxilato de metilo (156 mg, 0,43 mmol), LiOH (25,5 mg, 1,07 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La acidificación con ácido acético dio como resultado un sólido de color marrón que se recogió por filtración. A continuación, este se secó al vacío y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (120 mg, 80 % de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H  
10 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,25 (s, 1 H), 10,12 (s, 1H), 8,68 (s, 1 H), 8,65 (*d*, 1H, *J* = 1,6 Hz), 8,20 - 8,11 (*m*, 2H), 8,02 (*d*, 2 H, *J* = 8,8 Hz), 7,42 (*d*, 2H, *J* = 8,8 Hz. MS *m/z* 350,1 (M + 1).

Etapa 3: 4-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-N-(2-hidroxiethyl)quinazolina-7-carboxamida: ácido 4-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)quinazolina-7-carboxílico (30 mg, 0,09 mmol) se mezcló con DIEA (30 ul, 0,172 mmol) y HATU (39 mg, 0,1 mmol) en 2 ml de DMF a temperatura ambiente. Se añadió 2-aminoetanol (6,1 mg, 0,1 mmol) a la mezcla de reacción 0,5 horas más tarde. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como sal de TFA (29 mg, 82 % de rendimiento). MS *m/z* 393,04 (M + 1).

20 Ejemplo 5: Preparación de 4-(6-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-N-(2-morfolinoetil) benzamida

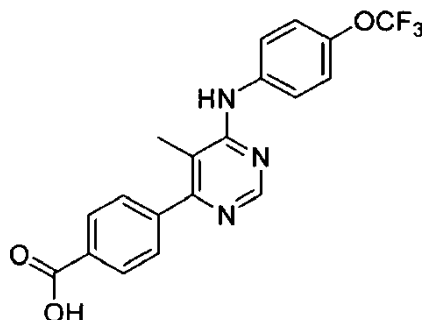


Etapa 1: 6-cloro-5-metil-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-amina:



25 4,6-Dicloro-5-metilpirimidina (534,6 mg, 3,3 mmol) y 4-trifluorometoxi anilina (661 mg, 3,6 mmol) se disolvieron en EtOH y se añadió DIEA (625 ul, 3,6 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Esta se enfrió a continuación, se concentró y se trató con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Acetato de etilo/hexano). 800 mg (84 % de rendimiento), MS  
30 *m/z* 304,14 (M + 1).

Etapa 2: ácido 4-(6-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)benzoico:

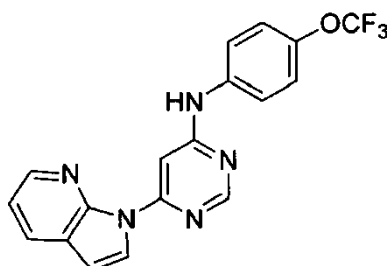


5 Producto intermedio de cloropirimidina (521 mg, 1,72 mmol), ácido 4-carboxifenilborónico (287 mg, 1,72 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (100 mg, 0,85 mmol) y carbonato de sodio (730 mg, 6,9 mmol) se disolvieron en acetonitrilo : agua (v/v 1 : 1, 10 ml). El matraz se agitó a 95 °C durante 5 h. Los residuos insolubles se retiraron mediante la filtración de la solución de reacción caliente. Una solución de HCl ac. (6 N) se añadió hasta ~ pH < 5. El sólido se recogió por filtración y se aclaró con agua y se usó sin purificación adicional (500 mg, 74 % de rendimiento). MS *m/z* 390,20 (M + 1).

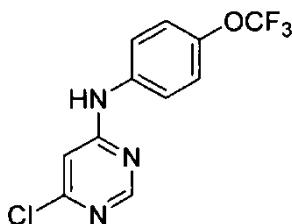
Etapa 3: 4-(6-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-N-(2-morfolinoetil)benzamida:

15 21 mg (0,55 mmol) de 2,2-aminoetanol (4,3 mg, 0,066 mmol) y DIEA (37 ul, 0,21 mmol) se disolvieron en DMF (1,5 ml) y se agitaron durante 5 min. Se añadieron 26,5 mg (0,07 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante otras 6 a temperatura ambiente. El producto deseado se purificó por HPLC accionada por masa para dar 22 mg (75 % de rendimiento) como sal de TFA. MS *m/z* 502,23 (M + 1).

20 Ejemplo 6: Preparación de 6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-amina



Etapa 1: 6-cloro-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-amina:

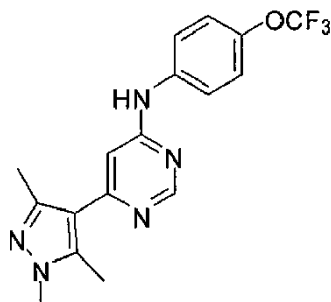


25 4,6-Dicloropirimidina (250 mg, 3,3 mmol) y 4-trifluorometoxi anilina (330,5 mg, 1,8 mmol) se disolvieron en EtOH y se añadió DIEA (312,5 ul, 1,8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Esta se enfrió a continuación, se concentró y se trató con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Acetato de etilo/hexano). 400 mg (84 % de rendimiento). MS *m/z* 290,04 (M + 1).

35 Etapa 2: 6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-amina: A una solución de compuesto 7-azaindol (18 mg, 0,15 mmol) en sec-BuOH (5 ml) se añadió DIEA (0,20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a TA. Se añadió a continuación 6-cloro-n-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-amina (29 mg, 0,1 mmol) y la temperatura se elevó hasta 90 °C y se dejó agitar durante otras 16 h. El disolvente se retiró y el compuesto del título se purificó por HPLC preparativa (15 mg, 40 % de rendimiento). MS *m/z* 372,10 (M + 1).

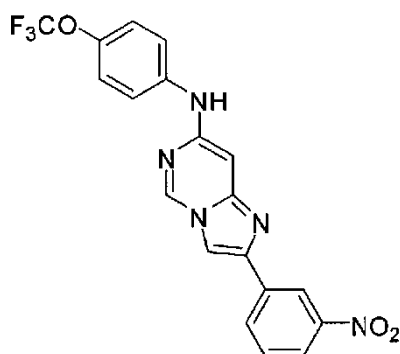


Ejemplo 7: Preparación de N-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina



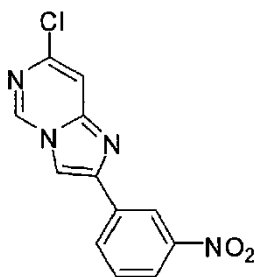
- 5 Producto intermedio de 6-cloro-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-amina (5,2 mg, 0,17 mmol), 1,3,5-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (40 mg, 0,17 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mg, 0,085 mmol) y carbonato de sodio (73 mg, 0,69 mmol) se disolvieron en acetonitrilo : agua (v/v 1 : 1, 10 ml). El matraz se agitó a 95 °C durante 5 h. El disolvente se retiró y se sometió directamente a HPLC preparativa para dar 65 mg (80 % de rendimiento) del compuesto del título como sal de TFA. RMN de <sup>1</sup>H 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,32 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 7,84 (d, 2H, *J* = 9,2 Hz), 7,45 (d, 2H, *J* = 9,2 Hz), 3,84 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). MS *m/z* 364,11 (M + 1).

Ejemplo de referencia 8: Preparación de 2-(3-nitrofenil)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-7-amina



15

Etapas 1: 7-cloro-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidina



20

- 6-Cloropirimidin-4-amina (50 mg, 0,39 mmol) y 2-bromo-1-(3-nitrofenil)etanon (94 mg, 0,39 mmol) se disolvieron en 2 ml de DMSO y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de agua y esta se extrajo a continuación con acetato de etilo. El filtrado se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. El compuesto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice mediante el uso de hexano/acetato de etilo (3 : 1) como eluyente (60 mg, 56 % de rendimiento). MS *m/z* 275,00 (M + 1).

25

Etapas 2: 2-(3-Nitrofenil)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-7-amina

- 7-cloro-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidina (30 mg, 0,11 mmol) y (58 mg, 0,32 mmol) se calentaron a 120 °C durante 1 h. El residuo se disolvió en DMSO y se sometió directamente a HPLC preparativa para producir 8 mg (13 % de rendimiento) del compuesto del título como sal de TFA. RMN de <sup>1</sup>H 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,42 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,01 - 7,99 (*m*, 3H), 7,92 (*d*, 2H, *J* = 9,2 Hz), 7,53 (*d*, 2H, *J* = 9,2 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,22 (s, 1H). MS *m/z* 416,12 (M + 1).

30

## Ejemplo 9: Datos Biológicos

## Cultivo celular

5 La línea de células pro-B de roedor dependiente de la interleucina-3 (IL-3), Ba/F3, y línea celular del precursor  
mieloide de roedor, 32D, se mantuvieron en un medio de RPMI-1640 suplementado con L-Glutamina, 10 % de FBS  
y 10 U/ml de IL-3 de roedor recombinante (Roche). La línea de células megacarioblásticas humanas Mo7e se cultivó  
en un medio de RPMI-1640 suplementado con L-Glutamina, 20 % de FBS y 5 ng/ml de factor de estimulación celular  
de macrófagos-granulocitos humanos recombinantes (GM-CSF) (R&D Systems) o 200 ng/ml del factor de células  
10 madre (SCF) (Biosource).

La Bcr-abl de tipo natural que expresa las células 32D (32D.p210) y Ba/F3 (Ba/F3.p210), y las líneas celulares que  
expresan la Bcr-abl mutante Ba/F3.p210<sup>G250E</sup>, Ba/F3.p210<sup>E255V</sup>, Ba/F3.p210<sup>T315I</sup>, Ba/F3.p210<sup>F317L</sup> y Ba/F3.p210<sup>M351T</sup>,  
así como las células Ba/F3 transformadas con la cinasa Flt-3-ITD. Ensayos adicionales incluyen células de Ba/F3  
15 que expresan las células de TEL-PDGFRβ, TEL-JAK1, NPM-ALK, TEL-cKit, Tel-Bmx, Tel-FGR3, Tel-Lck y  
Ba/F3.TPR-met de las proteínas cinasas de fusión. Todas las líneas celulares anteriores se mantuvieron en un  
medio de RPMI-1640 con L-Glutamina, 10 % de FBS y 1 mg/ml de geneticin (Gibco).

Las líneas de células de leucemia humana K562 (Bcr-abl p210 que expresa la leucemia mielógena crónica), HL-60  
20 (leucemia promielocítica aguda), SUP/B15 (Bcr-abl p190 que expresa la leucemia linfoblástica aguda) y Jurkat  
(leucemia de células T aguda) se adquirieron de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) y se cultivaron  
siguiendo las recomendaciones de la ATCC.

## Ensayos de proliferación

25 Se colocaron células (0,3 - 0,6 x 10<sup>6</sup>/ml) por duplicado o triplicado en placas de 96 pocillos que contenían  
concentraciones en aumento del fármaco (0,005 - 10 μM). Después de la incubación a 37 °C en un 5 % de CO<sub>2</sub>  
durante 48 h, el efecto de los compuestos sobre la viabilidad celular se determinó mediante un método de reducción  
de tinte colorimétrico MTT (Promega). La inhibición de la proliferación celular se calculó como un porcentaje del  
30 crecimiento de las células tratadas con DMSO, y los valores de IC<sub>50</sub> se determinaron con Microsoft Excel XLfit3.

Se llevó a cabo un tratamiento simultáneo de las células de Ba/F3.p210 con imatinib y GNF-2 para evaluar el efecto  
sinérgico o aditivo de las combinaciones de fármacos en la proliferación celular. Las células tratadas con  
concentraciones en aumento de cada compuesto solo o en combinación, se incubaron a 37 °C en un 5 % de CO<sub>2</sub>  
35 durante 48 h, y la viabilidad celular se determinó mediante el ensayo con MTT. El efecto aditivo, sinérgico o  
antagonista *in vitro*, se determinó calculando el índice de combinación (CI) de dos experimentos independientes  
usando el Software CalcuSyn.

## Análisis del ciclo celular

40 Unas células cultivadas durante 24 o 48 horas en un medio que contenía diferentes concentraciones del compuesto,  
se recolectaron mediante centrifugación (10 min, 40 °C), se lavaron dos veces con PBS y se fijaron en un 70 % de  
etanol a -20 °C. Después de la fijación, el etanol se retiró mediante centrifugación (10 min, 4 °C), y las células se re-  
suspendieron en PBS que contenía 1 mM de EDTA y 100 μg/ml de RNAsa A (Sigma) e incubaron 30 min a 37 °C.  
45 Las células se tiñeron con yoduro de propidio (10 μg/ml) y el contenido de ADN se determinó mediante citometría de  
flujo (FACScan, Becton Dickinson).

## Análisis de la fosfotirosina

50 Los niveles celulares totales de fosforilación de la tirosina de la Bcr-abl, se determinaron en primer lugar usando  
ELISA de captura. Las células que expresan la Bcr-abl se trataron durante 90 min con varias concentraciones de  
compuestos de prueba, se homogeneizaron en tampón de lisis (50 mM de Tris.HCl pH 7,4, 150 mM de NaCl, 5 mM  
de EDTA, 1 mM de EGTA, 1 % de NP-40, 2 mM de Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> y coctel inhibidor de proteasa (Roche)) y los lisados se  
colocaron en placas de 96 pocillos que contenían un anticuerpo adsorbido policlonal del dominio anti-Abl SH3  
55 (Upstate Biotechnology). Las placas se incubaron durante 4 h a 4 °C y se lavaron a continuación con tampón de  
PBS/0,05 % de Tween. Para detectar residuos de fosfotirosina, se agregó un anticuerpo anti-fosfotirosina  
monoclonal, conjugado con fosfatasa alcalina (PY20, Zymed Laboratories) a cada pocillo, y las placas se incubaron  
durante toda la noche a 4 °C. Los pocillos se lavaron entonces con tampón de PBS/0,05 % de Tween 20, y se  
agregaron 100 μl/pocillo de Substrato CDP-Star® con substrato potenciador Emerald-II™ (Applied Biosystems).  
60 Después de 45 min, se cuantificó la emisión de luz con un lector de microplacas GeminiXS (Molecular Devices). Se  
calculó el contenido de fosfotirosina de la Bcr-abl como un porcentaje de la fosfotirosina de células no tratadas, y los  
valores de IC<sub>50</sub> se determinaron con Microsoft Excel XLfit3.

El estado de la fosforilación de la tirosina de la Bcr-abl celular y su substrato Stat5 después del tratamiento con  
65 fármacos se determinó mediante Transferencia Western con anticuerpos fosfo-específicos. Las células de  
Ba/F3.p210 y Ba/F3.p210<sup>E255V</sup> se incubaron en presencia de varias concentraciones de GNF-2 y, después de 1,5 h

de incubación, se lisaron en tampón de lisis (20 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 150 mM de NaCl, 1 mM de Na<sub>2</sub>EDTA, 1 mM de EGTA, 1 % de Triton, 2,5 mM de pirofosfato de sodio, 1 mM de beta-glicerofosfato, 1 mM de Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 1 µg/ml de leupeptina, 1 mM de PMSF). Se sometió una cantidad equivalente de lisados (50 µg) a SDS-PAGE seguido por inmunotinción con anticuerpos fosfo-específicos que reconocen los sitios de fosforilación de la Bcr-abl: anticuerpos anti-fosfo-c-Abl (Tyr 245), y anti-fosfo-Stat5 (Tyr 694) (de Señalización celular) o anticuerpos contra la Bcr-abl (Ab-3, Oncogene Science) y Stat5 (C-17, Santa Cruz Biotechnology). Las proteínas se detectaron mediante quimioluminiscencia mejorada (ECL-plus, Amersham), siguiendo directrices del fabricante.

Expresión y purificación de proteínas

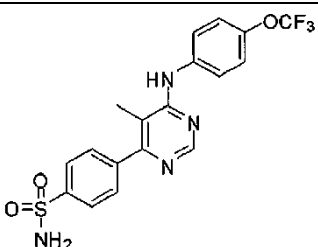
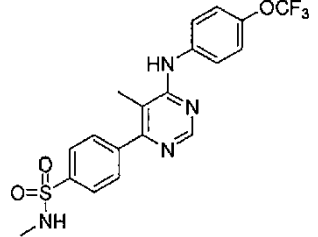
La c-abl recombinante (residuos 46 - 531) se expresó como una proteína de fusión con marcador His<sub>6</sub> en células de insecto Sf9 usando el sistema de expresión del baculovirus Bac-to-Bac (Invitrogen) tal como se ha descrito en lo que antecede. Brevemente, unas células infectadas se cultivaron durante 48 h, se cosecharon mediante centrifugación, se suspendieron en tampón de lisis (50 mM de Tris pH 8,0, 300 mM de NaCl, 5 % de glicerol, 10 mM de 2-mercaptoetanol y coctel inhibidor de proteasa (Roche) y se lisaron mediante sonicación. Después de la centrifugación, el extracto de células se cargó en una columna de afinidad de Ni-NTA y el Abl se eluyó con 250 mM de imidazol. Las fracciones que contenían abl se agruparon y la concentración del imidazol se redujo a 20 mM mediante diálisis. La proteína se trató con fosfatasa alcalina CiP (Invitrogen) y se purificó mediante una segunda cromatografía de afinidad de Ni. El marcador His<sub>6</sub> se retiró mediante tratamiento con proteasa TEV (Invitrogen) y la proteína se recuperó de una columna de Ni-NTA con una pureza de ~ 90 % mediante SDS-PAGE y tinción con azul coomassie.

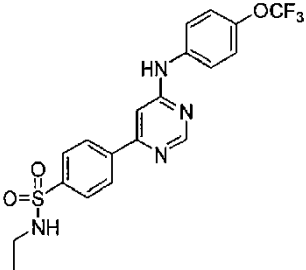
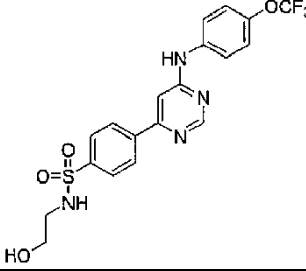
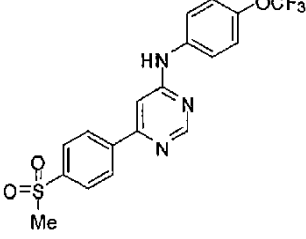
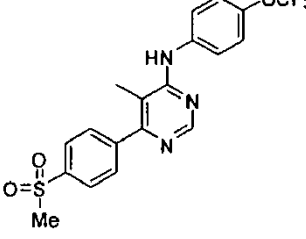
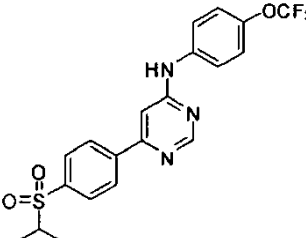
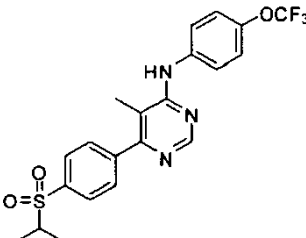
Ensayos de cinasa

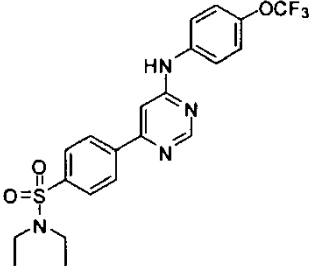
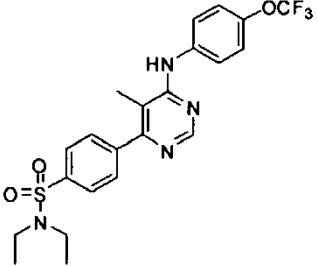
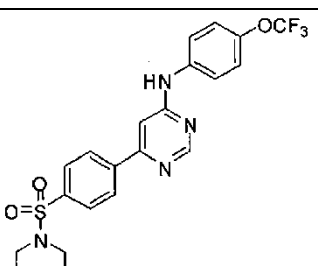
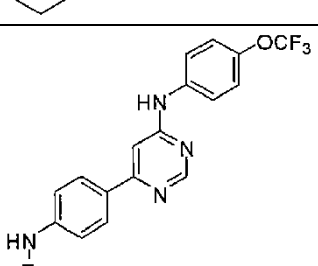
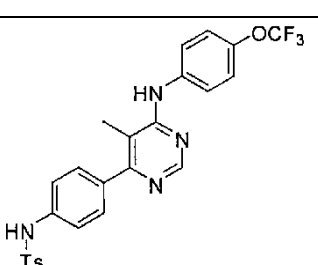
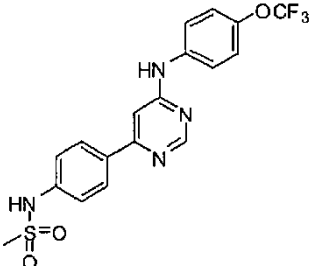
Se llevaron a cabo ensayos *in vitro* de la cinasa mediante el uso de c-abl de roedor recombinante que contenía dominios de SH3 SH2 y cinasa (residuos 46-531) y Bcr-abl inmuno-precipitada de longitud completa. La abl recombinante se expresó en células de insecto Sf9 y se purificó tal como se ha descrito en lo que antecede. Se obtuvieron inmuno-complejos de Bcr-abl con el anticuerpo monoclonal anti-abl Ab-3 (Oncogene Science) de lisados de Ba/F3.p210 tal como se ha descrito en lo que antecede.

1 µg de abl recombinante o Bcr-abl inmuno-precipitada (a partir de 3 x 10<sup>6</sup> células) se incubó con varias concentraciones del compuesto de prueba (0,1, 1 y 10 µM) en tampón de cinasa (50 mM de Tris-HCl pH 7,5, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 100 mM de EDTA, 1 mM de DTT, un 0,015 % de Brij 35), 100 µM de ATP y 1 µCi de [γ-<sup>32</sup>P]-ATP durante 30 min a 30 °C (tampón y protocolo de Calbiochem). La reacción se detuvo mediante la adición de tampón de Laemmli y las proteínas se determinaron mediante SDS-PAGE en un gel al 4 - 20 %. Las fosfoproteínas se visualizaron mediante autorradiografía y la autofosforilación se cuantificó usando un dispositivo de lectura de placa de fósforo fotoestimulable (STORM, Molecular Devices). Los resultados se proporcionan en la siguiente tabla.

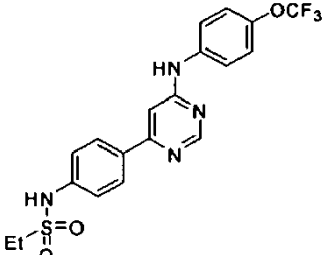
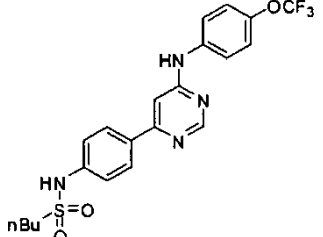
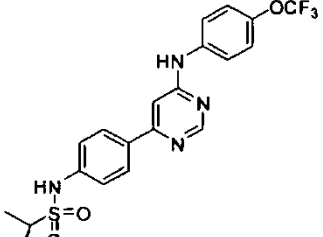
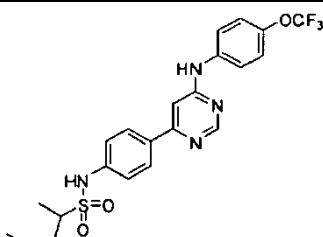
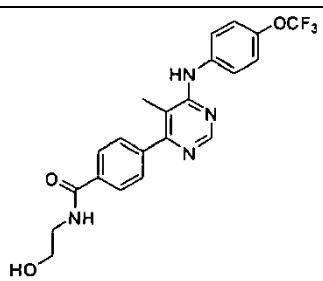
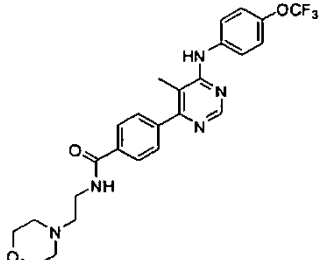
Tabla 2.

| Estructura  | Espectroscopía         | BaF3 | Bcr-Abl | T315I |
|---|------------------------|------|---------|-------|
|  | MS m/z 425,10 (M + 1). | > 10 | 0,73    | 6,77  |
|  | MS m/z 439,40 (M + 1). | 2,5  | 0,27    | 2,13  |

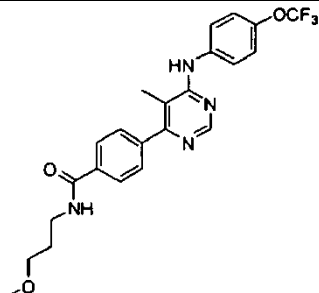
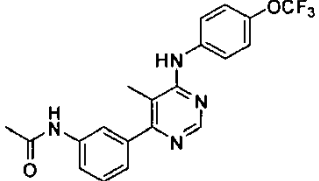
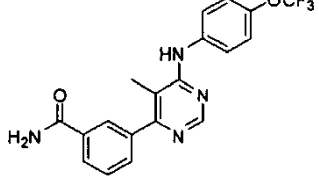
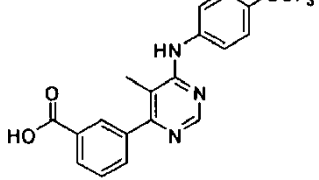
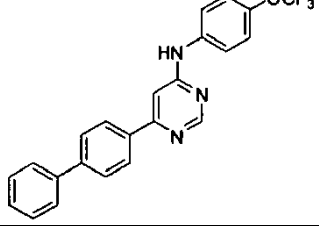
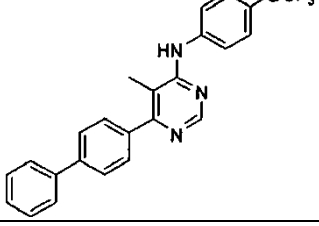
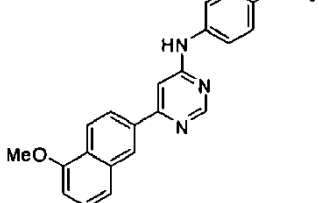
| Estructura  | Espectroscopía  | BaF3 | Bcr-Abl | T315I |
|---|---|------|---------|-------|
|    | MS $m/z$ 439,20 (M + 1).  | > 10 | 0,22    | 1,85  |
|    | RMN de $^1\text{H}$ 400 MHz (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,15 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,21 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,96 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,85 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,77 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,35 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,38 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,34 (m, 1H), 5,10 (s a, 1H), 3,39 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,85 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz). MS $m/z$ 455,10 (M + 1). | > 10 | 0,21    | 1,45  |
|   | MS $m/z$ 410,05 (M + 1).  | > 10 | 0,26    | 6,10  |
|  | MS $m/z$ 425,21 (M + 1).  | > 10 | 1,93    | > 10  |
|  | MS $m/z$ 438,20 (M + 1).  | > 10 | 0,45    | 4,8   |
|  | MS $m/z$ 453,12 (M + 1).  | > 10 | 2,04    | 9,95  |

| Estructura  | Espectroscopía   | BaF3 | Bcr-Abl | T315I |
|---|--|------|---------|-------|
|    | MS <i>m/z</i> 467,21 (M + 1).  | 8,85 | 0,59    | 3,88  |
|    | MS <i>m/z</i> 481,30 (M + 1).  | > 10 | 3,96    | 9,19  |
|   | MS <i>m/z</i> 479,03 (M + 1).  | > 10 | 1,06    | 1,41  |
|  | MS <i>m/z</i> 501,22 (M + 1).  | > 10 | 1,19    | > 10  |
|  | MS <i>m/z</i> 515,32 (M + 1).  | > 10 | 4,32    | > 10  |
|  | RMN de $^1\text{H}$ 400 MHz (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,09 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,24 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,94 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,85 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz), 7,38 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,33 (d, 1H, $J = 0,8$ Hz), 2,47 (d, 3H, $J = 4,8$ Hz); MS <i>m/z</i> 425,02 (M + 1). | 2,21 | 0,04    | 0,600 |

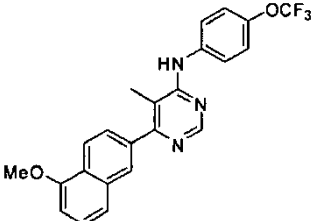
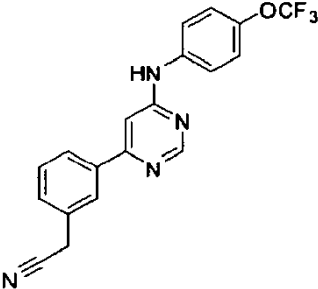
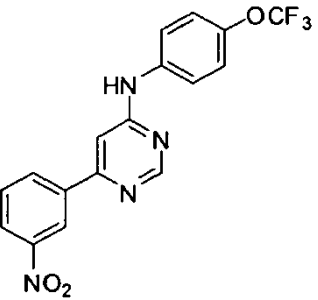
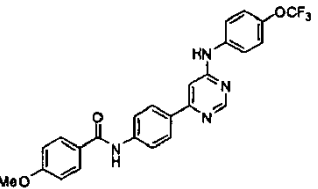
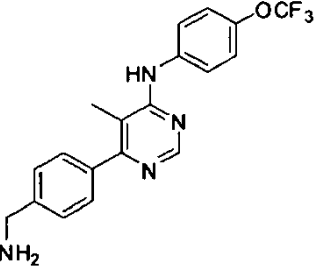
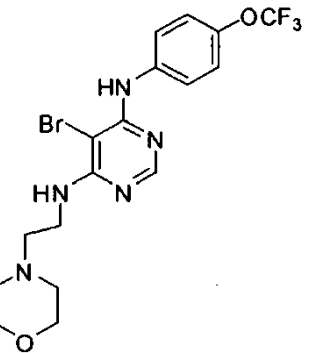
ES 2 610 190 T3

| Estructura  | Espectroscopía                | BaF3 | Bcr-Abl | T315I |
|---|-------------------------------|------|---------|-------|
|    | MS <i>m/z</i> 439,04 (M + 1). | 8,31 | 0,46    | 2,18  |
|    | MS <i>m/z</i> 467,10 (M + 1). | 8,92 | 0,51    | 2,89  |
|   | MS <i>m/z</i> 453,21 (M + 1). | 6,93 | 0,51    | 2,25  |
|  | MS <i>m/z</i> 481,12 (M + 1). | 3,80 | 0,68    | 1,66  |
|  | MS <i>m/z</i> 433,20 (M + 1). | > 10 | 0,42    | 4,67  |
|  | MS <i>m/z</i> 502,23 (M + 1). | 3,79 | 0,14    | 0,81  |

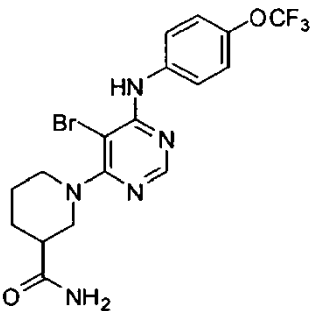
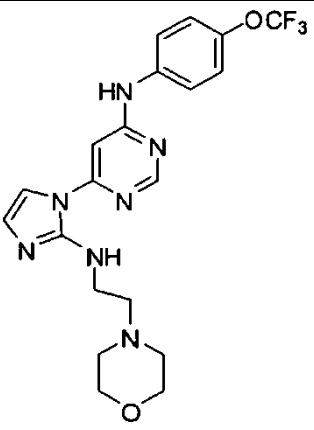
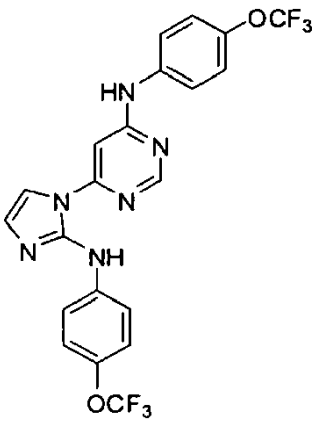
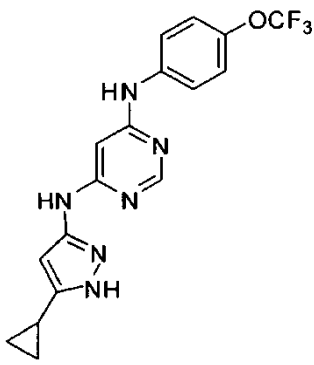
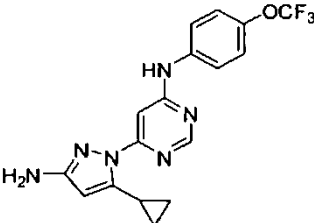
ES 2 610 190 T3

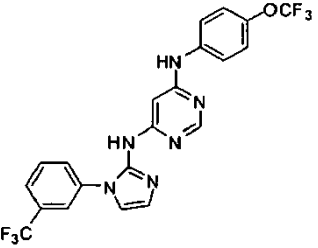
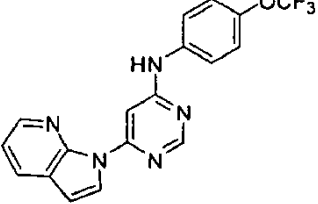
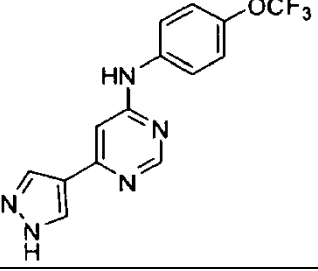
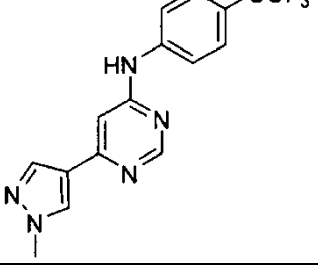
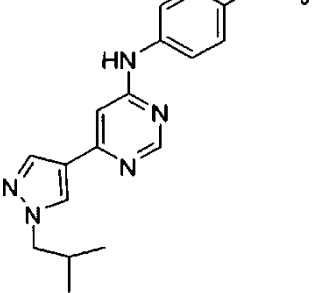
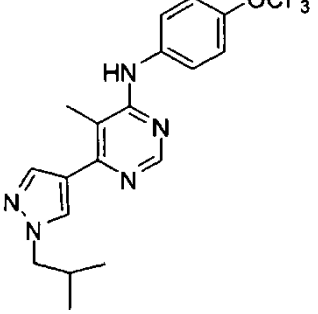
| Estructura  | Espectroscopía                | BaF3 | Bcr-Abl | T315I |
|---|-------------------------------|------|---------|-------|
|    | MS <i>m/z</i> 461,10 (M + 1). | 3,11 | 0,29    | 1,85  |
|    | MS <i>m/z</i> 403,12 (M + 1). | > 10 | 3,97    | > 10  |
|    | MS <i>m/z</i> 389,12 (M + 1). | > 10 | 0,80    | > 10  |
|  | MS <i>m/z</i> 390,10 (M + 1). | > 10 | 6,09    | > 10  |
|  | MS <i>m/z</i> 408,20 (M + 1). | > 10 | 1,48    | 3,18  |
|  | MS <i>m/z</i> 422,23 (M + 1). | > 10 | > 10    | > 10  |
|  | MS <i>m/z</i> 412,12 (M + 1). | > 10 | 0,62    | > 10  |

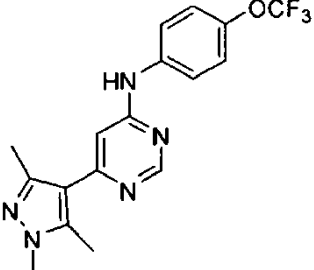
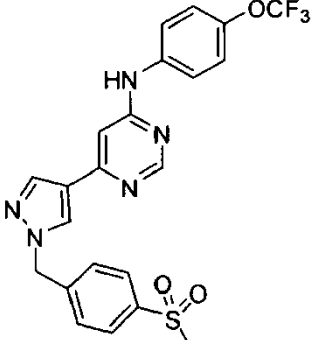
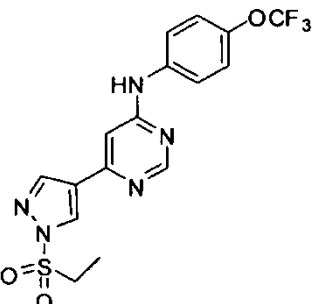
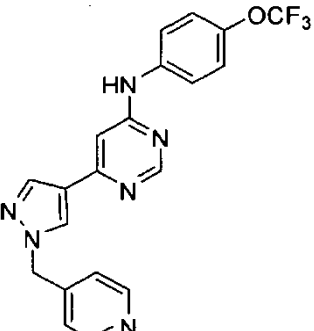
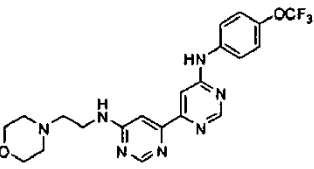
ES 2 610 190 T3

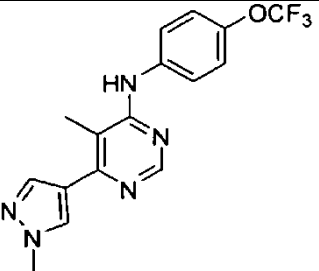
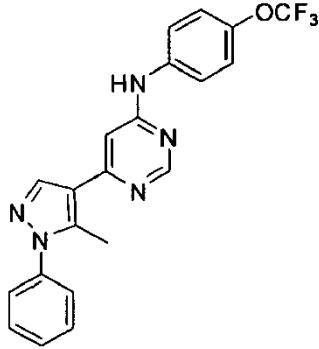
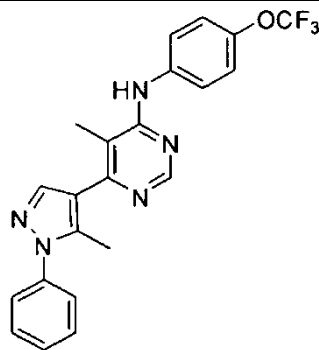
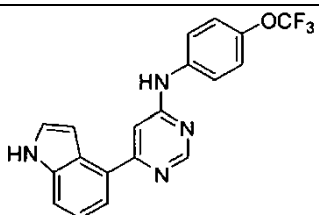
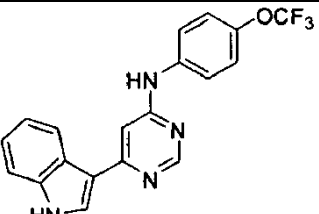
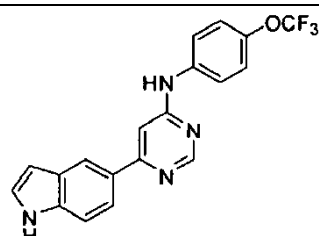
| Estructura  | Espectroscopía                | BaF3 | Bcr-Abl | T315I |
|---|-------------------------------|------|---------|-------|
|    | MS <i>m/z</i> 426,40 (M + 1). | > 10 | > 10    | > 10  |
|    | MS <i>m/z</i> 371,10 (M + 1). | 8,82 | 0,24    | 3,39  |
|   | MS <i>m/z</i> 377,06 (M + 1). | > 10 | 0,55    | > 10  |
|  | MS <i>m/z</i> 481,24 (M + 1). | 9,22 | > 10    | > 10  |
|  | MS <i>m/z</i> 375,12 (M + 1). | > 10 | > 10    | > 10  |
|  | MS <i>m/z</i> 462,01 (M + 1). | > 10 | > 10    | > 10  |



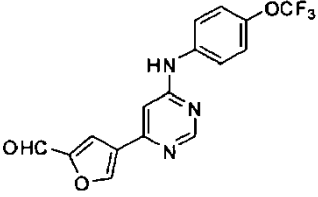
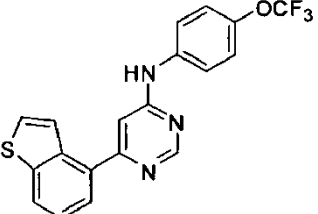
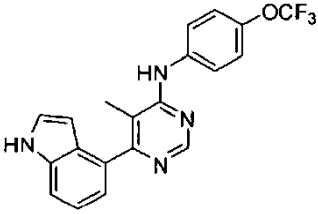
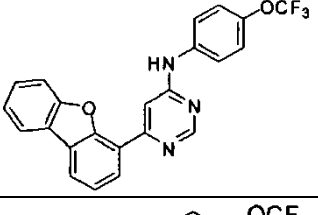
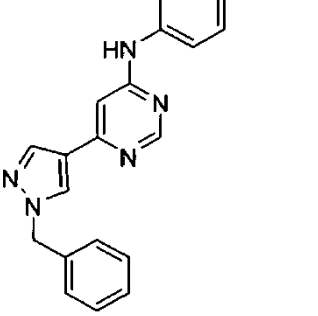
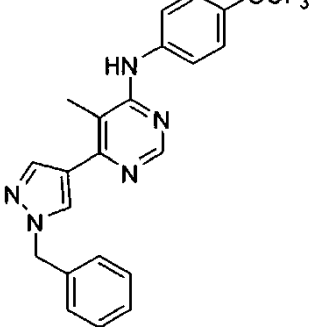
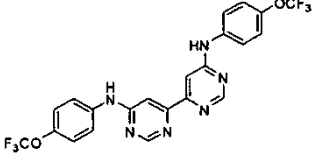
| Estructura  | Espectroscopía                | BaF3 | Bcr-Abl | T315I |
|---|-------------------------------|------|---------|-------|
|    | MS <i>m/z</i> 460,20 (M + 1). | > 10 | 4,00    | > 10  |
|   | MS <i>m/z</i> 450,10 (M + 1). | > 10 | > 10    | > 10  |
|  | MS <i>m/z</i> 497,12 (M + 1). | > 10 | > 10    | > 10  |
|  | MS <i>m/z</i> 377,10 (M + 1). | 5,62 | 0,24    | 3,27  |
|  | MS <i>m/z</i> 377,08 (M + 1). | > 10 | 2,18    | > 10  |

| Estructura  | Espectroscopía  | BaF3 | Bcr-Abl | T315I |
|---|---|------|---------|-------|
|    | MS <i>m/z</i> 481,11 (M + 1).   | 2,56 | 0,82    | 1,48  |
|    | MS <i>m/z</i> 372,10 (M + 1).   | > 10 | 7,14    | > 10  |
|   | RMN de <sup>1</sup> H 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,52 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 7,86 (d, 2H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,48 (d, 2H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,14 (s, 1H). MS <i>m/z</i> 322,02 (M + 1). | > 10 | 0,090   | 0,46? |
|  | MS <i>m/z</i> 336,10 (M + 1).   | > 10 | 0,10    | 3,10  |
|  | MS <i>m/z</i> 378,12 (M + 1).   | > 10 | 0,36    | 1,55  |
|  | MS <i>m/z</i> 392,21 (M + 1).   | 1,46 | 0,36    | 1,55  |

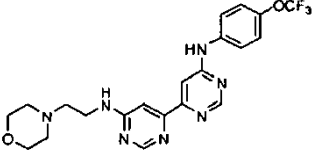
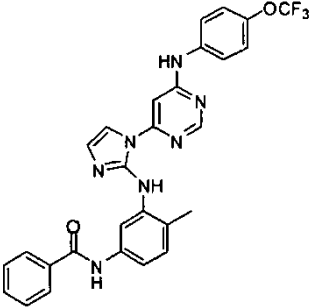
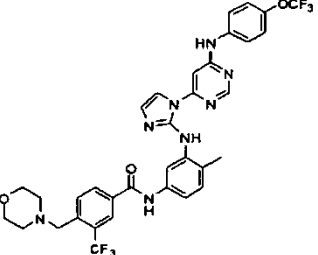
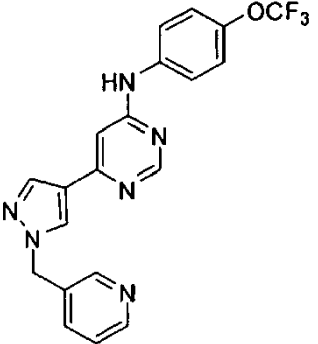
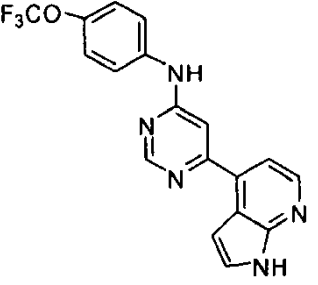
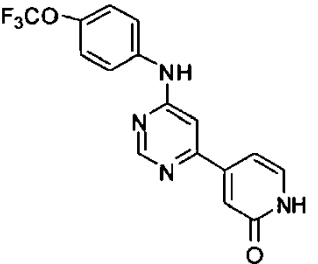
| Estructura  | Espectroscopía   | BaF3 | Bcr-Abl | T315I |
|---|--|------|---------|-------|
|    | RMN de $^1\text{H}$ 400 MHz (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,32 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 7,84 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz), 7,45 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz), 3,84 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), | > 10 | 0,150   | > 10  |
|   | 2,24 (s, 3H). (M + 1). MS $m/z$ 364,11 (M + 1).  |      |         |       |
|    | MS $m/z$ 390,21 (M + 1).   | > 10 | 0,160   | > 10  |
|   | MS $m/z$ 414,24 (M + 1).   | > 10 | 0,150   | 4,25  |
|  | MS $m/z$ 413,02 (M + 1).   | 7,3  | 0,19    | 4,00  |
|  | MS $m/z$ 462,12 (M + 1).   | > 10 | 0,90    | 9,8   |

| Estructura  | Espectroscopía  | BaF3 | Bcr-Abl | T315I |
|---|---|------|---------|-------|
|    | MS <i>m/z</i> 350,12 (M + 1).   | > 10 | 0,49    | 3,00  |
|    | MS <i>m/z</i> 412,10 (M + 1).   | > 10 | 0,81    | 6,23  |
|   | RMN de <sup>1</sup> H 400 MHz (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,8 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, 2H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,64 - 7,58 (m, 4H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 2,37 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 426,01 (M + 1). | 8,85 | 1,79    | 5,24  |
|  | MS <i>m/z</i> 371,01 (M + 1).   | > 10 | 0,14    | 6,67  |
|  | Ms <i>m/z</i> 371,10 (M + 1).   | > 10 | 1,4     | 9,28  |
|  | MS <i>m/z</i> 371,21 (M + 1).   | > 10 | 0,29    | 8,71  |

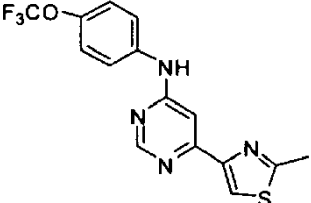
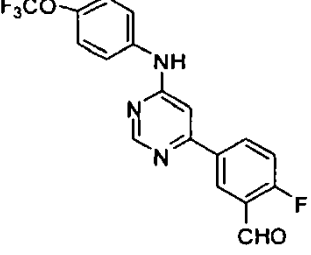
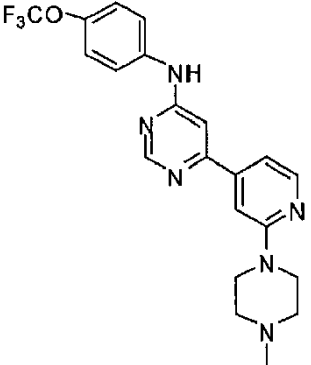
ES 2 610 190 T3

| Estructura  | Espectroscopía                | BaF3 | Bcr-Abl | T315I |
|---|-------------------------------|------|---------|-------|
|    | MS <i>m/z</i> 350,54 (M + 1). | > 10 | 0,94    | 3,83  |
|    | MS <i>m/z</i> 388,20 (M + 1). | 3,06 | 1,76    | 3,74  |
|    | MS <i>m/z</i> 385,12 (M + 1). | > 10 | > 10    | > 10  |
|   | MS <i>m/z</i> 422,04 (M + 1). | > 10 | 1,9     | 4,6   |
|  | MS <i>m/z</i> 412,12 (M + 1). | > 10 | 0,17    | 1,30  |
|  | MS <i>m/z</i> 426,20 (M + 1). | 9,9  | 1,82    | 8,72  |
|  | MS <i>m/z</i> 509,12 (M + 1). | > 10 | > 10    | 7     |

ES 2 610 190 T3

| Estructura  | Espectroscopía                | BaF3 | Bcr-Abl | T315I |
|---|-------------------------------|------|---------|-------|
|    | MS <i>m/z</i> 462,18 (M + 1). | > 10 | 6,69    | > 10  |
|    | MS <i>m/z</i> 546,33 (M + 1). | > 10 | 3,53    | > 10  |
|   | MS <i>m/z</i> 713,01 (M + 1). | > 10 | 6,25    | 6,61  |
|  | MS <i>m/z</i> 413,1 (M + 1).  | > 10 | 0,4     | 9,0   |
|  | MS <i>m/z</i> 372,14 (M + 1). | 6,85 | 0,166   | > 10  |
|  | MS <i>m/z</i> 349,01 (M + 1). | > 10 | 0,196   | > 10  |

ES 2 610 190 T3

| Estructura   | Espectroscopía  | BaF3  | Bcr-Abl | T315I |
|--|---|-------|---------|-------|
|   | RMN de $^1\text{H}$ 400 MHz (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,96 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,84 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 0,8$ Hz), 7,35 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz), 2,74 (s, 3H).<br>MS $m/z$ 352,03 (M + 1). | > 10  | 1,23    | > 10  |
|   | MS $m/z$ 378,02 (M + 1).  | 4,12  | 0,849   | 5,844 |
|  | MS $m/z$ 431,20 (M + 1).  | 0,710 | 0,049   | 0,386 |

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de entre lo siguiente:

- 5 4-(6-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-N-(2-morfolinoetil)benzamida;  
6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-amina;  
N-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina;  
4-[5-Metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida;  
N-Metil-4-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida;
- 10 N-Etil-4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida;  
N-(2-Hidroxietil)-4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida;  
[6-(4-Metanosulfonyl-fenil)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
[6-(4-Metanosulfonyl-fenil)-5-metil-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxifenil)-amina;  
[6-(4-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina];
- 15 [5-Metil-6-[4-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
N,N-Dietil-4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida;  
N,N-Dietil-4-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida;  
[6-(4-(Piperidina-1-sulfonyl)-fenil)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
4-Metil-N-[4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil]-bencenosulfonamida;
- 20 4-Metil-N-[4-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil]-bencenosulfonamida;  
N-[4-[6-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil]-metanosulfonamida;  
[4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil]-amida del ácido etanosulfónico;  
[4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil]-amida del ácido butano-1-sulfónico;  
[4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil]-amida del ácido propano-2-sulfónico;
- 25 [4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil]-amida del ácido pentano-2-sulfónico;  
N-(2-Hidroxietil)-4-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-benzamida;  
4-[5-Metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida;  
N-(3-Metoxi-propil)-4-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-benzamida;  
N-(3-[5-Metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil)-acetamida;
- 30 3-[5-Metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-benzamida;  
Ácido 3-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-benzoico;  
(6-Bifenil-4-il-pirimidin-4-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
(6-Bifenil-4-il-5-metil-pirimidin-4-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
[6-(5-Metoxi-naftalen-2-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;
- 35 [6-(5-Metoxi-naftalen-2-il)-5-metil-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxifenil)-amina;  
[3-[6-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil]-acetonitrilo;  
[6-(3-Nitro-fenil)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
4-Metoxi-N-[4-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil]-benzamida;  
[6-(4-Aminometil-fenil)-5-metil-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;
- 40 5-Bromo-N-(2-morfolin-4-il-etil)-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirimidina-4,6-diamina;  
Amida del ácido 1-[5-bromo-6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-3-carboxílico;  
[6-[2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
(4-Trifluorometoxi-fenil)-[6-[2-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il]-amina;  
N-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirimidina-4,6-diamina;
- 45 [6-(3-Amino-5-ciclopropil-pirazol-1-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
N-(4-Trifluorometoxi-fenil)-N'-[1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-pirimidina-4,6-diamina;  
(6-Pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-pirimidin-4-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
[6-(1H-Pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;
- 50 [6-(1-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
[6-(1-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-5-metil-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
(4-Trifluorometoxi-fenil)-[6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-amina;  
[6-[1-(4-Metanosulfonyl-bencil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
[6-(1-Etanosulfonyl-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;
- 55 [6-(1-Piridin-4-il-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
N6-(2-Morfolin-4-il-etil)-N6'-(4-trifluorometoxi-fenil)-[4,4']bipirimidinil-6,6'-diamina;  
[5-Metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
[6-(5-Metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
[5-Metil-6-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;
- 60 [6-(1H-Indol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
[6-(1H-Indol-3-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
[6-(1H-Indol-5-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
4-[6-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-furan-2-carbaldehído;  
(6-Benzol[b]tiofen-4-il-pirimidin-4-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;
- 65 [6-(1H-Indol-4-il)-5-metil-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
(6-Dibenzofuran-4-il-pirimidin-4-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;



[6-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-5-metil-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 N6,N6'-Bis-(4-trifluorometoxi-fenil)-[4,4']bipirimidinil-6,6'-diamina;  
 N6-(2-Morfolin-4-il-etil)-N6'-(4-trifluorometoxi-fenil)-[4,4']bipirimidinil-6,6'-diamina;  
 5 N-(4-Metil-3-{1-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-benzamida;  
 N-(4-Metil-3-{1-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluorometil-benzamida;  
 [6-(1-Piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 10 4-[6-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona;  
 [6-(2-Metil-tiazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 2-Fluoro-5-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-benzaldehído;  
 {6-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-il}-(4-trifluorometoxifenil)-amina,  
 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste en:

N-{4-[6-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}metanosulfonamida;  
 [6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 20 (4-Trifluorometoxi-fenil)-[6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazo 1-4-il)-pirimidin-4-il]-amina;  
 {6-[1-(4-Metanosulfonil-bencil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-4-il}-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(1-Etanosulfonil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(1-Piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxifenil)-amina;  
 25 [6-(1H-Indol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina; y  
 4-[6-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona,  
 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste en:

{6-[1-(4-Metanosulfonil-bencil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-4-il}-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(1-Piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 [6-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 35 [6-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-5-metil-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxifenil)-amina;  
 [6-(1-Piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxifenil)-amina;  
 4-[6-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona;  
 N-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirimidina-4,6-diamina;  
 [6-(3-Amino-5-ciclopropil-pirazol-1-il)-pirimidin-4-il]-(4-trifluorometoxifenil)-amina;  
 40 (6-Dibenzofuran-4-il-pirimidin-4-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina;  
 N-(4-Metil-3-{1-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-benzamida;  
 N-(4-Metil-3-{1-[6-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluorometil-benzamida;  
 y  
 45 {3-[6-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-acetónitrilo;  
 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 1, 2 o 3, para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con la actividad cinasa en un sujeto, en donde el trastorno relacionado con la actividad cinasa es un trastorno o enfermedad de proliferación celular.

5. El compuesto, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de la reivindicación 4, en donde el trastorno se selecciona de entre cáncer, tumor, neoplasia, neovascularización, vascularización, enfermedad cardiovascular, metástasis, infección, coagulo sanguíneo, aterosclerosis, melanoma, trastorno de la piel, artritis reumatoide, retinopatía diabética, edema macular o degeneración macular, enfermedad inflamatoria y artrítica u osteosarcoma.

6. El compuesto, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de la reivindicación 5, en donde el trastorno se selecciona de entre un tumor sólido o cáncer diseminado.

7. El compuesto, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de la reivindicación 6, en donde el cáncer es leucemia, mieloma múltiple o linfoma.

8. El compuesto, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de la reivindicación 7, en donde la leucemia es Leucemia Mielógena Crónica.

## ES 2 610 190 T3

9. Un compuesto, o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para su uso en el tratamiento de cáncer.
- 5 10. El compuesto o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en donde el compuesto es para su uso mediante la administración con un agente terapéutico adicional.
- 10 11. El compuesto o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de la reivindicación 10, en donde el agente terapéutico adicional es un inhibidor del sitio de ATP.
- 10 12. El compuesto, o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de la reivindicación 11, en donde el inhibidor del sitio de ATP es imatinib, Nilotinib, Dasatinib, AP234464, AZD0530 o SKI-606.
- 15 13. El compuesto, o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 12, en donde el uso es para el tratamiento de un mamífero.
- 15 14. El compuesto, o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de la reivindicación 13, en donde el mamífero es un primate o ser humano.
- 20 15. El compuesto, o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14, en donde el compuesto es para su uso mediante administración oral, tópica, parenteral, intravenosa o intramuscular y/o en donde el compuesto es para su uso mediante la administración en una dosificación de entre aproximadamente 0,01 µg/kg/día y 100 mg/kg/día.
- 25 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende además, opcionalmente, un agente terapéutico adicional.
- 30 17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en la que el agente terapéutico adicional es un inhibidor del sitio de ATP.
- 35 18. Un kit que comprende una cantidad eficaz de un compuesto, o sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en forma de dosificación unitaria, junto con instrucciones para administrar el compuesto a un sujeto que padece o es susceptible a un trastorno de proliferación celular.