



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 351 370**

51 Int. Cl.:
C07D 403/04 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07766135 .3**
96 Fecha de presentación : **20.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2044058**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.04.2009**

54 Título: **Compuestos químicos.**

30 Prioridad: **21.06.2006 US 805353 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.02.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.02.2011

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Matusiak, Zbigniew Stanley y**
Jones, Clifford

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

DESCRIPCION

La invención se refiere a derivados de pirimidina, o a sus sales farmacéuticamente aceptables, que poseen actividad inhibidora del ciclo celular y, por consiguiente, son útiles por su actividad antiproliferación celular (tales como contra el cáncer) y por tanto son útiles en procedimientos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen dichos derivados de pirimidina y a su uso en la fabricación de un medicamento.

El ciclo celular es fundamental para la supervivencia, regulación y proliferación de las células y está regulado en gran medida para garantizar que cada etapa progrese de una forma oportuna y ordenada. La progresión de células a lo largo del ciclo celular se origina por la activación y desactivación secuencial de varios miembros de la familia de cinasas dependientes de ciclina (CDK). La activación de las CDK depende de su interacción con una familia de proteínas intracelulares denominadas ciclinas. Las ciclinas se unen a CDK y esta asociación es esencial para la actividad de CDK en la célula. En diferentes puntos del ciclo celular se expresan y degradan diferentes ciclinas para garantizar que la activación e inactivación de las CDK se produce en el orden correcto para la progresión a través del ciclo celular.

Además, las CDK parecen estar aguas abajo de varias vías de señalización de oncogenes. La alteración de la regulación de la actividad de las CDK mediante la regulación por incremento de las ciclinas y/o la eliminación de inhibidores endógenos parece ser un eje importante entre las vías de señalización mitógenas y la proliferación de células tumorales.

Por consiguiente, se ha reconocido que un inhibidor de las cinasas del ciclo celular, particularmente los inhibidores de CDK1, CDK2, CDK4 y CDK6 (que operan en las fases G2/M, G1/S-S-G2/M y G1-S, respectivamente) deben tener valor como un inhibidor activo de la proliferación celular, tal como el crecimiento de células cancerosas de mamífero.

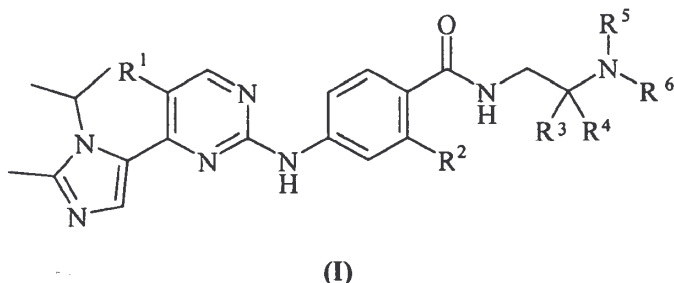
También se cree que las células tumorales son enormemente dependientes de la actividad de transcripción continua de la ARN polimerasa II para mantener niveles apropiados de proteínas antiapoptóticas y garantizar la supervivencia de las células tumorales. En particular, CDK1, CDK7, CDK8 y CDK9 son conocidas por regular la actividad de ARN polimerasa II mediante la fosforilación del dominio C-terminal de la proteína. Así, la inhibición de ARN polimerasa II mediante inhibidores de estas CDK puede contribuir a un efecto proapoptótico en células tumorales.

Se espera que la inhibición de las cinasas del ciclo celular sea de valor en el tratamiento de patologías asociadas con ciclos celulares aberrantes y proliferación celular tales como cánceres (tumores sólidos y leucemias), trastornos fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi,

hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda y crónica, enfermedades de los huesos y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos.

Los documentos de patente WO 02/20512, WO 03/076435, WO 03/076436,
 5 WO 03/076434, WO 03/076433 y WO 04/101549 describen ciertos derivados de 2-anilino-4-imidazolilpirimidina que inhiben el efecto de las cinasas del ciclo celular. La presente invención se basa en el descubrimiento de que un nuevo grupo de compuestos inhibe los efectos de CDK2 y, por ello posee propiedades antiproliferación celular.

10 Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 15 **R¹** es hidrógeno, halo o ciano;
R² es hidrógeno o halo;
R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y metilo opcionalmente sustituido con hidroxilo;
 20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

- Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que sea suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácido, por ejemplo, con un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención que sea suficientemente ácido es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o de magnesio,
 25 una sal de amonio o una sal con una base orgánica que da un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.
 30

La invención se refiere a cualquiera y todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula (I) que poseen actividad inhibidora de CDK.

También debe entenderse que ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas
5 hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas dichas formas solvatadas que poseen actividad inhibidora de CDK.

Los valores particulares de los grupos variables son los siguientes. Tales valores se pueden usar cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones descritas en lo que antecede o en lo sucesivo en la
10 presente memoria.

R¹ es hidrógeno.

R¹ es halo.

R¹ es fluoro.

R¹ es cloro.

15 R¹ es hidrógeno, fluoro o cloro.

R¹ es hidrógeno, fluoro, cloro o ciano.

R² es hidrógeno.

R² es halo.

R² es fluoro.

20 R² es cloro.

R² es hidrógeno o fluoro.

R³ es hidrógeno.

R³ es metilo.

R³ es hidrógeno o metilo.

25 R³ es metilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.

R⁴ es hidrógeno.

R⁴ es metilo.

R⁴ es metilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.

R⁴ es hidrógeno o metilo.

30 R³ y R⁴ son hidrógeno o metilo.

R⁵ es hidrógeno.

R⁵ es metilo.

R⁵ es metilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.

R⁶ es hidrógeno.

35 R⁶ es metilo.

R⁶ es metilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.

R⁶ es hidrógeno o metilo.

R^3 y R^4 son ambos hidrógeno.

R^3 y R^4 son ambos metilo.

R^5 y R^6 son ambos hidrógeno.

R^5 y R^6 son ambos metilo.

5 Uno de R^5 y R^6 es metilo y el otro es hidrógeno o metilo.

Uno de R^5 y R^6 es hidrógeno y el otro es metilo.

Por tanto, otro aspecto de la invención es proporcionar un compuesto de Fórmula (I) en la que:

10 R^1 es hidrógeno, fluoro, cloro o ciano;

R^2 es hidrógeno o fluoro;

R^3 y R^4 son hidrógeno o metilo;

uno de R^5 y R^6 es metilo y el otro es hidrógeno o metilo;

15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por tanto, otro aspecto de la invención es proporcionar un compuesto de Fórmula (I) en el que:

R^1 es hidrógeno, fluoro o cloro;

20 R^2 es hidrógeno o fluoro;

R^3 y R^4 son ambos hidrógeno o ambos metilo;

uno de R^5 y R^6 es metilo y el otro es hidrógeno o metilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

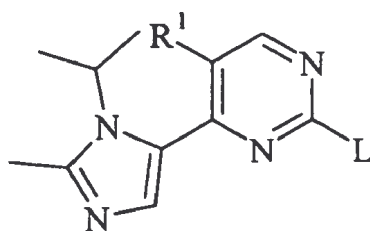
25 En otro aspecto de la invención, los compuestos preferidos de la invención son uno cualquiera de los Ejemplos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Aspectos preferidos de la invención son los que se refieren al compuesto de fórmula (I) o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Se puede preparar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables usando el siguiente procedimiento, comprendiendo el procedimiento (en el que los grupos variables son, a menos que se indique de otro modo, como se define en la fórmula (II)):

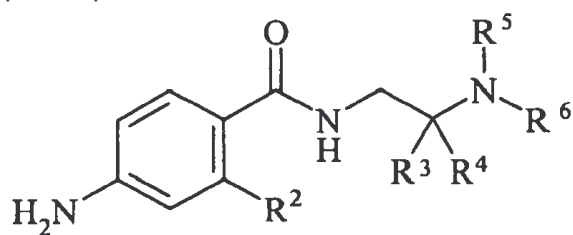
Procedimiento a) reacción de una pirimidina de fórmula (II):

5



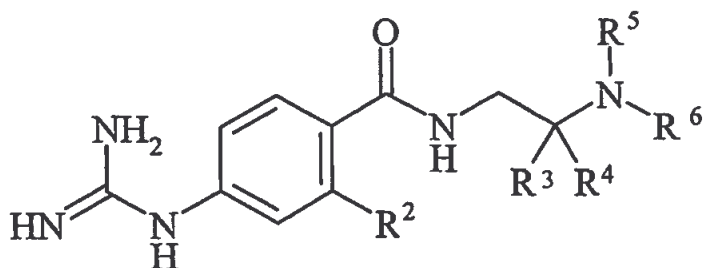
(II)

en la que L es un grupo desplazable; con una anilina de fórmula (III):



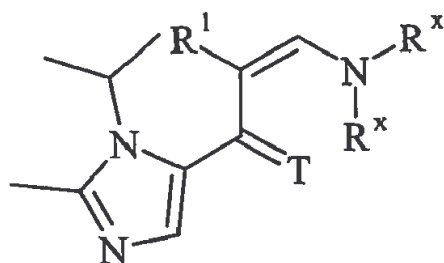
(III)

Procedimiento b) para compuestos de fórmula (I) en la que R¹ no es ciano; hacer
5 reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



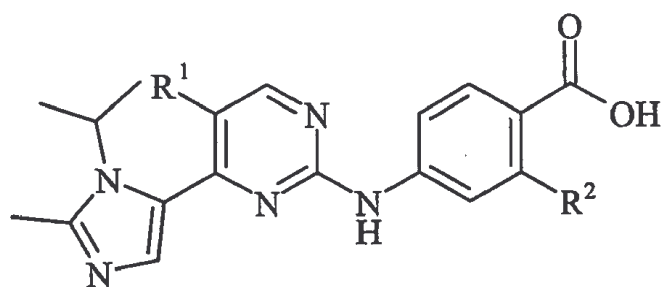
(IV)

con un compuesto de fórmula (V):

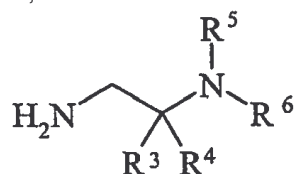


(V)

en la que T es O o S; Rˣ puede ser el mismo o diferente y se selecciona de alquilo C₁₋₆;
10 o el *Procedimiento c)* hacer reaccionar un ácido de fórmula (VI):

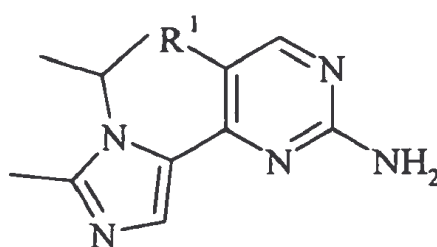
**(VI)**

o uno de sus derivados activados; con una amina de fórmula **(VII)**:

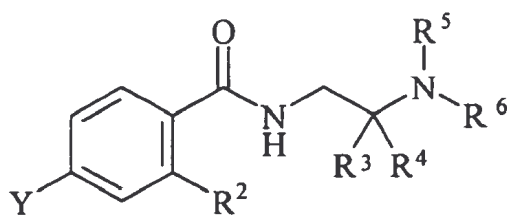
**(VII)**

o

5 *Procedimiento d)* hacer reaccionar una pirimidina de fórmula **(VIII)**:

**(VIII)**

con un compuesto de fórmula **(IX)**:

**(IX)**

en la que Y es un grupo desplazable;

10 y después, si es necesario :

- i) transformar un compuesto de fórmula **(I)** en otro compuesto de fórmula **(I)**;
- ii) retirar todos los grupos protectores;

iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

5 L es un grupo desplazable, valores adecuados para L son por ejemplo, un grupo halógeno o sulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metanosulfoniloxi o toluen-4-sulfoniloxi.

Y es un grupo desplazable, valores adecuados para Y son por ejemplo, un grupo halógeno o sulfoniloxi, por ejemplo un grupo bromo, yodo o trifluorometanosulfoniloxi. Preferentemente Y es yodo.

10 Las condiciones de reacción específicas para las reacciones anteriores son como sigue:

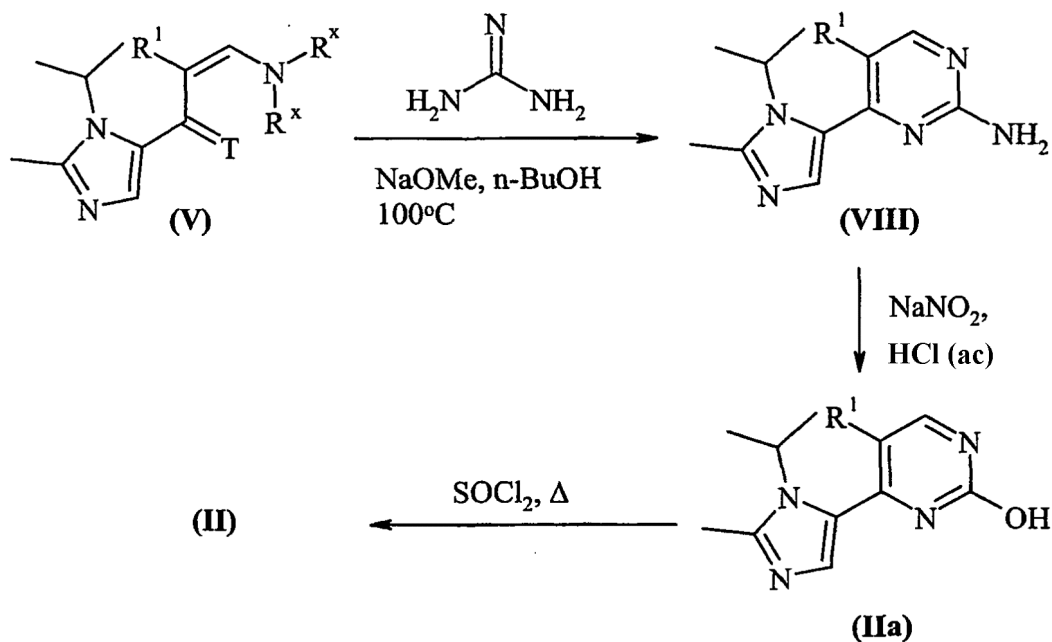
Procedimiento a) Pueden hacerse reaccionar juntas pirimidinas de fórmula (II) y anilinas de fórmula (III):

15 i) en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo una cetona tal como acetona o un alcohol tal como etanol o butanol o un hidrocarburo aromático tal como tolueno o *N*-metil pirrolidina, opcionalmente en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o un ácido orgánico tal como ácido acético o ácido fórmico (o un ácido de Lewis adecuado) y a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo, preferentemente a la temperatura de reflujo; o

20 ii) en condiciones convencionales de Buchwald (por ejemplo, véase J. Am. Chem. Soc., 118, 7215; J. Am. Chem. Soc., 119, 8451; J. Org. Chem., 62, 1568 y 6066) por ejemplo en presencia de acetato de paladio, en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente aromático tal como tolueno, benceno o xileno, con una base adecuada, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de cesio o una

25 base orgánica tal como *t*-butóxido de potasio, en presencia de un ligando adecuado tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y a una temperatura en el intervalo de 25 a 80°C.

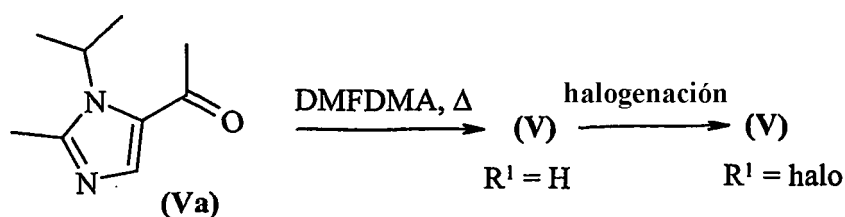
30 Las pirimidinas de la fórmula (II) en la que L es cloro se pueden preparar según el *Esquema 1*:



Esquema 1

Las anilinas de fórmula (III) son compuestos disponibles de forma comercial, o son conocidos en la bibliografía, o se preparan por procedimientos convencionales conocidos en la técnica.

5 *Procedimiento b)* Se hacen reaccionar juntos compuestos de fórmula (IV) y compuestos de fórmula (V) en un disolvente adecuado tal como *N*-metilpirrolidinona o butanol a una temperatura en el intervalo de 100-200°C, preferentemente en el intervalo de 150-170°C. La reacción se realiza preferiblemente en presencia de una
10 base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro sódico, metóxido sódico o carbonato potásico.



Esquema 2

15 1-(1-Isopropil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)etanona (Va) es el Método 3 en el documento WO03/076436.

Los compuestos de fórmula (IV) son compuestos disponibles de forma comercial, o son conocidos en la bibliografía, o se preparan por procesos convencionales conocidos en la técnica.

Procedimiento c) Se pueden acoplar ácidos y aminas juntas en presencia de un agente de acoplamiento adecuado. Como reactivos de acoplamiento adecuados, se pueden emplear los reactivos de acoplamiento de péptidos convencionales conocidos en la técnica o, por ejemplo carbonildiimidazol y diciclohexil-carbodiimida, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinpiridina, opcionalmente en presencia de una base por ejemplo trietilamina, piridina, o 2,6-di-*alquil*-piridinas tales como 2,6-lutidina o 2,6-di-*terc*-butilpiridina. Disolventes adecuados incluyen dimetilacetamida, diclorometano, benceno, tetrahidrofurano y dimetilformamida. La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo de forma conveniente a una temperatura en el intervalo de -40 a 40°C.

Derivados de ácido activados adecuados incluyen haluros de ácido, por ejemplo, cloruros de ácido, y ésteres activos, por ejemplo ésteres de pentafluorofenilo. La reacción de estos tipos de compuestos con aminas es bien conocida en la técnica, por ejemplo, se les puede hacer reaccionar en presencia de una base, tal como las que se han descrito anteriormente, y en un disolvente adecuado, tal como los que se han descrito anteriormente. La reacción puede llevarse a cabo, de manera conveniente, a una temperatura dentro del intervalo de -40 a 40°C.

Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar mediante adaptación del *Procedimiento a)* o *b)*.

Las aminas de fórmula (VII) son compuestos disponibles de forma comercial, o son conocidos en la bibliografía, o se preparan por procedimientos convencionales conocidos en la técnica.

Procedimiento d) Se puede hacer reaccionar juntos compuestos de fórmula (VIII) y aminas de fórmula (IX) bajo condiciones de Buchwald convencionales como se describe en el *Procedimiento a*.

La síntesis de los compuestos de fórmula (VIII) se describe en el *Esquema 1*.

Los compuestos de fórmula (IX) son compuestos disponibles de forma comercial, o son conocidos en la bibliografía, o se preparan por procedimientos convencionales conocidos en la técnica.

Se apreciará que en alguna de las reacciones mencionadas en la presente memoria puede ser necesario/deseable proteger algunos grupos sensibles en los compuestos. Los casos en los que la protección es necesaria o deseable y los procedimientos adecuados para la protección son conocidos por los expertos en la materia. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual (para ilustración véase T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Así, si los agentes de reacción incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en

alguna de las reacciones mencionadas en la presente memoria.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo, se pueden separar, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o de sodio. De manera alternativa, se puede retirar un grupo acilo tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido apropiado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o ácido trifluoroacético, y un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo se puede retirar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis por ejemplo tris-(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado, para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo, que se puede separar por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo, benzoilo o un grupo arilmetilo, por ejemplo, bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un alcanilo o un grupo aroilo se puede separar, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo, se puede separar por ejemplo, por hidrogenación con un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxilo es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o etilo que puede retirarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio o, por ejemplo un grupo *t*-butilo que puede retirarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede retirarse, por ejemplo, por hidrogenación con un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Los grupos protectores se pueden separar en cualquier etapa conveniente de la síntesis utilizando técnicas convencionales muy conocidas en la técnica química.

Como se ha indicado anteriormente en la presente memoria los compuestos definidos en la presente invención poseen actividad antiproliferación celular tal como actividad anticancerosa que se cree que surge de la actividad inhibidora de CDK del compuesto. Estas propiedades se pueden evaluar, por ejemplo, utilizando el
5 procedimiento que se describe a continuación.

Ensayo

Se han utilizado las abreviaturas siguientes:

- 10 HEPES es *N*-[2-Hidroxietil]piperazin-*N*-[ácido 2-etanosulfónico]
 DTT es ditioneitol
 PMSF es fluoruro de fenilmetilsulfonilo

Los compuestos se ensayaron en un ensayo de cinasa *in vitro* en formato de
15 96 pocillos usando el Ensayo de Centelleo por Proximidad (SPA - obtenido de Amersham) para medir la incorporación de [γ -33-P]-adenosin-trifosfato en un sustrato de ensayo (proteína GST-Retinoblastoma;GST-Rb). En cada pocillo se colocó el compuesto a ensayar (diluido en DMSO y agua a las concentraciones correctas) y en pocillos de control o bien roscovitina como inhibidor de control o bien DMSO como
20 control positivo.

A cada pocillo se añadieron aproximadamente 0,2 μ l de enzima CDK2/Ciclina E parcialmente purificada (cantidad dependiente de la actividad de la enzima) diluida en 25 μ l de tampón de incubación, después 20 μ l de la mezcla GST-Rb/ATP/ATP33 (conteniendo 0,5 μ g de GST-Rb y 0,2 μ M de ATP y 0,14 μ Ci de [γ -33-P]-adenosin-trifosfato en tampón de incubación), y la mezcla resultante agitada suavemente, se
25 incubó después a temperatura ambiente durante 60 minutos.

A cada pocillo se añadieron después 150 μ l de solución de parada que contenía 0,8 mg/pocillo de perlas SPA de Proteína A-PVT (Amersham), 20 μ M/pocillo de anti-glutación-transferasa, IgG de conejo (obtenida mediante Sondas Moleculares),
30 61 mM de AEDT y 50 mM de HEPES pH 7,5 que contenía 0,05% de azida sódica.

Las placas se sellaron con sellantes de placa Topseal-S, se dejaron durante dos horas, después se centrifugaron a 2.500 rpm, 1124·g, durante 5 minutos. Las placas se leyeron en un Topcount durante 30 segundos por pocillo.

El tampón de incubación usado para diluir las mezclas de enzima y sustrato
35 contenía 50 mM de HEPES pH 7,5, 10 mM de $MnCl_2$, 1 mM de DTT, 100 μ M de vanadato sódico, 100 μ M de NaF, 10 mM glicerofosfato sódico, BSA (1 mg/ml final).

Sustrato de ensayo

En este ensayo sólo se usó parte de proteína de retinoblastoma (Science, 13 de marzo de 1987; 235 (4794):1394-1399; Lee W.H., Bookstein R., Hong F., Young L.J., Shew J.Y., Lee E.Y.), fusionado con etiqueta GST. Se realizó la PCR de los aminoácidos 379-928 que codifican en gel de retinoblastoma (obtenido a partir de plásmido pLRbRNL ATCC de retinoblastoma), y la secuencia se clonó en el vector de fusión pGEX 2T (Smith D. y Johnson, K.S. Gene 67, 31 (1988); que contenía un promotor tac para expresión inducible, gen lac I^q interno para uso en cualquier anfitrión E. coli, y una región codificante para desdoblamiento de trombina - obtenido de Pharmacia Biotech) que se usó para amplificar los aminoácidos 792-928. Esta secuencia se clonó de nuevo en pGEX 2T.

La secuencia 792-928 de retinoblastoma así obtenida se expresó en E.coli (células pLysS BL21 (DE3)) usando técnicas de expresión inducible convencionales, y se purificó de la forma siguiente.

Se volvió a suspender pasta de E. coli en 10 ml/g de tampón NETN (50 mM Tris pH 7,5, 120 mM de NaCl, 1 mM de AEDT, 0,5% v/v de NP-40, 1 mM de PMSF, 1 µg/ml de leupeptina, 1 µg/ml aprotinina y 1 µg/ml de pepstatina) y se sometió a ultrasonidos durante 2 x 45 segundos por 100ml de homogeneizado. Después de la centrifugación, el sobrenadante se cargó en una columna de 10 ml de glutatión Sepharose (Pharmacia Biotech, Herts, Reino Unido), y se lavó con tampón NETN. Después de lavar con tampón cinasa (50 mM de HEPES pH 7,5, 10 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT, 1 mM de PMSF, 1 µg/ml leupeptina, 1 µg/ml de aprotinina y 1 µg/ml de pepstatina) la proteína se eluyó con glutatión reducido 50 mM en tampón cinasa. Las fracciones que contenían GST-Rb(792-927) se mezclaron y se dializaron durante la noche frente a tampón cinasa. El producto final se analizó mediante dodecasulfato sódico (SDS) PAGE (gel de Poliacrilamida) usando 6-16% de geles de Tris-Glicina (Novex, San Diego, EE.UU.).

CDK2 y Ciclina E

Los marcos de lectura abierta de CDK2 y Ciclina E se aislaron por PCR con transcriptasa inversa usando células HeLa y ARNm de linfocitos T activados como molde y se clonaron en el vector de expresión de insectos pVL1393 (obtenido de Invitrogen 1995 número de catálogo: V1392-20). CDK2 y ciclina E se expresaron dualmente [usando una técnica de coinfección de virus convencionales Baculogold] en el sistema de células SF21 del insecto (células de Spodoptera Frugiperda derivadas de tejido de ovario del gusano cogollero - comercialmente disponible).

Ejemplo de producción de Ciclina E/CDK2

El Ejemplo siguiente proporciona detalles de la producción de Ciclina E/CDK2 en células SF21 (en TC100 + 10% FBS(TCS) + 0,2% Pluronic) que tienen una MOI 3 de infección dual para cada virus de Ciclina E & CDK2.

5 Se usaron células SF21 desarrolladas en un cultivo en botellas de rodillo de $2,33 \times 10^6$ células/ml para sembrar 10 botellas de rodillo de 500 ml a $0,2 \times 10^6$ células/ml. Las botellas de rodillo se incubaron en un banco de rodillos a 28°C.

Después de 3 días (72 horas) se contaron las células, y se encontró que el promedio de 2 botellas era de $1,86 \times 10^6$ células/ml (99% viables). Los cultivos se infectaron después con el virus dual a una MOI 3 para cada virus.

Los virus se mezclaron antes de añadirlos a los cultivos y los cultivos se devolvieron al banco de rodillos a 28°C.

Después de 2 días (48 horas) de post-infección, se cosecharon los 5 litros de cultivo. El recuento total de células de la cosecha fue de $1,58 \times 10^6$ células/ml (99% viables). Las células se centrifugaron a 2.500 rpm, 30 min, 4°C en Heraeus Omnifuge 2,0 RS en porciones de 250 ml. El sobrenadante se desechó.

Copurificación parcial de CDK2 y Ciclina E

Se resuspendieron células Sf21 en tampón de lisis (Tris 50 mM pH 8,2, 10 mM de $MgCl_2$, 1 mM de DTT, 10 mM de glicerofosfato, 0,1 mM de ortovanadato sódico, 0,1 mM de NaF, 1 mM de PMSF, 1 µg/ml de leupeptina y 1 µg/ml de aprotinina) y se homogeneizó durante 2 minutos en un homogeneizador Dounce de 10 ml. Después de la centrifugación, el sobrenadante se cargó en una columna de intercambio aniónico Poros HQ/M 1,4/100 (PE Biosystems, Hertford, Reino Unido). CDK2 y Ciclina E se coeluyeron al principio de un gradiente de 0-1 M de NaCl (pasada en tampón de lisis menos inhibidores de proteasa) durante más de 20 volúmenes de columna. La coelución se comprobó por inmunotransferencia usando anticuerpos tanto CDK2 como anti-Ciclina E (Santa Cruz Biotechnology, California, EE.UU.).

De forma análoga, se pueden construir ensayos diseñados para valorar la inhibición de CDK1 y CDK4. CDK2 (nº de acceso X62071 del EMBL) puede usarse junto con Ciclina A o Ciclina E (véase nº de acceso M73812 del EMBL), y detalles adicionales para tales ensayos están contenidos en la publicación internacional PCT nº WO99/21845, cuyas secciones relevantes de Biochemical & Biological Evaluation (*Evaluación bioquímica y biológica*) se incorporan aquí a modo de referencia.

35 Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la fórmula (I) varían con el cambio estructural, en general se puede demostrar la actividad poseída por los compuestos de la fórmula (I) a concentraciones IC_{50} o dosis en el intervalo de

250 μ M a 1 nM.

Cuando se ensayó en el anterior ensayo in vitro, la actividad inhibidora de la CDK2 del Ejemplo 2 se midió como $IC_{50} = 3 \mu$ M.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de pirimidina de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente en la presente memoria en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición puede estar en una forma adecuada para administración oral, por ejemplo, en forma de un comprimido o cápsula, para inyección parenteral (incluyendo inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o perfusión) en forma de una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica en forma de una pomada o crema o para administración rectal en forma de supositorio.

En general las composiciones anteriores se pueden preparar de una forma convencional usando excipientes convencionales.

El compuesto de fórmula (I) se administrará normalmente a animales de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del intervalo de 5-5000 mg por metro cuadrado de superficie corporal del animal, es decir, aproximadamente 0,1-80 mg/kg, y esto normalmente proporciona una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma de dosis unitaria tal como un comprimido o cápsula normalmente contendrá, por ejemplo, 1-250 mg de ingrediente activo. Preferiblemente, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 1-50 mg/kg. No obstante, la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del paciente tratado, de la vía particular de administración y de la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Por consiguiente, la dosis óptima puede determinarla el médico que está tratando a un paciente particular.

Hemos encontrado que los compuestos definidos en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son inhibidores eficaces del ciclo celular (agentes antiproliferación celular), propiedad que se cree que surge de sus propiedades inhibidoras de CDK. Por consiguiente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o dolencias médicas mediadas, solo o en parte, por enzimas CDK, es decir, los compuestos se pueden usar para producir un efecto inhibidor de CDK en un animal de sangre caliente necesitado de dicho tratamiento. Así, los compuestos de la presente invención proporcionan un procedimiento para tratar la proliferación de células malignas caracterizado por la inhibición de enzimas CDK, es decir, los compuestos se pueden utilizar para producir un efecto antiproliferativo y potencialmente apoptótico mediado,

solo o en parte, por la inhibición de CDKs. En particular, se produce un efecto inhibidor previniendo la entrada en, o la progresión a través de la fase S por inhibición de CDK2, CDK4 y/o CDK6, especialmente CDK2 y la entrada en, o la progresión a través de la fase M por inhibición de CDK 1. Los efectos apoptóticos también pueden preverse mediante la regulación de la actividad de ARN polimerasa II a niveles inferiores mediante la inhibición de CDK1, CDK7, CDK8 y en particular, CDK9. Un compuesto tal de la invención se espera que posea un amplio rango de propiedades anticancerosas en la medida que las CDKs han estado implicadas en muchos cánceres humanos comunes tales como leucemia y cáncer de mama, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga, páncreas y ovario. Así, se espera que un compuesto de la invención poseerá actividad anticancerosa contra estos cánceres. Se espera adicionalmente que un compuesto de la presente invención poseerá actividad contra una serie de leucemias, neoplasias linfoides y tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas en tejidos tales como el hígado, riñón, próstata y páncreas. En particular, es de esperar que dichos compuestos de la invención ralenticen ventajosamente el crecimiento de tumores sólidos primarios y recurrentes, por ejemplo, de colon, mama, próstata, pulmón y piel. Más particularmente se espera que tales compuestos de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, inhiban el crecimiento de los tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados con CDK, especialmente los tumores que son significativamente dependientes de CDK para su crecimiento y extensión, incluidos por ejemplo, ciertos tumores de colon, mama, próstata, pulmón, vulva y piel.

Se espera adicionalmente que un compuesto de la presente invención poseerá actividad contra otras enfermedades de proliferación celular en una amplia gama de otras patologías incluidas leucemias, trastornos fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos.

Así, según este aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente en la presente memoria para su uso como un medicamento;

En un aspecto de la invención, cuando se hace referencia a un efecto inhibidor del ciclo celular, esto se refiere a la inhibición de CDK1. En otro aspecto de la invención, esto se refiere a inhibición de CDK2. En otro aspecto de la invención, esto se refiere a inhibición de CDK4. En otro aspecto de la invención, esto se refiere a inhibición de CDK5. En otro aspecto de la invención, esto se refiere a inhibición de

CDK6. En otro aspecto de la invención, esto se refiere a inhibición de CDK7. En otro aspecto de la invención, esto se refiere a inhibición de CDK8. En otro aspecto de la invención, esto se refiere a inhibición de CDK9.

5 En otro aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en esta solicitud, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

10 En otro aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de leucemia y neoplasias malignas linfoides o cáncer de mama, pulmón, colon, recto, estómago, hígado, riñón, próstata, páncreas, vulva, piel u ovario.

15 Según una característica adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, trastornos fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y
20 enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos.

En otro aspecto más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido antes en el presente documento y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 En otro aspecto más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido antes en el presente documento y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso como medicamento.

30 En otro aspecto más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido antes en el presente documento y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de cáncer.

35 En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente en el presente documento y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en la fabricación de un

medicamento para el tratamiento de leucemia y neoplasias malignas linfoides o cáncer de mama, pulmón, colon, recto, estómago, hígado, riñón, próstata, páncreas, vulva, piel u ovario.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente en el presente documento y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de cáncer, trastornos fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos.

En otro aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido antes en el presente documento, en el tratamiento de cáncer.

En otro aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente en el presente documento en el tratamiento de leucemia y neoplasias malignas linfoides o cáncer de mama, pulmón, colon, recto, estómago, hígado, riñón, próstata, páncreas, vulva, piel u ovario.

Según una característica adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en el tratamiento de cáncer, trastornos fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos.

Evitar que las células entren en la síntesis de ADN mediante la inhibición de la fase S esencial que inicia actividades tales como la iniciación de la CDK2 también puede ser útil para proteger a las células normales del cuerpo de la toxicidad de los agentes farmacéuticos específicos del ciclo. La inhibición de la CDK2 o 4 evitará la progresión en el ciclo celular en las células normales lo que podría limitar la toxicidad de los agentes farmacéuticos específicos del ciclo que actúan en la fase S, G2 o mitosis. Tal protección puede dar como resultado la prevención de la caída del cabello asociada normalmente con estos agentes.

Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede usar como agente protector celular.

Un compuesto de fórmula **(I)** como se ha definido antes o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede usar en la prevención de la caída del cabello originada por el tratamiento de neoplasias malignas con agentes farmacéuticos.

Los ejemplos de agentes farmacéuticos para tratar dolencias cancerosas que se sabe que causan caída del cabello incluyen agentes alquilantes tales como ifosfamida y ciclofosfamida; antimetabolitos tales como metotrexato, 5-fluorouracilo, gemcitabina y citarabina; alcaloides de la vinca y análogos tales como vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; inhibidores de la topoisomerasa I tales como irintotecan y topotecan; antibióticos citotóxicos tales como doxorubicina, daunorrubicina, mitoxantrona, actinomicina D y mitomicina; y otros tales como etopósido y tretinoína.

El compuesto de fórmula **(I)**, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede administrar en asociación con uno o más de los agentes farmacéuticos de más arriba. En este caso el compuesto de fórmula **(I)** se puede administrar por medios sistémicos o no sistémicos. Particularmente el compuesto de fórmula **(I)** se puede administrar por medios no sistémicos, por ejemplo administración tópica.

Por lo tanto, se proporciona un procedimiento para prevenir la caída del cabello durante el tratamiento de una o más neoplasias malignas con agentes farmacéuticos, en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula **(I)**, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se proporciona un procedimiento para prevenir la caída del cabello durante el tratamiento de una o más neoplasias malignas con agentes farmacéuticos, en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula **(I)**, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad eficaz de dicho agente farmacéutico.

El compuesto de fórmula **(I)** se puede proporcionar en un kit que comprende:

- a) Un compuesto de fórmula **(I)**, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una primera forma farmacéutica monodosis;
- b) un agente farmacéutico para tratar neoplasias malignas que se sabe que causa caída del cabello; en una segunda forma farmacéutica unitaria; y
- c) medios de envasado para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

Un compuesto de fórmula **(I)**, o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables, se puede usar en la fabricación de un medicamento para la prevención de la caída del cabello durante el tratamiento de neoplasias malignas con agentes farmacéuticos.

Se puede usar un compuesto de fórmula (I) en un politratamiento para la
5 prevención de la caída del cabello que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad eficaz de un agente farmacéutico para el tratamiento de neoplasias malignas en un
10 animal de sangre caliente, tal como el ser humano.

Como se ha expuesto anteriormente, el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad citoproliferativa particular variará necesariamente en función del hospedador tratado, de la vía de administración y de la gravedad de la enfermedad tratada. Se prevé una dosis unitaria en el intervalo
15 de, por ejemplo, 1-80 mg/kg, preferiblemente 1-50 mg/kg.

La actividad inhibidora de CDK definida anteriormente en la presente memoria puede aplicarse como terapia exclusiva o puede implicar, además a un compuesto de la invención, una u otras sustancias y/o tratamientos más. Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse por medio de la administración simultánea, secuencial o separada
20 de los componentes individuales del tratamiento. En el campo de la oncología médica es práctica normal utilizar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar cada paciente con cáncer. En oncología médica el otro componente o los otros componentes de dicho tratamiento conjunto además del tratamiento inhibidor del ciclo celular definido anteriormente puede o pueden ser: cirugía, radioterapia o
25 quimioterapia. Tal quimioterapia puede abarcar tres categorías principales de agente terapéutico:

(i) otros agentes inhibidores del ciclo celular que trabajan mediante el mismo mecanismo o mecanismos diferentes de los definidos anteriormente en la presente
30 memoria;

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol, exemestano), antiprogestágenos, antiandrógenos (por ejemplo flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo acetato de goserelina, luprolida), inhibidores de testosterona
35 5 α -dihidrorreductasa (por ejemplo finasterida), agentes antiinvasión (por ejemplo

inhibidores de metaloproteinasa tales como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno de tipo urocinasa) e inhibidores de la función del factor de crecimiento (dichos factores de crecimiento incluyen, por ejemplo el factor de crecimiento derivado de plaquetas y factores de crecimiento de hepatocitos, dichos inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de factor de crecimiento, inhibidores de la tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasas); y

(iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, usados en oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo antifolatos como metotrexato, fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo, purina y análogos de adenosina, arabinósido de citosina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como doxorrubicina, daunomicina, epirubicina e idarrubicina, mitomicina C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo mostazas nitrogenadas, melfalán, clorambucilo, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca tales como vincristina y taxoides tales como taxol, taxotero); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán). Según este aspecto de la invención se proporciona un producto farmacéutico que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en la presente memoria y una sustancia adicional antitumoral como se ha definido anteriormente en la presente memoria para el tratamiento conjunto del cáncer.

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y normalización de sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de inhibidores de la actividad del ciclo celular en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

En la otra composición farmacéutica anterior, también se aplican el procedimiento, el método, uso y propiedades de fabricación del medicamento, las realizaciones alternativas y preferidas de los compuestos de la invención descritos en esta memoria.

Ejemplos

La invención se ilustrará a continuación mediante los siguientes ejemplos no limitativos en los que, a menos que se indique otra cosa:

- (i) las temperaturas se dan en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente o de la sala, es decir, a una temperatura en el intervalo de 18-25 $^{\circ}\text{C}$;
- 5 (ii) las disoluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del disolvente se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida (600-4000 Pascales; 4,5-30 mmHg) con una temperatura del baño de hasta 60 $^{\circ}\text{C}$;
- 10 (iii) cromatografía significa cromatografía de resolución rápida en gel de sílice; la cromatografía en capa fina (TLC, por sus siglas en inglés) se realizó en placas de gel de sílice;
- (iv) en general, el curso de las reacciones se siguió por TLC y los tiempos de reacción se dan únicamente a título ilustrativo;
- 15 (v) los productos finales presentaron espectros satisfactorios de resonancia magnética nuclear de protón (RMN) y/o datos espectrales de masas;
- (vi) los rendimientos se dan sólo como ilustración y no son necesariamente los que se pueden obtener mediante un desarrollo diligente de los procedimientos; las preparaciones se repitieron si se requirió más material;
- 20 (vii) cuando se ofrecen, los datos de RMN están en forma de valores delta para los protones de diagnóstico principal, dados en partes por millón (ppm) referidas al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinadas a 300 MHz utilizando dimetilsulfóxido de perdeuterio (DMSO- d_6) como disolvente a menos que se indique lo contrario;
- 25 (viii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se usan unidades y símbolos del SI;
- (ix) las relaciones de disolventes se dan en términos de volumen:volumen (v/v); y
- (x) los espectros de masas se barrieron con una energía electrónica de 70 electronvoltios en el modo de ionización química (IQ) usando una sonda de exposición directa; en el caso de que se indique, la ionización se efectuó por
- 30 impacto de electrones (IE), bombardeo con átomos rápidos (FAB, por sus siglas en inglés) o electronebulización (ESP, por sus siglas en inglés); se dan los valores para m/z ; de manera general, sólo se muestran los iones que indican la masa principal y, a menos que se exprese de otro modo, el ion de masa citado es $(\text{MH})^+$;
- 35 (xi) a menos que indique lo contrario, los compuestos que contienen átomos de carbono y/o de azufre asimétricamente sustituidos no se han resuelto;
- (xii) cuando se describe una síntesis como análoga a la descrita en un ejemplo anterior, las cantidades utilizadas son las equivalentes en relación milimolar a las

utilizadas en el ejemplo anterior;

(xii) se han utilizado las abreviaturas siguientes:

	THF	tetrahidrofurano;
5	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida;
	EtOAc	acetato de etilo;
	MeOH	metanol;
	éter	dietil éter;
	EtOH	etanol;
10	DCM	diclorometano;
	DMSO	dimetilsulfóxido;
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo;
	TEA	triethylamina;
	HBTU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -
15		tetrametiluronio;
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina;
	MPLC	cromatografía líquida de media presión;
	RPHPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa y
	Xantphos	9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno;

20

(xiv) cuando se hace referencia a una columna SCX-2, esto significa un cartucho de extracción de "intercambio iónico" para la adsorción de compuestos básicos, es decir, un tubo de polipropileno que contiene un absorbente de intercambio catiónico fuertemente ácido basado en ácido bencenosulfónico, utilizado según las instrucciones del fabricante, obtenido de International Sorbent Technologies Limited, Dyffryn Business Park, Hengeod, Mid Glamorgan, UK, CF82 7RJ;

25

Ejemplo 1

N-(2-Dimetilaminoetil)-4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida

30

Se añadieron 4-(3-isopropil-2-metil-3*H*-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina (Método 1; 0,15 g), acetato de paladio (10 mg), Xantphos (48 mg), carbonato de cesio (0,45 g) y N-(2-dimetilaminoetil)-4-yodo-benzamida (Método 4; 0,24 g) a dioxano (9 ml) bajo una atmósfera inerte y se calentó a reflujo durante 9 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío, se cargó el residuo en una columna SC-X-2 en MeOH, se lavó con MeOH y luego se eluyó con NH₃ 7N en MeOH. Se consiguió una purificación adicional usando RPHPLC dando el compuesto del epígrafe (0,212 g); RMN (400,132

35

MHz, CDCl₃) 8,38 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,83 (s ancho, 1H), 5,65 (septuplete, 1H), 3,54 (q, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,55 (d, 6H); m/z 408.

5 **Ejemplo 2**

N-(2-Dimetilaminoetil)-2-fluoro-4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento del Ejemplo 1 y a la misma escala, usando 4-bromo-N-(2-dimetilaminoetil)-2-fluoro-benzamida (Método 5) y 4-(3-isopropil-2-metil-3*H*-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina (Método 1); RMN(400,132 MHz, CDCl₃) 8,40 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,64 (septuplete, 1H), 3,56 (q, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,53 (t, 3H), 2,29 (s, 6H), 1,56 (d, 6H); m/z 426.

Ejemplo 3

15 N-(2-Dimetilaminoetil)-4-[[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento del Ejemplo 1 y a la misma escala, usando N-(2-dimetilaminoetil)-4-yodo-benzamida (Método 4) y 5-fluoro-4-(3-isopropil-2-metil-3*H*-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina (Método 3). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 8,31 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,78 - 6,72 (s ancho, 1H), 5,57 (septuplete, 1H), 3,52 (q, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,52 (t, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,54 (d, 6H); m/z 426.

Ejemplo 4

25 N-(2-Dimetilaminoetil)-2-fluoro-4-[[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento del Ejemplo 1 y a la misma escala, usando 4-bromo-N-(2-dimetilaminoetil)-2-fluoro-benzamida (Método 5) y 5-fluoro-4-(3-isopropil-2-metil-3*H*-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina (Método 3). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 8,33 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 5,55 (septuplete, 1H), 3,56 (q, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,52 (t, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,56 (d, 6H); m/z 444.

Ejemplo 5

35 4-[[5-Cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-N-(2-dimetilaminoetil)-2-fluoro-benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento del Ejemplo 1 y a la

misma escala, usando 4-bromo-N-(2-dimetilaminoetil)-2-fluoro-benzamida (Método 5) y 5-cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-amina (Método 5 en el documento WO05/075461). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 8,48 (s, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 4,95 (septuplete, 1H), 3,56 (q, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,54 (t, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,50 (d, 6H); m/z 460.

Ejemplo 6

N-(2-Metilaminoetil)-4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento del Ejemplo 1 y a la misma escala, usando 4-yodo-N-(2-metilaminoetil)benzamida (Método 6) y 4-(3-isopropil-2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina (Método 1). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 8,36 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,64 (septuplete, 1H), 3,59 (q, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,53 (d, 6H); m/z 394.

Ejemplo 7

4-[[5-Fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-N-(2-metilaminoetil)benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento del Ejemplo 1 y a la misma escala, usando 4-yodo-N-(2-metilaminoetil)benzamida (Método 6) y 5-fluoro-4-(3-isopropil-2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina (Método 3). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 8,30 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,57 (septuplete, 1H), 3,55 (q, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,83 - 1,68 (m, 1H), 1,53 (d, 6H); m/z 412.

Ejemplo 8

4-[[5-Cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-N-(2-metilaminoetil)benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento del Ejemplo 1 y a la misma escala, usando 4-yodo-N-(2-metilaminoetil)benzamida (Método 6) y 5-cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-amina (Método 5 en el documento WO05/075461). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 8,45 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,95 (septuplete, 1H), 3,55 (q, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,48 (d, 6H); m/z 428.

Ejemplo 9

4-[[5-Cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-2-fluoro-N-(2-metilaminoetil)benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento del Ejemplo 1 y a la misma escala, usando 4-bromo-2-fluoro-N-(2-metilaminoetil)benzamida (Método 7) y 5-cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-amina (Método 5 en el documento WO05/075461). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 8,49 (s, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,12 - 7,09 (m, 1H), 4,96 (septuplete, 1H), 3,58 (q, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,51 (d, 6H); m/z 446.

Ejemplo 10

2-Fluoro-N-(2-metilaminoetil)-4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento del Ejemplo 1 y a la misma escala, usando 4-bromo-2-fluoro-N-(2-metilaminoetil)benzamida (Método 7) y 4-(3-isopropil-2-metil-3*H*-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina (Método 1). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 8,40 (d, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,14 - 7,11 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,64 (septuplete, 1H), 3,59 (q, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,55 (d, 6H); 412.

Ejemplo 11

2-Fluoro-4-[[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-N-(2-metilaminoetil)benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento del Ejemplo 1 y a la misma escala, usando 4-bromo-2-fluoro-N-(2-metilaminoetil)benzamida (Método 7) y 5-fluoro-4-(3-isopropil-2-metil-3*H*-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina (Método 3). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 8,33 (d, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 7,74 (d de d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,20 (d de d, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 5,56 (septuplete, 1H), 3,58 (q, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,56 (d, 6H); m/z 430.

Ejemplo 12

N-(2-Dimetilamino-2-metil-propil)-4-[[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida

Se disolvieron sal de litio del ácido 4-[[5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino]benzoico (Método 9) (0,2 g) y HBTU (0,25 g) en DMF (5 ml). Se añadió entonces N,N,2-trimetilpropano-1,2-diamina (0,07 g) seguido por

DIPEA (0,21 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. El disolvente se eliminó entonces a vacío y el residuo se hizo pasar a través de una columna SCX-2, eluyendo con MeOH y luego con NH₃ 3,5N en MeOH. El sólido obtenido se recrystalizó en una mezcla de acetonitrilo / éter dando el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (0,05 g). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 8,30 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,65 - 7,58 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 1H), 5,56 (septuplete, 1H), 3,35 (d, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,54 (d, 6H), 1,08 (s, 6H); m/z 455.

Ejemplo 13

10 N-(2-Dimetilamino-2-metil-propil)-2-fluoro-4-[[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento del Ejemplo 12 y a la misma escala, usando sal de litio del ácido 2-fluoro-4-[[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzoico (Método 11) y N,N,2-trimetilpropano-1,2-diamina. RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 8,33 (d, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 5,55 (septuplete, 1H), 3,39 (d, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,56 (d, 6H), 1,07 (s, 6H); m/z 472.

Ejemplo 14

20 N-(2-Dimetilamino-2-metil-propil)-4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento del Ejemplo 12 y a la misma escala, usando sal de litio del ácido 4-[[4-(1-isopropil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino]benzoico (Método 13) y N,N,2-trimetilpropano-1,2-diamina. La purificación se realizó por RPHPLC en lugar de por recrystalización. RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 8,37 (d, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 2H), 7,71 - 7,67 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,66 (septuplete, 1H), 3,36 (d, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,53 (d, 6H), 1,07 (s, 6H); m/z 437.

Ejemplo 15

30 N-(2-Dimetilamino-2-metil-propil)-2-fluoro-4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento del Ejemplo 12 y a la misma escala, usando sal sódica del ácido 2-fluoro-4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzoico (Método 15) y N,N,2-trimetilpropano-1,2-diamina. La purificación se realizó por RPHPLC en lugar de por recrystalización. RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 8,40 (d, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H),

7,32 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,63 (septuplete, 1H), 3,39 (d, H), 2,60 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,56 (d, 6H), 1,07 (s, 6H); m/z 455.

Ejemplo 16

- 5 4-[[5-Cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-N-(2-dimetilamino-2-metil-propil)benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento del Ejemplo 1 y a la misma escala, usando N-(2-dimetilamino-2-metil-propil)-4-yodo-benzamida (Método 16) y 5-cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-amina (Método 5 en el documento WO05/075461). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 8,45 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,94 (septuplete, 1H), 3,35 (d, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,49 (d, 6H), 1,07 (s, 6H); m/z 471.

Ejemplo 17

- 15 4-[[5-Cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-N-(2-dimetilaminoetil)benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento del Ejemplo 1 y a la misma escala, usando N-(2-dimetilaminoetil)-4-yodo-benzamida (Método 4) y 5-cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-amina (Método 5 en el documento WO05/075461). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 8,45 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,94 (septuplete, 1H), 3,53 (q, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,53 (t, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,48 (d, 6H); m/z 443.

Ejemplo 18

- 25 4-[[5-Cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-N-(2-dimetilamino-2-metil-propil)-2-fluoro-benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento del Ejemplo 1 y a la misma escala, usando 4-bromo-N-(2-dimetilamino-2-metil-propil)-2-fluoro-benzamida (Método 17) y 5-cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-amina (Método 5 en el documento WO05/075461). RMN (399,902 MHz, CDCl₃) 8,48 (s, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H), 4,95 (septuplete, 1H), 3,39 (d, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,51 (d, 6H), 1,07 (s, 6H); m/z 489.

Ejemplo 19

- 35 4-[[5-Cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-2-fluoro-N-[(2S)-2-metilaminopropil]benzamida

Se añadieron N-metil-2,4-dinitro-bencenosulfonamida (en el Ejemplo 274 en el

documento WO01/000206; 288 mg, 1,1 mmol) y trifenilfosfina (315 mg, 1,2 mmol) a una solución agitada de 4-[[5-cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-2-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxipropil]benzamida (Método 19, 446 mg, 1,0 mmol) en THF (15 ml) bajo una atmósfera inerte. Se añadió entonces gota a gota DIAD (243 mg, 1,2 mmol), se agitó la solución durante 30 minutos antes de añadir más trifenilfosfina (315 mg, 1,2 mmol) y DIAD (243 mg, 1,2 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó sobre sílice por MPLC (Gilson, cartucho de 40 g), eluyendo con MeOH al 5% / DCM dando una mezcla de dos productos. La mezcla se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió n-propilamina (1 ml), después de 30 minutos, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con amoníaco acuoso, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró dando una goma. La purificación sobre sílice por MPLC (Gilson, cartucho de 40 g) eluyendo con 1% a 10% de NH₃-MeOH / DCM seguido por cristalización con éter dio el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (37 mg, 8%). RMN (399,9 MHz) 10,23 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,87 (q, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,86-4,79 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,68 (q, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,00 (s ancho, 1H), 1,49-1,39 (m, 6H), 0,99 (d, 3H); m/z 461.

20 **Ejemplo 20**

4-[[5-Cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-2-fluoro-N-[(2R)-2-metilaminopropil]benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento del Ejemplo 19 y a la misma escala, usando 4-[[5-cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-2-fluoro-N-[(2S)-2-hidroxipropil]benzamida (Método 21). RMN (399,9 MHz) 10,23 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,87 (q, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,86-4,79 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,68 (q, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,00 (s ancho, 1H), 1,49-1,39 (m, 6H), 0,99 (d, 3H); m/z 461.

30

Ejemplo 21

4-[[5-Ciano-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-N-(2-dimetilaminoetil)-2-fluoro-benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento del Ejemplo 1 y a la misma escala, usando 4-bromo-N-(2-dimetilaminoetil)-2-fluoro-benzamida (Método 5) y 2-amino-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-5-carbonitrilo (Método 23). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 8,70 (s, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (d, 1H),

7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 5,23 (septuplete, 1H), 3,56 (q, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,53 (t, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,53 (d, 6H); m/z 451.

Preparación de materiales de partida

5

Método 1

4-(3-Isopropil-2-metil-3*H*-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina

Se mezclaron con anterioridad (2*E*)-3-(dimetilamino)-1-(1-isopropil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona, (Método 24 del documento WO 03/076436 4,0 g, 18 mmol) y carbonato de guanidina (7,2 g, 40 mmol) en 2-metoxietanol (80 ml) y se calentó a reflujo durante 30 horas. La reacción se dejó enfriar antes de inactivar con agua (50 ml). La reacción se extrajo a continuación con DCM (2 x 200 ml), se secó y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando un sólido amarillo. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de DCM caliente, este se dejó enfriar entonces antes de la adición de éter. Se filtró y se secó un sólido blanquecino precipitado. El procedimiento se repitió para obtener un segundo lote de producto (3,18 g, 81 %). RMN (299,954 MHz, CDCl₃): 8,22 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,45 (septuplete, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,54 (d, 6H); m/z 218.

20 **Método 2**

(2*Z*)-3-(Dimetilamino)-2-fluoro-1-(1-isopropil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona

A una solución agitada de (2*E*)-3-(dimetilamino)-1-(1-isopropil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona, (Método 24 del documento WO03/076436; 5,53 g, 25 mmol) en MeOH (100 ml) a temperatura ambiente se añadió en porciones durante ~5 minutos (1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano bis(tetrafluoroborato) (14,16 g, 40 mmol). La temperatura se mantuvo a 25-30°C mediante un ligero enfriamiento. Después de agitar durante 90 minutos, la mezcla de reacción se enfrió en hielo/acetona y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se recogió en DCM. Éste se lavó con amoníaco acuoso, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida. El compuesto del epígrafe se aisló por MPLC sobre gel de sílice usando dos columnas separadas (EtOH al 10% / EtOAc, luego EtOH al 3,5% / DCM) como un aceite viscoso dorado que cristalizó en reposo durante varias semanas. Rendimiento = 2,50 g (42%). RMN: 1,40 (d, 6H), 2,38 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 4,70 (septuplete, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,08 (s, 1H); RMN de flúor (376MHz): -166,7 (d); m/z 240.

Método 35-Fluoro-4-(3-isopropil-2-metil-3*H*-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina

Se mezclaron con anterioridad (2*Z*)-3-(dimetilamino)-2-fluoro-1-(1 isopropil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona (Método 2; 4,0 g, 16,7 mmol) y carbonato de guanidina (6,6 g, 37 mmol) en butanol (80 ml) y se calentó a reflujo durante 30 horas. Se dejó enfriar la reacción antes de inactivarla con agua (200 ml), la reacción se extrajo entonces con DCM (2 x 200 ml), se secó y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando un sólido amarillo. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de DCM caliente, este se dejó enfriar entonces antes de la adición de éter. Se filtró y se secó un sólido blanquecino precipitado. El procedimiento se repitió para obtener un segundo lote de producto (3,18 g, 81 %). RMN (299,954 MHz, CDCl₃): 8,15 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,40 (septuplete, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,56 (d, 6H); m/z 236.

Método 4N-(2-Dimetilaminoetil)-4-yodo-benzamida

Se añadió N,N-dimetiletilendiamina (2 g) a una solución agitada de cloruro de 4-yodobenzoilo (5 g) y TEA (3,9 ml) en DCM (150 ml) bajo una atmósfera inerte. Después de 1 hora, se añadió NaOH 2M (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los orgánicos reunidos se secaron y se concentraron a vacío dando el compuesto del epígrafe como una goma marrón que solidificó en reposo (4,7 g). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,77 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 6,78 (s ancho, 1H), 3,50 (q, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,27 (s, 6H); m/z 319.

Método 54-Bromo-N-(2-dimetilaminoetil)-2-fluoro-benzamida

Se disolvieron ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (5 g) y HBTU (9,5 g) en DMF (150 ml), y luego se añadieron N,N-dimetiletilendiamina (2,1 g) y DIPEA (10,3 ml). La reacción se agitó durante 24 horas antes de eliminar el DFM a vacío, la goma se inactivó con NaOH 2,0 M (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 200 ml), se secó y el disolvente se eliminó a vacío dando una goma viscosa. La purificación por destilación (145°C a 120 Pa) dio el compuesto del epígrafe como una goma amarilla (5,8 g). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,96 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,20 (s ancho, 1H), 3,53 (q, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,27 (s, 6H); m/z 290.

Método 64-Yodo-N-(2-metilaminoetil)benzamida

Se añadió N-(2-aminoetil)-N-metil-carbamato de terc-butilo (4,16 g) a una solución agitada de cloruro de 4-yodobenzoilo (6,4 g) y TEA (6,2 ml) en DCM (150 ml) bajo una atmósfera inerte. Después de 20 minutos se añadió NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los orgánicos reunidos se
 5 secaron y se concentraron a vacío dando una goma amarilla (9,0 g), que se disolvió en acetonitrilo (30 ml). Se añadió HCl 6,0M en propan-2-ol y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El sólido precipitado se filtró y se secó dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino (5,2 g). RMN (400,132 MHz) 9,08 - 8,89 (m, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 3,57 (q, 2H), 3,12 - 3,06 (m, 2H), 2,58 - 2,56 (m, 3H); m/z
 10 305.

Método 7

4-Bromo-2-fluoro-N-(2-metilaminoetil)benzamida

Se disolvieron ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (8,2 g) y HBTU (18,4 g) en DMF
 15 (100 ml) y luego se añadieron N-(2-aminoetil)-N-metil-carbamato de terc-butilo (6,5 g) y DIPEA (13,3 ml). La reacción se agitó durante 24 horas antes de añadir NaOH 2M (50 ml), luego se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los orgánicos reunidos se secaron, filtraron y concentraron a vacío dando una goma amarilla que se disolvió en MeCN (30 ml). Se añadió HCl 6M en propan-2-ol, la mezcla de reacción se agitó durante 24
 20 horas antes de filtrar y secar dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino (7,4 g). RMN (400,132 MHz) 9,19 - 9,00 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 3,58 (q, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,10 - 3,03 (m, 2H); m/z 276.

Método 8

4-[[5-Fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino]benzoato de etilo

A una solución de 5-fluoro-4-(3-isopropil-2-metil-3*H*-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina (Método 3; 5,32 g) en dioxano (100 ml) se añadió 4-yodobenzoato de etilo
 30 (3,59 g), acetato de paladio (II) (305 mg), Xantphos (1,18 g) y carbonato de cesio (14,74 g). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno, luego se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se separaron los sólidos por filtración y luego se concentró el filtrado a vacío. La purificación sobre sílice usando MeOH al 2-5 % en DCM como eluyente dio el compuesto del epígrafe
 35 como un sólido amarillo (2,75 g, 32%). RMN 9,97 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 5,47 - 5,38 (m, 1H), 4,27 (q, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,46 (d, 6H), 1,30 (t, 3H); m/z 384.

Método 9

Sal de litio del ácido 4-{[5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino}benzoico

- 5 A una solución agitada de 4-{[5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino}benzoato de etilo (Método 8; 2,75 g) en EtOH (70 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio (301 mg) en agua (15 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas, luego se concentró a vacío y se repartió entre agua (300 ml) y EtOAc (300 ml). La fase acuosa se lavó con más EtOAc (200 ml), luego se concentró a
- 10 vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (2,07 g). RMN 9,56 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 5,56 - 5,46 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,43 (d, 6H); m/z 356.

Método 10

- 15 2-Fluoro-4-{[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino}benzoato de etilo

- El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar al Método 8 usando 4-bromo-2-fluoro-benzoato de etilo en lugar de 4-yodobenzoato de etilo y la purificación se consiguió triturando con DCM dando el compuesto del epígrafe como
- 20 un sólido marrón (3,2 g). RMN (400 MHz) 10,28-10,09 (s ancho, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,87-7,77 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,47-5,34 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,48 (d, 6H), 1,30 (t, 3H); m/z 402.

Método 11

- 25 Sal de litio del ácido 2-fluoro-4-{[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino}benzoico

- El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar al Método 9 a partir de
- 2-fluoro-4-{[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino}benzoato de etilo (Método 10) en lugar de 4-{[5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-
- 30 1*H*-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino}benzoato de etilo (Método 8). RMN (400 MHz) 9,68 (s ancho, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 5,54-5,42 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,46 (d, 6H); m/z 374.

Método 12

- 35 4-{[4-(1-Isopropil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino}benzoato de etilo

A una solución de 4-(3-isopropil-2-metil-3*H*-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina (Método 1; 7,8 g) en dioxano (200 ml) se añadió 4-yodobenzoato de etilo (9,445 g),

acetato de paladio (II) (461 mg), Xantphos (1,785 g) y carbonato de cesio (22,29 g). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno, luego se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se separaron los sólidos por filtración y luego se concentró el filtrado a vacío. La purificación sobre sílice usando MeOH al 2-5 % en DCM como eluyente dio el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (3,82 g, 31%). RMN 9,87 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,72 - 5,63 (m, 1H), 4,27 (q, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,47 (d, 6H), 1,30 (t, 3H); m/z 366.

10 **Método 13**

Sal de litio del ácido 4-{[4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino}benzoico

El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar al Método 9 a partir de 4-{[4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino}benzoato de etilo (Método 12) en lugar de 4-{[5-fluoro-4-(1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il]amino}benzoato de etilo (Método 8). RMN (400,132 MHz) 9,51 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,78 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,45 (d, 6H); m/z 338.

20 **Método 14**

2-Fluoro-4-{[4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino}benzoato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar al Método 9 usando 4-bromo-2-fluoro-benzoato de metilo en lugar de 4-yodobenzoato de etilo, dando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (2,27 g). RMN: 10,08 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,92-7,76 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,72-5,58 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,50 (s, 3H en DMSO), 1,48 (d, 6H); m/z 370.

Método 15

30 Sal sódica del ácido 4-fluoro-4-{[4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino}benzoico

Se disolvió 2-fluoro-4-{[4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino}benzoato de metilo (Método 14; 1,27 g) en THF (10 ml) y se añadió NaOH 1N (3,5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo sólido se trituró con MeOH y luego se filtró y secó dando un sólido incoloro (0,8 g). El filtrado se concentró y se trituró con EtOAc, se filtró y se secó dando un segundo lote

(0,92 g). Se reunieron los dos lotes dando el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (1,72 g); RMN 400MHz) 9,56 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,80-5,68 (m, 1H), 2,50 (s, 3H en DMSO), 1,47 (d, 6H); m/z 356.

5

Método 16

N-(2-Dimetilamino-2-metil-propil)-4-yodo-benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó como en el Método 4, usando N,N-2-trimetilpropano-1,2-diamina en lugar de N,N-dimetiletildiamina y la purificación se realizó triturando en MeCN/ DCM dando un sólido incoloro. RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 7,78 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 6,95 (s ancho, 1H), 3,33 (d, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,06 (s, 6H); m/z 347.

10

Método 17

4-Bromo-N-(2-dimetilamino-2-metil-propil)-2-fluoro-benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó como en el Método 18, usando N,N-2-trimetilpropano-1,2-diamina en lugar de (2R)-1-aminopropan-2-ol. La purificación se realizó por MPLC dando el compuesto del epígrafe como aceite incoloro oil. RMN (399,902 MHz, CDCl₃) 7,94 (t, 1H), 7,46 (s ancho, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 3,38 (d, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,07 (s, 6H); m/z 318.

20

Método 18

4-Bromo-2-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxipropil]benzamida

Se añadió cloruro de 4-bromo-2-fluoro-benzoilo (4,75 g, 20 mmol) a una solución agitada de (2R)-1-aminopropan-2-ol (1,81 g, 24 mmol) y trietilamina (3,03 g, 30 mmol) en DCM (75 ml) a 0-4°C. La solución se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y luego se lavó con HCl 2N, agua y NaHCO₃ saturado. El disolvente se evaporó dando un sólido cristalino que se trituró con éter / hexano, dando el compuesto del epígrafe (4,83 g, 88%). RMN (399,9 MHz, CDCl₃) 7,97 (t, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,38-3,31 (m, 1H), 2,30 (d, 1H), 1,26 (d, 3H); m/z 277.

25

30

Método 19

4-[[5-Cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-2-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxipropil]benzamida

35

El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento del Ejemplo 1, usando 4-bromo-2-fluoro-N-[(2R)-2-hidroxipropil]benzamida (Método 18) y 5-cloro-4-(2-

metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-amina (Método 5 en el documento WO05/075461). RMN (399,9 MHz) 10,23 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,83 (q, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,76-4,75 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,21-3,18 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,43 (d, 6H), 1,08 (d, 3H); m/z 448.

Método 20

4-Bromo-2-fluoro-N-[(2S)-2-hidroxipropil]benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó como en el Método 18, usando (2S)-1-aminopropan-2-ol en lugar de (2R)-1-aminopropan-2-ol. RMN (399,9 MHz; CDCl₃) 7,97 (t, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,38-3,31 (m, 1H), 2,30 (d, 1H), 1,26 (d, 3H); m/z 277.

Método 21

4-[[5-Cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-2-fluoro-N-[(2S)-2-hidroxipropil]benzamida

El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento del Ejemplo 1, usando 4-bromo-2-fluoro-N-[(2S)-2-hidroxipropil]benzamida (Método 20) y 5-cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-amina (Método 5 en el documento WO05/075461). RMN (399,9 MHz) 10,23 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,83 (q, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,76-4,75 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,21-3,18 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,43 (d, 6H), 1,08 (d, 3H); m/z 448.

Método 22

5-Yodo-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-amina

Se calentó a 50°C durante 16 horas una solución de 4-(3-isopropil-2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamina (Método 1, 3 g, 13,8 mmol) y N-yodosuccinimida (3,3 g, 14,5 mmol) en ácido acético (35 ml). La reacción se evaporó, se inactivó con tiosulfato sódico acuoso hasta que fue incolora y luego se añadió NaOH 2,0 M (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 200 ml), los orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó dando un sólido incoloro. El sólido se añadió a acetonitrilo, se calentó hasta 60°C y luego se dejó enfriar antes de filtrar, se repitió el proceso sobre el filtrado dando el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (3,5 g, 74%). RMN (400,132 MHz, CDCl₃) 8,62 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,08 (s ancho, 2H), 4,57 (septuplete, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,48 (d, 6H); m/z 344.

Método 23**2-Amino-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-5-carbonitrilo**

Se calentó a reflujo durante 2 días una solución de 5-yodo-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-amina (Método 22, 2,2 g, 6,4 mmol) y CuCN (2,2 g, 12,8 mmol) en piridina (60 ml). El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en DMF y se cargó en una columna SCX (50 g), lavando con DMF y MeOH y luego eluyendo con amoníaco 7M / MeOH. El residuo obtenido se disolvió en DCM, luego se añadió NaOH 2,0 M (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con más DCM (3 x 200 ml). Los orgánicos reunidos se secaron y el disolvente se evaporó dando un sólido amarillo, que se disolvió en la cantidad mínima de acetonitrilo caliente, se enfrió y se filtró. El proceso se repitió con el filtrado dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino (0,81 g, 52%). RMN (400,132 MHz, CDC13) 8,54 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,60 (s ancho, 2H), 5,11 (septuplete, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,55 (d, 6H); m/z 243.

Ejemplo 22

Lo siguiente ilustra las formas farmacéuticas representativas que contienen el compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (en adelante en la presente memoria compuesto X), para uso terapéutico o profiláctico en seres humanos:-

(a): Comprimido I	mg/comprimido
Compuesto X	100
Lactosa Ph.Eur	182,75
Croscarmelosa de sodio	12,0
Pasta de almidón de maíz (pasta al 5% p/v)	2,25
Estearato de magnesio	3,0
(b): Comprimido II	mg/comprimido
Compuesto X	50
Lactosa Ph.Eur	223,75
Croscarmelosa de sodio	6,0
Almidón de maíz	15,0
Polivinilpirrolidona (pasta al 5% p/v)	2,25
Estearato de magnesio	3,0

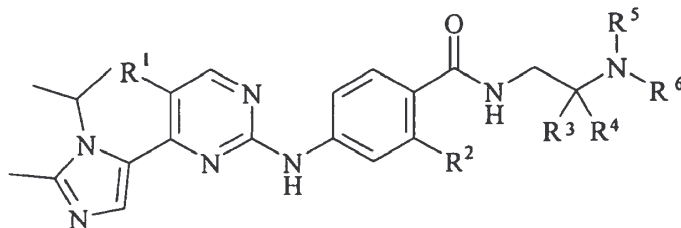
(c): Comprimido III	mg/comprimido
Compuesto X	1,0
Lactosa Ph.Eur	93,25
Croscarmelosa de sodio	4,0
Pasta de almidón de maíz (pasta al 5% p/v)	0,75
Estearato de magnesio	1,0
(d): Cápsula	mg/cápsula
Compuesto X	10
Lactosa Ph.Eur	488,5
Estearato de magnesio	1,5
(e): Inyección I	(50 mg/ml)
Compuesto X	5,0% p/v
Disolución de hidróxido sódico 1 M	15,0% v/v
Ácido clorhídrico 0,1 M	(para ajustar el pH a 7,6)
Polietilenglicol 400	4,5% p/v
Agua para inyección	resto hasta 100%
(f): Inyección II	10 mg/ml
Compuesto X	1,0% p/v
Fosfato sódico BP	3,6% p/v
Disolución de hidróxido sódico 0,1 M	15,0% v/v
Agua para inyección	resto hasta 100%
(g): Inyección III	(1 mg/ml, tamponado hasta pH 6)
Compuesto X	0,1% p/v
Fosfato sódico BP	2,26% p/v
Ácido cítrico	0,38% p/v
Polietilenglicol 400	3,5% p/v
Agua para inyección	resto hasta 100%

Nota

Las formulaciones anteriores se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Los comprimidos (a)-(c) pueden ser entéricos recubiertos por medios convencionales, por ejemplo, que proporcione un recubrimiento de ftalato acetato de celulosa.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

**(I)**

- 5 en la que:

R^1 es hidrógeno, halo o ciano;

R^2 es hidrógeno o halo;

- 10 R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo
opcionalmente sustituido con hidroxilo;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 15 2. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente
aceptables, según la reivindicación 1, en la que R^1 es hidrógeno, fluoro, cloro o ciano.

- 3 Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente
aceptables, según cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que R^2
es hidrógeno o fluoro.

- 20 4. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente
aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que R^3 es
hidrógeno o metilo.

- 25 5. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente
aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que R^4 es
hidrógeno o metilo.

6. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente
aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que R^5 es metilo.

30

7. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que R⁶ es hidrógeno o metilo.

8. Un compuesto de fórmula **(I)** según la reivindicación 1:
5 en la que:

R¹ es hidrógeno, fluoro, cloro o ciano;
R² es hidrógeno o fluoro;
R³ y R⁴ son hidrógeno o metilo;
10 uno de R⁵ y R⁶ es metilo y el otro es hidrógeno o metilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de fórmula **(I)** según la reivindicación 1:
15 seleccionado de:

N-(2-dimetilaminoetil)-4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida;
N-(2-dimetilaminoetil)-2-fluoro-4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida;
20 N-(2-dimetilaminoetil)-4-[[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida;
N-(2-dimetilaminoetil)-2-fluoro-4-[[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida;
25 4-[[5-cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-N-(2-dimetilaminoetil)-2-fluoro-benzamida;
N-(2-metilaminoetil)-4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida;
4-[[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-N-(2-metilaminoetil)benzamida;
30 4-[[5-cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-N-(2-metilaminoetil)benzamida;
4-[[5-cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-2-fluoro-N-(2-metilaminoetil)benzamida;
35 2-fluoro-N-(2-metilaminoetil)-4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida;
2-fluoro-4-[[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-N-(2-

- metilaminoetil)benzamida;
 N-(2-dimetilamino-2-metil-propil)-4-[[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida;
 N-(2-dimetilamino-2-metil-propil)-2-fluoro-4-[[5-fluoro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida;
 N-(2-dimetilamino-2-metil-propil)-4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida;
 N-(2-dimetilamino-2-metil-propil)-2-fluoro-4-[[4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]benzamida;
 4-[[5-cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-N-(2-dimetilamino-2-metil-propil)benzamida;
 4-[[5-cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-N-(2-dimetilaminoetil)benzamida;
 4-[[5-cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-N-(2-dimetilamino-2-metil-propil)-2-fluoro-benzamida;
 4-[[5-cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-2-fluoro-N-[(2S)-2-metilaminopropil]benzamida;
 4-[[5-cloro-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-2-fluoro-N-[(2R)-2-metilaminopropil]benzamida; y
 4-[[5-ciano-4-(2-metil-3-propan-2-il-imidazol-4-il)pirimidin-2-il]amino]-N-(2-dimetilaminoetil)-2-fluoro-benzamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula **(I)**, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de la fórmula **(I)**, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso como un medicamento.

12. El uso de un compuesto de la fórmula **(I)**, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

13. El uso de un compuesto de fórmula **(I)**, o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de leucemia y neoplasias malignas linfoides o cáncer de mama, pulmón, colon, recto, estómago, hígado, riñón, próstata, páncreas, vulva, piel u ovario.

5

14. El uso de un compuesto de la fórmula **(I)**, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, trastornos fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos.

10

15. Un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la fórmula **(I)** según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, y una sustancia antitumoral adicional para el tratamiento de combinación de cáncer.

15