



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 322 814**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05715376 .9**
96 Fecha de presentación : **17.02.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1718651**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.11.2006**

54 Título: **Derivados de 7H-pirrolopirimidina.**

30 Prioridad: **18.02.2004 GB 0403606**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.06.2009

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Caravatti, Giorgio y**
Vaupel, Andrea

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 322 814 T3

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

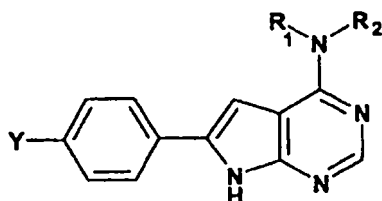
DESCRIPCIÓN

Derivados de 7H-pirrolopirimidina.

5 Esta invención se relaciona con los derivados de la 7H-pirrolopirimidina y con el uso de aquellos derivados para la preparación de una composición farmacéutica, y su preparación farmacéutica.

Por consiguiente la invención proporciona los compuestos de fórmula I,

10



(I)

20

en donde

25 R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno, metil, etil o propil;

Y es (R₃)_n-X- o A(R₃)(R₃)C-;

en donde

30 X es CH₂ o -C(O)-;

A es hidroxil;

35 n es 1

R₃ es metil, piperazinil, morfolino o imidazoil todos de los cuales pueden ser no sustituidos o sustituidos; en donde el sustituyente(s) es o son metil;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de esta.

WO 2003/037897 y WO 2003/013541, así como WO 2005/075460 y WO 2005/067546, revelan los compuestos donde, en lugar de NR₁R₂ en los compuestos de la fórmula I, heterociclil o aril sustituido N está presente.

45 Anteriormente y de otra manera donde en la presente descripción los siguientes términos tienen los siguientes significados.

Carbonil es un radical -C(O)-.

50 Hidroxil es un radical -OH.

Los sustituyentes R₃ son uno o más, preferiblemente hasta 3, sustituyentes metilo.

Los compuestos de fórmula I y enumerados a continuación, se refieren aquí como agentes de la invención.

55 Las sales farmacéuticamente aceptables de los agentes ácidos de la Invención son sales formadas con bases, a saber sales catiónicas tales como sales alcalinas y de metal alcalinotérreo, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, así como sales de amonio, tales como sales de amonio, trimetil-amonio, dietilamonio, y tris-(hidroximetil)-metil amonio.

60 Del mismo modo las sales de adición de ácido, tales como de ácidos minerales, ácidos orgánico carboxílico y orgánico sulfónico por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, también es posible proporcionar un grupo básico, tal como piridil, constituye parte de la estructura.

65 Para los propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Solamente las sales que son farmacéuticamente aceptables y no-tóxicas (en las dosificaciones apropiadas) se utilizan terapéuticamente y aquellas sales son, por lo tanto preferidas.

ES 2 322 814 T3

Los Agentes de la Invención que comprenden grupos hidroxilo libres también pueden existir en la forma de ésteres farmacéuticamente aceptables, separables fisiológicamente, y como tales se incluyen dentro del alcance de la invención. Tales ésteres farmacéuticamente aceptables son preferiblemente profármacos derivados de éster, tales que sean transformables por solubilización o división bajo condiciones fisiológicas de los correspondientes Agentes de la Invención que comprenden grupos hidroxilo libres. Los profármacos ésteres farmacéuticamente aceptables apropiados son aquellos derivados a partir de un ácido carboxílico, un monoéster de ácido carbónico o un ácido carbámico, ventajosamente los ésteres derivados de un ácido alcanico inferior no sustituido o sustituido o un ácido arilcarboxílico.

Los compuestos de fórmula I exhiben propiedades farmacológicas valiosas en mamíferos y son particularmente útiles como inhibidores de Bcr-Abl

En la leucemia mielógena crónica (CML), un translocación cromosomal balanceada recíprocamente en células madre hematopoyéticas (HSCs) produce el gen híbrido BCR-ABL. Este último codifica la proteína de fusión oncogénica Bcr-Abl. Mientras que ABL codifica una proteína tirosina quinasa regulada estrechamente, la cual juega un papel fundamental en la proliferación celular regulable, adherencia y apoptosis, el gen de fusión BCR-ABL codifica como un quinasa constitutivamente activa, que transforma HSCs para producir un fenotipo que muestra proliferación clonal desregulada, capacidad reducida para adherir al estroma de la médula ósea y una respuesta apóptica reducida para estímulos mutagénicos, que le permiten acumular progresivamente más transformaciones malignas. Los granulocitos resultantes fallan para desarrollar en linfocitos maduros y se liberan en la circulación, conduciendo a una deficiencia en las células maduras e incrementando la susceptibilidad a la infección. Los inhibidores ATP-competitivos de Bcr-Abl previenen la quinasa a partir de la actividad de las rutas mitogénica y anti-apoptótica (por ejemplo, quinasa P-3 y STAT5), conduciendo a la muerte de las células fenotipo BCR-ABL y por consiguiente proporcionando una terapia efectiva contra CML. Un agente de la invención, como un inhibidor de Bcr-Abl, es de este modo especialmente apropiado, para la terapia de enfermedades relacionadas con la sobreexpresión de Bcr-Abl, especialmente leucemias, por ejemplo, CML o ALL.

Como se describe anteriormente y de ahora en adelante, los compuestos de fórmula I tienen propiedades farmacológicas valiosas.

La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de actividad del receptor c-Abl, Bcr-Abl, Raf y VEGF de la tirosina quinasa, se puede demostrar de la siguiente manera:

Prueba de actividad contra la proteína tirosina quinasa c-Abl. La prueba se conduce como un ensayo de enlace filtro de la siguiente manera: El dominio quinasa His-tagged de c-Abl se clona y expresa en el sistema baculovirus/Sf9 como se describe por Bhat *et al.*, J. Biol. Chem. 272, 16170-5 (1997). Una proteína de 37 kD (quinasa c-Abl) se purifica por un procedimiento de dos etapas sobre una columna de quelato metálico de cobalto seguido por una columna de intercambio aniónico con una producción de 1-2 mg/L de células Sf9. La pureza de la quinasa c-Abl es >90% como se discrimina por SDS-PAGE después de la tinción con azul de Coomassie. El ensayo contiene: quinasa c-Abl (50 ng), Tris-HCl 20 mM, pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 10 μM, DTT 1 mM y 0.06 μCi/ensayo [³³P]-ATP (ATP 5 μM) utilizando 30 μg/mL de poly-Ala,Glu,Lys,Tyr-6:2:5:1 (Poly-AEKY, Sigma P1152) en la presencia de DMSO al 1%, volumen total de 30 μL. Las reacciones se terminaron por la adición de 10 μL de EDTA 250 mM, y 30 μL de la mezcla de reacción se transfiere sobre una membrana Immobilon-PVDF (Millipore, Bedford, MA, USA) previamente remojada por 5 min con metanol, se aclara con agua, luego se remoja por 5 min con H₃PO₄ 0.5% y se monta sobre un manifold de vacío con un fuente de vacío desconectada. Después de ubicar todas las muestras, el vacío se conecta y cada pozo se aclara con 200 μL de H₃PO₄ 0.5%. Las membranas se retiraron y lavaron en un agitador con H₃PO₄ 0.5% (4 veces) y una vez con etanol. Las membranas se cuentan después de secar a temperatura ambiente, montaje en marco Packard TopCount de 96-pozos, y la adición de 10 μL/pozo de Microscint TM (Packard). Los valores de IC₅₀ que pueden ser encontrados con los compuestos de fórmula I están en el rango de 1 a 10'000 nM, preferiblemente en el rango de 1 a 1000 nm y más preferiblemente en el rango de 1 a 100 nM.

Prueba de actividad contra Bcr-Abl. La línea celular progenitor de murine mieloide 32Dcl3 transfectada con el vector expresión de p210 Bcr-Abl pGDp210Bcr/Abl (32D-bcr/abl) se obtuvo a partir de J. Griffin (Dana Faber Cancer Institute, Boston, MA, USA). Las células expresan la proteína de fusión Bcr-Abl con una quinasa Abl activa constitutivamente y el factor de crecimiento proliferativo independiente. Las células se expandieron en RPMI 1640 (AMIMED), suero fetal bovino al 10%, glutamina 2 mM (Gibco) ("medio completo"), y un stock de trabajo se prepara, mediante alícuotas congeladas de 2 x 10⁶ células por vial en medio de congelación (FCS 95%, DMSO 5% (SIGMA)). Después de descongelar, las células se utilizan durante un máximo de 10-12 pasajes para los experimentos. Para las pruebas celulares, los compuestos se disuelven en DMSO y se diluyen con medio completo para producir una concentración inicial de 10 μM seguido por la preparación de diluciones en serie de 3-veces en medio completo. 200'000 de células 32D-Bcr/Abl en 50 μL de medio completo se siembran por pozo en placas de cultivo de tejido de 96 pozos de fondo redondo. 50 μL por pozo de las diluciones en serie de 3-veces del compuesto de prueba, se adicionaron a las células por triplicado. Las células sin tratar se utilizan como control. El compuesto se incubó junto con las células por 90 min a 37°C, 5% de CO₂, seguido por la centrifugación de las placas de cultivo de tejido a 1300 rpm (centrífuga Beckman GPR) y se extraen los sobrenadantes mediante la aspiración cuidadosa, teniendo cuidado de no retirar ninguna de las células pelletizadas. Los pellets celulares se lisaron por la adición de 150 μL de solución reguladora de lisis (Tris/HCl 50 mM, pH 7.4, cloruro de sodio 150 mM, EDTA 5 mM, EGTA 1 mM, NP-40 al 1%, ortovanadato de sodio 2 mM,

ES 2 322 814 T3

PMSF 1 mM, 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de aprotinina y 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de leupeptina) y se utiliza inmediatamente para el ELISA o se almacena congelado en las placas a -20°C hasta su uso. Las placas ELISA negras (placas negras Packard HTRF-96) se precubren durante la noche a 4°C con 50 ng/pozo del dominio anti-abl-SH3 policlonal de conejo Ab 06-466 de Upstate en 50 μL de PBS. Después de lavar 3 veces con 200 $\mu\text{L}/\text{pozo}$ de PBS que contiene 0.05% de Tween20 (PBST) y 0.5% de TopBlock (Juro), los sitios de enlace de la proteína residual se bloquean con 200 $\mu\text{L}/\text{pozo}$ de PBST, 3% de TopBlock por 4 h a temperatura ambiente seguido por la incubación con 50 μL de lisados de células sin tratar o tratadas con el compuesto (20 μg de la proteína total por pozo) por 3-4 h a 4°C . Después de 3 lavados, 50 $\mu\text{L}/\text{pozo}$ de anti-fosfotirosina Ab PY20(AP) marcada con fosfatasa alcalina (Zymed) se diluyen a 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en solución reguladora de bloqueo se adiciona y incuba durante la noche (4°C). Para todas las etapas de incubación las placas se cubrieron con selladores de placa (Costar). Finalmente, las placas se lavaron otras tres veces con solución reguladora de lavado y una vez con agua desionizada antes de la adición de 90 $\mu\text{L}/\text{pozo}$ de AP-sustrato CDPStar RTU con Emerald II. Las placas, ahora selladas con selladores de placa Packard TopSealTM-A, se incuban por 45 min a temperatura ambiente en la oscuridad y se mide la luminiscencia cuantificando los conteos por segundo (CPS) con un Contador de Centelleo de Microplaca Packard Top Count (Top Count).

La diferencia entre la lectura de ELISA (CPS) obtenida con los lisados de las células 32D-Bcr/Abl sin tratar y la lectura para el ensayo de fondo (todos los componentes, pero sin lisado de la célula) se calcula y toma como el 100% de reflectancia de la proteína Bcr-Abl fosforilada constitutivamente presente en estas células. La actividad del compuesto sobre la actividad de Abl Bcr-quinasa se expresa como reducción del porcentaje de la fosforilación de Bcr-Abl. Los valores para la IC_{50} y IC_{90} se determinaron a partir de las curvas de respuesta-dosis por extrapolación gráfica. Los valores de IC_{50} que pueden ser encontrados con los compuestos de fórmula I están en el rango de 1 a 10^7 000 nM, preferiblemente en el rango de 1 a 5000 nM, aún más preferiblemente en el rango de 1 a 1000 nM.

Prueba para la actividad contra Bcr-Abl mutante: La actividad de los compuestos sobre la actividad de Abl Bcr-quinasa del mutante M351T se evalúa como se describe anteriormente, excepto que se utilizan las células 32Dc13 transfectadas con el mutante Bcr-Abl en lugar de p210 Bcr-Abl.

Ensayo de la proteína quinasa c-Raf-1: La proteína c-Raf-1 recombinante se obtiene por la infección triple de las células Sf21 con baculovirus recombinante GST-c-Raf-1 junto con los baculovirus v-Src y v-Ras recombinantes, que se necesitan para la producción de c-Raf-1 quinasa activa (Williams *et al.*, PNAS 1992; 89:2922-6). Se necesita Ras (v-Ras) activa para reclutar c-Raf-1 a la membrana celular y v-Src para fosforizar c-Raf-1 para activarla completamente. Las células se siembran a 2.5×10^7 células por 150 mm de placa y se dejan unir a una placa de 150 mm por 1 hr a RT. El medio (SF900II que contiene 10% de FBS) se aspira y los baculovirus GST-c-Raf-1, v-Ras y v-Src recombinantes se adicionaron a MOI de 3.0, 2.5 y 2.5, respectivamente, en un volumen total de 4-5 mL. Las células se incuban por 1 hr a RT y luego se adicionan 15 mL de medio. Las células infectadas se incuban por 48-72 hr a 27°C . Las células Sf21 infectadas se raspan y recolectan dentro de un tubo de 50 mL y se centrifugan por 10 min a 4°C a 1100 g en una centrifuga Sorvall. El pellet celular se lava una vez con PBS frío como el hielo y se lisa con 0.6 mL de solución reguladora de lisis por 2.5×10^7 células. La lisis completa de las células se logra después de 10 min sobre hielo con el pipeteo ocasional. Los lisados celulares se centrifugaron por 10 min a 4°C a 14,500 g en una centrifuga Sorvall con el rotor SS-34 y el sobrenadante se transfiere a un tubo fresco y se almacena a -80°C . c-Raf-1 se purifica a partir de los lisados celulares utilizando 100 μL de cuentas 4B sefarosa-glutaciona empacadas, equilibradas en PBS congelado por 2.5×10^7 células. Se permite que GST-c-Raf-1 se enlace a las cuentas a 4°C por 1 hr con balanceo. El enlace GST-c-Raf-1 con las cuentas se transfiere a una columna. La columna se lava una vez con solución reguladora de lisis y dos veces con una solución de salina reguladora Tris fosfato, congelada. Se adiciona solución reguladora de elución congelada y el flujo de la columna se detiene para permitir que el glutatión libre desestabilice la interacción de GST-c-Raf-1 con las cuentas de glutatión sefarosa. Las fracciones (1 mL) se recolectan en tubos enfriados con anticipación. Cada tubo contiene 10% de glicerol (concentración final) para mantener la actividad de la quinasa durante los ciclos de congelación-descongelación. Las fracciones purificadas de la proteína quinasa GST-c-Raf-1 se almacenan a -80°C .

$\text{I}\kappa\text{B}$ se utiliza como sustrato para la quinasa c-Raf-1. $\text{I}\kappa\text{B}$ se expresa en bacterias como una proteína BL21 de His-tagged. Las bacterias LysS que contienen el plásmido $\text{I}\kappa\text{B}$ se cultivan en un OD600 de 0.6 en medio LB, luego se inducen para expresar el $\text{I}\kappa\text{B}$ con IPTG (concentración final de 1 mM) por 3 hrs a 37°C y luego las bacterias se lisan por sonicación (puesta de límite de microtip por 3 veces a 1 min cada uno en solución reguladora de sonicación [Tris 50 mM pH 8.0, DTT 1 mM, EDTA 1 mM]) y se centrifuga a 10,000 g por 15 min. El sobrenadante se mezcla con sulfato de amonio para obtener una concentración final del 30%. Esta mezcla se agita por 15 min a 4°C , luego se hace girar a 10,000 g por 15 min. El pellet se resuspende en solución reguladora de enlace (Novagen) que contiene BSA 10 mM. Esta solución se aplica para Ni-agarosa (Novagen) y se lava de acuerdo con el Novagen manual. $\text{I}\kappa\text{B}$ se eluye a partir de la columna utilizando solución reguladora de elución (imidazol 0.4 M, NaCl 0.2 M, Tris 8 mM pH 7.9). Las fracciones que contienen la proteína se dialisan en Tris 50 mM pH 8, DTT 1 mM. La actividad de la proteína quinasa c-Raf-1 se analiza en la presencia o ausencia de inhibidores, cuantificando la incorporación de ^{33}P a partir de [γ - ^{33}P] ATP en $\text{I}\kappa\text{B}$. El ensayo se realiza en placas de 96-pozos a temperatura ambiente por 60 min. Estas contienen (volumen total de 30 μL): c-Raf-1 quinasa (400 ng), Tris-HCl 25 mM, pH 7.5, MgCl_2 5 mM, MnCl_2 5 mM, Na_3VO_4 10 μM , DTT 1 mM y 0.3 $\mu\text{Ci}/\text{ensayo}$ [γ - ^{33}P]-ATP (10 μM de ATP) utilizando 600 ng de $\text{I}\kappa\text{B}$ en la presencia de DMSO al 1%. Las reacciones se terminaron, mediante la adición de 10 μL de EDTA 250 mM y 30 μL de la mezcla de reacción se transfiere dentro de la membrana Immobilon-PVDF (Millipore, Bedford, MA, USA) previamente remojada por 5 min con metanol, se aclara con agua, luego se remoja por 5 min con H_3PO_4 al 0.5% y se monta sobre un manifold de vacío con fuente de vacío desconectada. Después de ubicar todos los muestreadores, el vacío se conecta y cada pozo se

ES 2 322 814 T3

aclara con 200 μL de H_3PO_4 al 0.5%. Las membranas se retiraron y se lavan 4 x sobre un agitador con H_3PO_4 al 0.5%, una vez con etanol. Las membranas se cuentan después de secar a temperatura ambiente, montaje en marco Packard TopCount 96-pozos, y se adiciona 10 μL /pozo de Microscint TM (Packard). El % de inhibición, a 10 M, los valores que pueden ser encontrados con los compuestos de fórmula I están en el rango de 10 a 100%, preferiblemente en el rango de 25 a 100%, aún más preferiblemente en el rango de 50 a 100%.

Prueba para la actividad contra el receptor-VEGF de la tirosina quinasa. La prueba se conduce utilizando receptor-VEGF de la tirosina quinasa Flt-3. El procedimiento detallado es de la siguiente manera: 30 μL de la solución de quinasa (10 ng del dominio quinasa de Flt-3, Shibuya *et al.*, Oncogene 5, 519-24 [1990]) en Tris-HCl 20 mM pH 7.5, dicloruro de manganeso (MnCl_2) 3 mM, cloruro de magnesio (MgCl_2) 3 mM, vanadato de sodio 10 μM , 0.25 mg/mL de polietilenglicol (PEG) 20000, ditioneitol 1 mM y 3 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ de poly(Glu,Tyr) 4:1 (Sigma, Buchs, Switzerland), 8 μM [^{33}P]-ATP (0.2 μCi), DMSO al 1%, y 0 a 100 μM del compuesto que será analizado, se incuban juntos por 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción entonces se termina, mediante la adición de 10 μL de etilendiaminatetraacetato (EDTA) 0.25 M pH 7. Utilizando un dispensador multicanal (LAB SYSTEMS, USA), una alícuota de 20 μL se aplica a una membrana de PVDF (= polivinil difluoruro) Immobilon P (Millipore, Bedford, USA), a través de un manifold de filtro microtitulador Gibco-BRL y conectado al vacío. Continuando con la eliminación completa del líquido, la membrana se lava 4 veces sucesivamente en un baño que contiene 0.5% de ácido fosfórico (H_3PO_4) y una vez con etanol, se incuba por 10 minutos cada vez mientras que se agita, luego se monta en un Manifold TopCount Hewlett Packard y la radioactividad determinada después de la adición de 10 μL de Microscint® (contador de β -centelleo líquido). Los valores de IC_{50} se determinaron mediante un análisis de regresión lineal de los porcentajes para la inhibición de cada compuesto en al menos cuatro concentraciones (por regla general 0.01, 0.1, 1.0 y 10 μmol). Los valores de IC_{50} que pueden ser encontrados con los compuestos de fórmula 1 están en el rango de 1 a 10'000 nM, preferiblemente en el rango de 1 a 5000 nM, aún más preferiblemente en el rango de 1 a 1000 nM y más preferiblemente en el rango de 1 a 500 nM.

La inhibición de la autofosforilación del KDR-receptor VEGF-inducido, se puede confirmar con otro experimento en células *in vitro*: Las células CHO transfectadas, que expresan permanentemente el receptor (KDR) de VEGF humano, se siembran en medio de cultivo completo con suero fetal bovino 10% (FCS) en placas de cultivo de células de 6 pozos y se incuban a 37°C bajo CO_2 al 5% hasta que muestran aproximadamente el 80% de confluencia. Los compuestos que serán analizados, luego se diluyen en medio de cultivo (sin FCS, con albúmina de suero bovino al 0.1%) y se adiciona a las células. (Los controles contienen medio sin compuesto de pruebas). Después de dos horas de incubación a 37°C, se adiciona VEGF recombinante; la concentración final de VEGF es 20 ng/mL. Después de otros cinco minutos de incubación a 37°C, las células se lavaron dos veces con PBS congelado (solución salina reguladora de fosfato) e inmediatamente se lisa en 100 μL de solución reguladora de lisis por pozo. Los lisados luego se centrifugan para retirar el núcleo celular, y las concentraciones de la proteína de los sobrenadantes se determinaron utilizando un ensayo de proteína comercial (BIORAD). Además los lisados pueden ser utilizados de inmediato o, si es necesario, se almacenan a -20°C.

Un ELISA de fase doble se realiza para medir la fosforilación del receptor KDR: un anticuerpo monoclonal para KDR (por ejemplo Mab 1495.12.14) se inmoviliza sobre placas de ELISA negras (OptiPlate™ HTRF-96 de Packard). Las placas luego se lavan y los remanentes sitios enlace de proteína libre se saturan con BSA al 1% en PBS. Los lisados celulares (20 μg de proteína por pozo) luego se incuban en estas placas durante la noche a 4°C junto con un anticuerpo anti-fosfotirosina acoplado con fosfatasa alcalina (PY20:AP de Transduction Laboratories). Las placas se lavan una vez más y el enlace del anticuerpo antifosfotirosina con el receptor fosforilado capturado luego se demuestra utilizando un sustrato AP luminescente (CDP-Star, listo para utilizar, con Emerald II; TROPIX). La luminiscencia se determina en un Packard Top Count Microplate Scintillation Counter (Top Count). La diferencia entre la señal del control positivo (estimulado con VEGF) y aquel del control negativo (no estimulado con VEGF) corresponde a la fosforilación del receptor KDR del VEGF-inducido (= 100%). La actividad de las sustancias probadas se calcula como % de inhibición de fosforilación del receptor KDR del VEGF-inducido, en donde la concentración de la sustancia que induce la mitad de la inhibición máxima se define como la IC_{50} (dosis efectiva para el 50% de inhibición). Los valores de IC_{50} que se pueden encontrar con los compuestos de fórmula I están en el rango de 1 a 10'000 nM, preferiblemente en el rango de 1 a 5000 nM, aún más preferiblemente en el rango de 1 a 2000 nM. Los valores del % de inhibición que pueden ser encontrados con los compuestos de fórmula I están en el rango de 10 a 100%, preferiblemente en el rango de 30 a 100%, aún más preferiblemente en el rango de 50 a 100%.

Un agente de la invención inhibe adicionalmente BCR-Abl, c-Abl también a diferentes grados otras tirosinas quinastas involucradas en la transducción de la señal que son mediadas por los factores tróficos, por ejemplo Raf quinasa, Arg, quinastas a partir de la familia Src, especialmente c-Src quinasa, Lck, y Fyn; también quinastas de la familia EGF, por ejemplo, c-erbB2 quinasa (HER-2), c-erbB3 quinasa, c-erbB4 quinasa; receptor quinasa del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1 quinasa), especialmente miembros de la familia de la tirosina quinasa del receptor-PDGF, tales como PDGF-receptor quinasa, CSF-1-receptor quinasa, Kit-receptor quinasa y receptor de VEGF quinasa; y también serina/treonina quinastas, todos de los cuales juegan un papel en la regulación de crecimiento y transformación en células de mamífero, que incluyen las células humanas.

La inhibición de c-erbB2 tirosina quinasa (HER-2) se puede medir, por ejemplo, de la misma manera como la inhibición de EGF-R proteína quinasa, utilizando procedimientos conocidos.

ES 2 322 814 T3

Sobre la base de estos estudios, un agente de la invención muestra eficacia terapéutica especialmente contra desórdenes dependientes de la desregulación de la proteína quinasa, especialmente leucemias y enfermedades proliferativas.

5 Un agente de la invención también es efectivo contra un número de enfermedades por ejemplo, un número de enfermedades asociadas con la desregulación de la proteína quinasa especialmente enfermedades neoplásicas por ejemplo, tumores sólidos, leucemias y otros “tumores líquidos”, especialmente aquellos que expresan c-kit, KDR, Flt-1 o Flt-3, tales como especialmente cáncer de seno, cáncer del colon, cáncer de pulmón (especialmente cáncer de pulmón de célula pequeña), cáncer de la próstata o sarcoma de Kaposi.

10 Un agente de la invención también inhibe el crecimiento de tumores y es esencialmente adecuado para prevenir la diseminación metastásica de tumores y el crecimiento de micrometástasis por ejemplo Raf quinasa, Arg, quinasas a partir de la familia Src, especialmente c-Src quinasa, Lck, y Fyn; también quinasas de la familia EGF, por ejemplo, c-erbB2 quinasa (HER-2), c-erbB3 quinasa, cerbB4 quinasa; factor de crecimiento receptor quinasa similar a la insulina (IGF-1 quinasa), especialmente miembros de la familia tirosina quinasa del PDGF-receptor, tales como PDGF-receptor quinasa, CSF-1-receptor quinasa, Kit-receptor quinasa y receptor-VEGF quinasa; y también serina/treonina quinasas, todas de las cuales juegan un papel en la regulación de crecimiento y transformación en las células de mamífero, que incluyen las células humanas.

20 Un agente de la invención también es efectivo contra las enfermedades causadas por neovascularización ocular, especialmente retinopatías, tales como retinopatía diabética o degeneración de la mácula relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, tales como hemangioma, desórdenes proliferativos de la célula mesangial, tales como enfermedades renales crónica o aguda, por ejemplo, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica o rechazo de transplantes, o especialmente enfermedad renal inflamatoria, tales como glomerulonefritis, especialmente mesangioproliferativo glomerulonefritis, síndrome hemolítica-urémico, nefropatía diabética, nefriclerosis hipertensa, ateroma, arterial restenosis, enfermedades autoinmunes, diabetes, endometriosis, asma crónica.

30 Un agente de la invención no es solamente para el manejo de humanos (profiláctico y preferiblemente terapéutico), sino también para el tratamiento de otros animales de sangre caliente, por ejemplo de animales útiles comercialmente, por ejemplo roedores, tales como ratones, conejos o ratas, o conejillos de indias. Dicho compuesto también se puede utilizar como un estándar referencia en los sistemas de prueba descritos anteriormente para permitir una comparación con otros compuestos.

35 La presente invención también se relaciona especialmente con el uso de un agente de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, especialmente un agente de la invención que se dice que es preferido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la preparación de una composición farmacéutica para el manejo terapéutico y también profiláctico de una o más de las enfermedades mencionadas anteriormente, especialmente una enfermedad neoplásica, en particular si la enfermedad responde a la inhibición de una proteína tirosina quinasa, especialmente a la inhibición de Bcr-Abl.

De acuerdo con lo precedente la presente invención también proporciona una nueva serie de modalidades:

45 A. Un agente de la invención para utilizar como un producto farmacéutico, o para utilizar en la prevención, mejora o tratamiento de cualquier enfermedad o condición como se describe anteriormente, por ejemplo, una enfermedad o condición proliferativa.

50 B. Una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, para utilizar como un agente anti-proliferativo o para utilizar en la prevención, mejora o tratamiento de cualquier enfermedad o condición como se describe anteriormente, por ejemplo, una enfermedad o condición proliferativa.

55 C. Uso de un agente de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para utilizar como un agente anti-proliferativo o para utilizar en la prevención, mejora o tratamiento de cualquier enfermedad o condición como se describe anteriormente, por ejemplo, una enfermedad o condición proliferativa.

Un agente de la invención puede ser administrado solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos, posible terapia de combinación tomando la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos que se dan escalonados o independientemente uno del otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más agentes terapéuticos. Un agente de la invención puede adicionalmente o además ser administrado especialmente para terapia tumoral, tal como terapia de leucemia, en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, intervención quirúrgica, o una combinación de estas. Una terapia a largo plazo es igualmente posible como es una terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describe anteriormente. Otros tratamientos posibles son terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión del tumor, o incluso terapia quimiopreventiva, por ejemplo en pacientes de riesgo.

ES 2 322 814 T3

Un agente de la invención puede ser administrado solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Tales agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de aromataasa, antiestrógenos, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes activos del microtúbulo, agentes de alquilación, inhibidores de la histona deacetilasa, inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de COX-2, inhibidores de MMP, inhibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platino, compuestos que disminuyen la actividad de la proteína quinasa y otros compuestos anti-angiogénicos, agonistas de la gonadorelina, anti-andrógenos, bengamidas, bisfosfonatos, anticuerpos antiproliferativos y temozolomida (TEMODAL®).

El término “inhibidores de aromataasa” como se utiliza aquí se relaciona con los compuestos que inhiben la producción de estrógenos, i.e. la conversión de los sustratos androstenodiona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente exemestano y formestano y, en particular, no-esteroides, especialmente aminoglutetimida, vorozol, fadrozol, anastrozol y, muy especialmente, letrozol. El exemestano puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial AROMASIN™. El formestano puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial LENTARON™. El fadrozol puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial AFEMA™. El anastrozol puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ARIMIDEX™. El letrozol puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial FEMARA™ o FEMAR™. La aminoglutetimida puede ser administrada, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ORIMETEN™. Una combinación de la invención que comprende un agente antineoplásico, el cual es un inhibidor de la aromataasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores de seno positivos del receptor de hormona.

El término “antiestrógenos” como se utiliza aquí se relaciona con los compuestos que antagonizan el efecto de estrógenos en el nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a tamoxifen, fulvestrant, raloxifeno y raloxifeno clorhidrato. El tamoxifeno puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial NOLVADEX™. El raloxifeno clorhidrato puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial EVISTA™. El fulvestrant puede ser formulado como se revela en US 4,659,516 o puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial FASLODEX™.

El término “inhibidores de la topoisomerasa I” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a topotecan, irinotecan, 9-nitrocamptotecina y la camptotecina macromolecular conjugada PNU-166148 (compuesto A1 en WO99/17804). El irinotecan puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial CAMPTOSAR™. El topotecan puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial HYCAMTIN™.

El término “inhibidores de la topoisomerasa II” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a las antraciclinas doxorubicina (que incluyen formulación liposomal, por ejemplo, CAELYX™), epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ETOPOPHOS™. El tenipósido puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial VM 26-BRISTOL™. La doxorubicina puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ADRIBLASTIN™. La epirubicina puede ser administrada, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial FARMORUBICIN™. La idarubicina puede ser administrada, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ZAVEDOS™. La mitoxantrona puede ser administrada, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial NOVANTRON™.

El término “agentes activos del microtúbulo” se relaciona con agentes que estabilizan el microtúbulo y que desestabilizan el microtúbulo que incluyen, pero no limitan a los taxanos paclitaxel y docetaxel, los alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente vinblastina sulfato, vincristina especialmente vincristina sulfato, y vinorelbina, discodermolida y epotilonas, tales como epotilona B y D. El docetaxel puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial TAXOTERE™. La vinblastina sulfato puede ser administrada, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial VINBLASTIN R.P.™. La vincristina sulfato puede ser administrada, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial FARMISTIN™. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se revela en US 5,010,099.

El término “agentes de alquilación” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a ciclofosfamida, ifosfamida y melfalán. La ciclofosfamida puede ser administrada, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial CYCLOSTIN™. La ifosfamida puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial HOLOXAN™.

El término “inhibidores de la histona deacetilasa” se relaciona con los compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que posee actividad antiproliferativa.

El término “inhibidores de la farnesil transferasa” se relaciona con los compuestos que inhiben la farnesil transferasa y que poseen actividad antiproliferativa.

5 El término “inhibidores de COX-2” se relaciona con los compuestos que inhiben la enzima ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2) y que poseen actividad antiproliferativa tales como celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®) y lumiracoxib (COX189).

10 El término “inhibidores de MMP” se relaciona con los compuestos que inhiben la matriz metaloproteínasa (MMP) y que poseen actividad antiproliferativa.

10 El término “inhibidores de mTOR” se relaciona con los compuestos que inhiben el objetivo de mamífero de la rapamicina (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa tales como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 y ABT578.

15 El término “antimetabolitos antineoplásicos” incluye, pero no se limita a 5-fluorouracil, tegafur, capecitabina, cladribina, citarabina, fludarabina fosfato, fluorouridina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, hidroxiurea, metotrexato, edatrexato y sales de dichos compuestos, y adicionalmente ZD 1694 (RALTITREXED™), LY231514 (ALIMTA™), LY264618 (LOMOTREXOL™) y OGT719.

20 El término “compuestos de platino” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a carboplatino, cis-platino y oxaliplatino. El carboplatino puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial CARBOPLAT™. El oxaliplatino puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ELOXATIN™.

25 El término “compuestos que disminuyen la actividad de la proteína quinasa y otros compuestos anti-angiogénicos” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a compuestos que aminoran la actividad de por ejemplo, el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), c-Src, proteína quinasa C, Factor de Crecimiento derivado de la Plaqueta (PDGF), Bcr-Abl tirosina quinasa, c-kit, Flt-3 y Receptor I del Factor de Crecimiento similar a la Insulina (IGF-IR) y Quinasas dependientes de la Ciclina (CDKs), y compuestos anti-angiogénicos que tienen otro mecanismo de acción que disminuyen la actividad de la proteína quinasa. Los compuestos que aminoran la actividad de VEGF son especialmente compuestos que inhiben el receptor de VEGF, especialmente la actividad de la tirosina quinasa del receptor de VEGF, y compuestos enlace con VEGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas y anticuerpos monoclonales genérica y específicamente revelados en WO 98/35958 (que describe los compuestos de fórmula I), WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 y EP 0 769 947; aquellos como se describen por M. Prewett *et al* en Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, por F. Yuan *et al* in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, December 1996, por Z. Zhu *et al* en Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214, y por J. Mordenti *et al* en Toxicologic Pathology, vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999; en WO 00/37502 y WO 94/10202; Angiostatin™, descrita por M. S. O'Reilly *et al*, Cell 79, 1994, 315-328; y Endostatin™, descrita por M. S. O'Reilly *et al*, Cell 88, 1997, 277-285; los compuestos que aminoran la actividad de EGF son especialmente compuestos que inhiben el receptor de EGF, especialmente la actividad de la tirosina quinasa del receptor de EGF, y los compuestos enlace con EGF, y son en particular aquellos compuestos genéricos y específicamente revelados en WO 97/02266 (que describe los compuestos de fórmula IV), EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente, WO 96/33980; los compuestos que aminoran la actividad de c-Src incluyen, pero no se limitan a, compuestos que inhiben la actividad de la proteína c-Src tirosina quinasa como se define a continuación y con los inhibidores de la interacción SH2 tales como aquellos revelados en WO97/07131 y WO97/08193;

50 compuestos que inhiben la actividad de la proteína c-Src tirosina quinasa incluyen, pero no se limitan a, compuestos que pertenecen a las clases de estructura de pirrolopirimidinas, especialmente pirrolo[2,3-d]pirimidinas, purinas, pirazopirimidinas, especialmente pirazo[3,4-d]pirimidinas, pirazopirimidinas, especialmente pirazo[3,4-d]pirimidinas y piridopirimidinas, especialmente pirido[2,3-d]pirimidinas. Preferiblemente, el término se relaciona con aquellos compuestos revelados en WO 96/10028, WO 97/28161, WO97/32879 y WO97/49706; los compuestos que disminuyen la actividad de la proteína quinasa C, son especialmente aquellos derivados de la estaurosporina revelados en EP 0 296 110 (la preparación farmacéutica se describe en WO 00/48571) compuestos que son inhibidores de la proteína quinasa C; otros compuestos específicos que aminoran la actividad de la proteína quinasa y que también se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención son Imatinib (Gleevec®/Glivec®), PKC412, Iressa™ (ZD1839), PKI166, PTK787, ZD6474, GW2016, CHIR-200131, CEP-7055/CEP- 5214, CP-547632 y KRN-633; compuestos anti-angiogénicos que tienen otro mecanismo de acción que disminuyen la actividad de la proteína quinasa incluyen, pero no se limitan a por ejemplo, talidomida (THALOMID), celecoxib (Celebrex), SU5416 y ZD6126.

65 El término “agonista de gonadorelina” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a abarelix, goserelina y goserelina acetato. La goserelina se revela en US 4,100,274 y puede ser administrada, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ZOLADEX™. El abarelix puede ser formulado, por ejemplo como se revela en US 5,843,901.

ES 2 322 814 T3

El término “anti-andrógenos” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a bicalutamida (CASODEX™), que puede ser formulada, por ejemplo, como se revela en US 4,636,505.

5 El término “bengamidas” se relaciona con bengamidas y derivados de estas que tienen propiedades antiproliferativas.

El término “bisfosfonatos” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a ácido etridrónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico y ácido zoledrónico. El “ácido etridrónico” puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial DIDRONEL™. El “ácido clodrónico” puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial BONEFOS™. El “ácido tiludrónico” puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial SKELID™. El “ácido pamidrónico” puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ARELIA™. El “ácido alendrónico” puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial FOSAMAX™. El “ácido ibandrónico” puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial BONDRANAT™. El “ácido risedrónico” puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ACTONEL™. El “ácido zoledrónico” puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ZOMETA™.

20 El término “anticuerpos antiproliferativos” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva™), bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y Anticuerpo 2C4.

25 Para el tratamiento de AML, los compuestos de fórmula I se pueden utilizar en combinación con terapias de leucemia estándar, especialmente en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de AML. En particular, los compuestos de fórmula I pueden ser administrados en combinación con por ejemplo, inhibidores de farnesil transferasa y/o otros fármacos utilizados para el tratamiento de AML, tales como Daunorubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Tenipósido, Mitoxantrona, Idarubicina, Carboplatino y PKC412.

30 La estructura de los agentes activos identificados por números código, genéricos o nombres comerciales se puede tomar a partir de la edición actual del compendio estándar “The Merck Index” o a partir de bases de datos, por ejemplo, Patentes Internacionales (por ejemplo, IMS World Publications).

35 Los compuestos mencionados anteriormente, que se pueden utilizar en combinación con un agente de la invención, se pueden preparar y administrar como se describe en el oficio, tal como en los documentos citados anteriormente.

En particular la invención incluye un compuesto seleccionado de:

40 Metil-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-propilamina;
[4-(4-Metilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
45 [4-(4-Dimetilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;
Dimetil-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;
[4-(4-Dimetilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
50 {4-[4-(Etil-metil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;
[4-(4-Isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;
55 [4-(4-Metilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;
Isopropil-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;
Etil-metil-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;
60 Metil-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;
(4-Metil-piperazin-1-il)-[4-(4-propilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-metanona;
65 {6-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-propil-amina;
Metil-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-propilamina;

ES 2 322 814 T3

[6-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-dimetil-amina;

2-[4-(4-Dimetilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-propan-2-ol; y

5 2-[4-(4-Metilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-propan-2-ol;

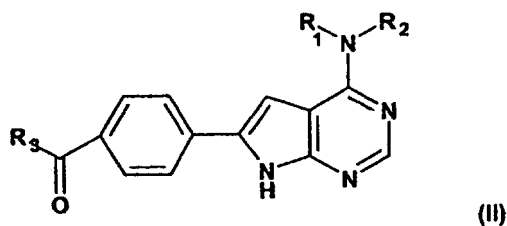
o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de estos.

Los agentes de la Invención se pueden preparar mediante los procesos que se describen a continuación:

10

a) reducción de un compuesto de fórmula II,

15



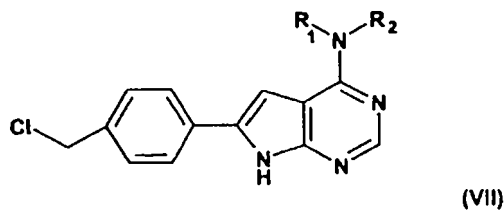
25

por ejemplo con un agente reductor por ejemplo, hidruro de litio aluminio preferiblemente en un solvente inerte tal como THF y ventajosamente bajo una atmósfera inerte tal como nitrógeno.

30

b) acoplamiento de un compuesto de fórmula VII

35



40

con un compuesto de fórmula VIIa,

45



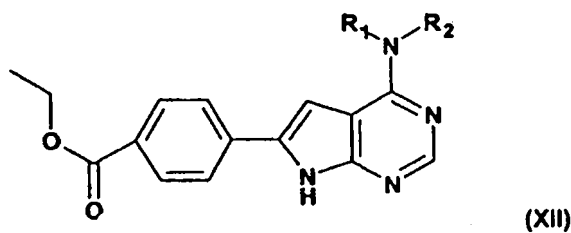
50

en donde el R₃ de la fórmula VIIa es como se define para un compuesto de la fórmula I, por ejemplo en un solvente inerte tal como butanol y ventajosamente en la presencia de NaI preferiblemente a una temperatura incrementada por ejemplo con reflujo.

c) para los compuestos en donde Y en la fórmula I es A(R₃)(R₃)C-, conversión de un compuesto de fórmula XII,

55

60



65

ES 2 322 814 T3

por ejemplo con un compuesto organometálico por ejemplo, un compuesto de fórmula XIII



5

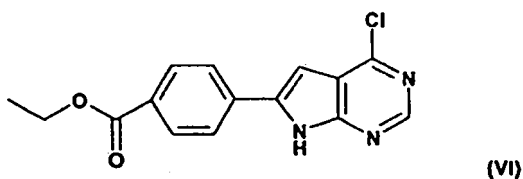
en donde Z es un haluro y R₃ se define previamente, por ejemplo, etilmagnesio bromuro,

por ejemplo en un solvente inerte tal como THF y ventajosamente a una temperatura reducida y también ventajosamente bajo una atmósfera inerte.

10

El material inicial de la fórmula II se puede preparar mediante la hidrólisis de un compuesto de fórmula VI

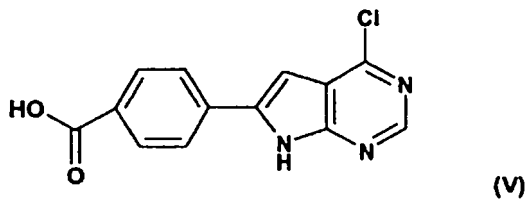
15



25

para producir un compuesto de fórmula V,

30



40

por ejemplo con LiOH y H₂O en un solvente tal como MeOH. El compuesto de fórmula VI se puede preparar por ejemplo como se describe en las páginas 70 - 71 en WO 97/02266.

45

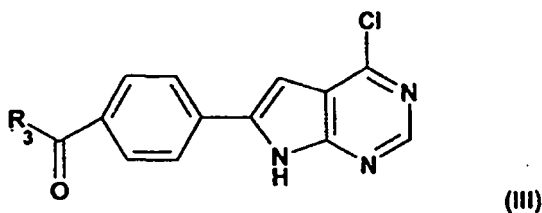
Un compuesto de fórmula V luego se acopla con un compuesto de fórmula VIIa



50

en donde el R₃ de fórmula VIIa es como se define para un compuesto de la fórmula I para producir un compuesto de fórmula III,

55

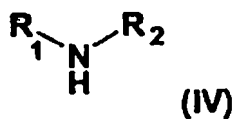


60

65 por ejemplo, formando primero el ácido activado de un compuesto de fórmula V por ejemplo tratando con oxalil cloruro ventajosamente en un solvente inerte y preferiblemente bajo una atmósfera inerte. El ácido activado luego se trata con VIIa ventajosamente en la presencia de una base tal como, trietilamina preferiblemente a una temperatura reducida.

El compuesto de fórmula III luego se acopla con un compuesto de fórmula IV,

5



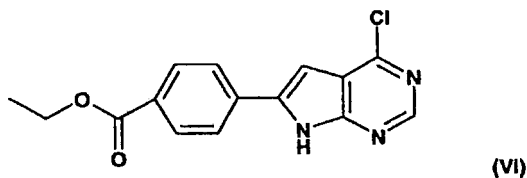
10

para formar el deseado material inicial de fórmula II, por ejemplo en un solvente inerte tal como butanol y ventajosamente a una temperatura incrementada por ejemplo, 50-120°C.

15

El material inicial de fórmula VII se puede preparar, mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula VI

20

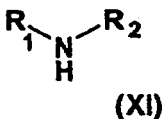


25

30

con un compuesto de fórmula XI

35

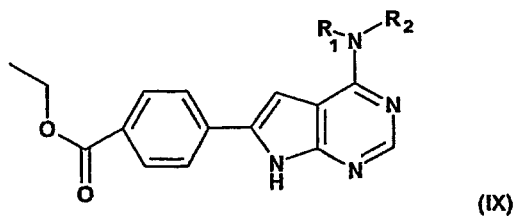


40

45

para producir un compuesto de fórmula IX

50



55

60

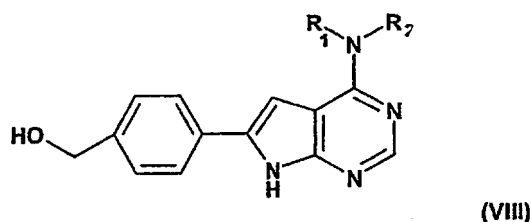
ventajosamente en un tubo sellado y preferiblemente a una temperatura elevada. El compuesto de fórmula VI se puede preparar por ejemplo, como se describe en las páginas 70-71 en WO 97/02266.

65

El compuesto de fórmula 10 se reduce para producir un compuesto de fórmula VIII

5

10



15

por ejemplo con un agente reductor por ejemplo, hidruro de litio aluminio en un solvente inerte tal como THF, ventajosamente a una temperatura elevada por ejemplo, 30-70°C y preferiblemente bajo una atmósfera inerte, tal como argón.

20

El compuesto de fórmula VIII a continuación se convierte al deseado material inicial de fórmula VII. Por ejemplo mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula VIII con un reactivo tal como, cloruro de tionil en un solvente inerte tal como tolueno y ventajosamente a una temperatura reducida por ejemplo, 10 - (-20°C)

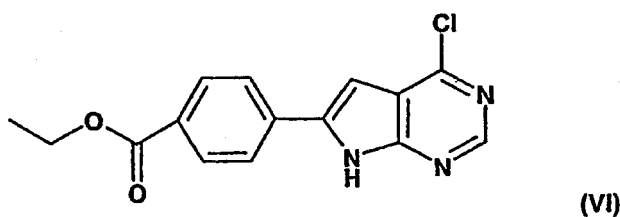
Método C

25

El material inicial de fórmula XII se puede preparar, mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula VI

30

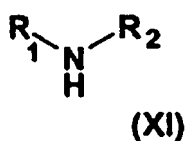
35



40

con un compuesto de fórmula XI

45



50

por ejemplo en un solvente inerte, tal como butanol ventajosamente a una temperatura elevada por ejemplo, 60-100°C. El compuesto de fórmula VI se puede preparar por ejemplo como se describe en las páginas 70 - 71 en WO 97/02266.

55

La invención se relaciona también con los procesos y con el uso de un agente de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden un agente de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como componente activo (ingrediente activo).

60

Si se desea, las citadas composiciones farmacéuticas también pueden contener otros componentes activos, por ejemplo citostáticos, y/o se pueden utilizar en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo la administración de hormonas o radiación.

65

Se da preferencia a una composición farmacéutica, que sea apropiada para la administración a un animal de sangre caliente, especialmente humanos o mamíferos comercialmente útiles que sufren de una enfermedad que responde a la inhibición de una proteína tirosina quinasa, especialmente a la inhibición de BCR-Abl etc., que comprende una cantidad efectiva de un agente de la invención para la inhibición de una proteína tirosina quinasa, especialmente para la inhibición Bcr-Abl, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica para el manejo profiláctico o especialmente terapéutico de enfermedades neoplásicas y otras enfermedades proliferativas de un animal de sangre caliente, especialmente un humano o un mamífero comercialmente útil, que necesite de dicho tratamiento, especialmente que sufren de la citada enfermedad, que comprende como ingrediente activo en una cantidad que es profiláctica o especialmente terapéuticamente activa contra dichas enfermedades, un agente de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se prefiere igualmente.

Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 1% a aproximadamente 95% de ingrediente activo, formas de administración de dosis única que comprenden en la modalidad preferida desde aproximadamente 20% a aproximadamente 90% de ingrediente activo y formas que no son del tipo dosis única, que comprende en la modalidad preferida desde aproximadamente 5% a aproximadamente 20% de ingrediente activo. Las formas de dosis única son, por ejemplo, tabletas recubiertas y sin cubrir, ampollas, viales, supositorios o cápsulas. Ejemplos son las cápsulas que contienen cerca de 0.05 g a aproximadamente 1.0 g de sustancia activa.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de una manera conocida *per se*, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezclado, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización.

La invención acepta un proceso o un método para el tratamiento de una de las condiciones patológicas mencionadas anteriormente, especialmente una enfermedad que responde a la inhibición de una proteína tirosina quinasa, especialmente a la inhibición de Bcr-Abl, especialmente una enfermedad neoplásica correspondiente. Un agente de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de este, puede ser administrado como tal o en la forma de composiciones farmacéuticas, profiláctica o terapéuticamente, preferiblemente en una cantidad efectiva contra las citadas enfermedades, a un animal de sangre caliente, por ejemplo un humano, que necesite de dicho tratamiento, los compuestos especialmente que se utilizan en la forma de composiciones farmacéuticas. En el caso de un individuo que tenga un peso corporal de aproximadamente 70 kg la dosis diaria administrada es de aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 5 g, preferiblemente de aproximadamente 0.5 g a aproximadamente 2 g, de un compuesto de la presente invención.

La presente invención se relaciona especialmente también con el uso de un agente de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, especialmente un agente de la invención que se dice que es preferido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como tal o en la forma de una composición farmacéutica, con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, para el manejo terapéutico y también profiláctico de una o más de las enfermedades mencionadas anteriormente, preferiblemente una enfermedad que responde a la inhibición de una proteína tirosina quinasa, especialmente a una inhibición de Bcr-Abl, especialmente una enfermedad neoplásica, en particular si la citada enfermedad responde a la inhibición de una proteína tirosina quinasa, especialmente a la inhibición de Bcr-Abl.

La invención adicionalmente se describe en los siguientes ejemplos no limitantes.

Sección Experimental

La preparación de los derivados de la 7H-pirrolopirimidina y sus productos intermedios se ilustran en los esquemas de reacción a continuación y se describe en los ejemplos 1-35.

45

Abreviaturas

DMF: N,N-Dimetil formamida

50

HCl: Ácido clorhídrico

NaOH: Hidróxido de sodio

55

LiOH: Hidróxido de litio

THF: Tetrahidrofurano

Ejemplos

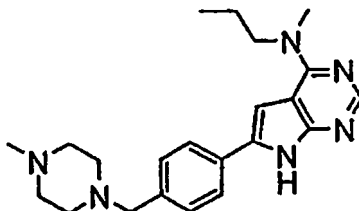
Ejemplo 1

(4-Metilpiperazin-1-il)-{4-[-(metil-propil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-metanona (43 mg, 0.11 mmol) se disuelve en THF (1 mL) a temperatura ambiente y se adiciona LiAlH₄ (17 mg, 0.44 mmol) en pequeñas porciones bajo una atmósfera de argón. La reacción a continuación se deja agitar por 2 h y el tratamiento final mediante la adición cuidadosa de acetato de etilo y H₂O. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae repeti-

65

ES 2 322 814 T3

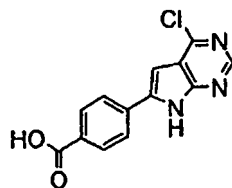
damente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera y se secan sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y extracción de los solventes con vacío, se obtiene la metil-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-propilamina como un polvo de color blanco. $C_{22}H_{28}N_6$: $M+H = 379.2$; 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 12.01 (s, 1H, NH), 8.15 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 6.99 (s, 1H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.59-2.21 (m, 8H), 2.17 (s, 3H), 1.78-1.59 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 2H), 0.96 (t, 3H). m. p. =220-221°C.



El material inicial se obtiene de la siguiente manera:

Ejemplo 1, etapa 1

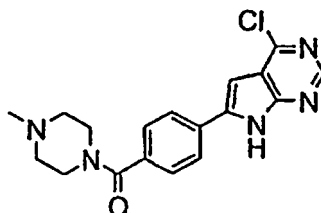
Ácido 4-(4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-benzoico



El ácido 4-(4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-benzoico etil éster (WO 97/02266, 10.0 g, 33.14 mmol) se suspende en MeOH (70 mL) y se trata con una solución de $LiOH \cdot H_2O$ (3.48 g, 82.55 mmol) en H_2O (55 mL) a temperatura ambiente y se agita por 16 h. La mezcla de reacción luego se acidifica con solución de HCl 4N acuoso a pH 2 y el producto precipitado se aísla por filtración, se lava con H_2O fría y se seca con vacío a 60°C para dar el compuesto de título como un polvo de color blanco. $C_{13}H_8ClN_3O_2$: $M+H = 274.1$; 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 13.19 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 7.22 (s, 1H).

Ejemplo 1, etapa 2

4-(4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona



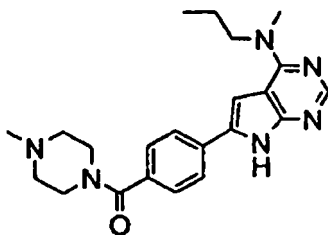
El ácido 4-(4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-benzoico (500 mg, 1.86 mmol) se suspende en THF seco (20 mL) bajo una atmósfera de argón y oxalil cloruro (0.37 mL, 4.57 mmol) se adiciona a temperatura ambiente, seguido por 4-5 gotas de DMF. La mezcla de reacción se calienta a 50°C por 1 h, a continuación se enfría a temperatura

ES 2 322 814 T3

ambiente y todos los volátiles se retiran con vacío para dar un residuo sólido de color amarillo, que se suspende en THF (30 mL). Esta suspensión se adiciona gota a gota a una solución de N-metilpiperazina (0.51 mL, 4.57 mmol) y trietilamina (1.10 mL, 7.66 mol) en H₂O (1 mL) a 0°C. La reacción se deja agitar por 1 h a temperatura ambiente. Luego todos los volátiles se retiraron con vacío y el producto crudo residual se lleva en acetato de etilo, se lava con H₂O y se seca sobre MgSO₄. Después de la filtración y extracción de los solventes con vacío el producto se cristaliza a partir de acetato de etilo/hexanos para dar un polvo de color blanco. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.01 (s, 1H, NH), 8.61 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.21 (s, 1 H), 3.71-3.45 (m, 4H), 2.39.2.21 (m, 4H), 2.19 (s, 3H). m. p. >320°C.

Ejemplo 1; etapa 3

(4-Metilpiperazin-1-il)-(4-[-(metil-propil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-fenil)-metanona



La 4-(4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (99 mg, 0.28 mmol) se suspende en n-butanol (10 mL) y se adiciona N-metil-propil amina a temperatura ambiente. La mezcla se calienta en un tubo sellado a 80°C por 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente una vez más y el producto precipitado se recolecta por filtración y se lava con dietileter frío. Se seca con vacío para dar el compuesto de título como un polvo de color blanco. C₂₂H₂₈N₆O: M+H = 393.2; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.17 (s, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.61-3.38 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.41-2.21 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.79-1.59 (m, 2H), 0.98 (t, 3H). m. p. = 222-224°C.

Los compuestos de los ejemplos 2-23, en donde Y de fórmula I es (R₃)_n-X-, se sintetizan en analogía a los anteriores procedimientos (Para los compuestos donde X = -C(O)- solo las etapas 1-3 para el material inicial se realizan, para X = CH₂ todas las etapas se realizan).

Las estructuras, rendimientos y datos analíticos se enumeran en la tabla 1.

Los Ejemplos 5, 7 a 9, 15 y 20 a 23 son solamente ejemplos referencia.

Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	X	Datos analíticos
2	H	metil	morfolinil	O	C ₂₄ H ₂₆ N ₆ O: M+H = 324.2; ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.98 (s, 1H, NH), 8.10, (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.61-3.51 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 2.36 (m, 4H). m. p. = 266-269 °C.
3	metil	metil	N-Me-piperazinil	O	C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O: M+H = 365.1; ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.41 (d, 2H),

ES 2 322 814 T3

					7.19 (s, 1H), 3.61-3.49 (m, 4H), 3.38 (s, 6H), 2.39-2.20 (m, 4H), 2.18 (s, 3H). m. p. = 275-277 °C
4	metil	metil	N-Me-piperazinil	H,H	C ₂₀ H ₂₆ N ₆ : M+H = 350.5; ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.01 (s, 1H, NH), 8.17 (s, 1 H), 7.81 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.42-2.21 (m, 8H), 2.17 (s, 3H). m. p. = 252-254 °C
5	metil	metil	N,N-dietilaminopropil	O	C ₂₂ H ₃₀ N ₆ O: M+H = 394.1; ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.20 (s, 1 H, NH), 8.59 (s, 1H, NH), 8.17 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 3.39-3.21 (m, 2H), 2.99 (m, 4H), 2.61-2.51 (m, 2H) 1.59-1.42 (m, 2H), 0.99 (t, 6H).
6	metil	metil	morfolinil	O	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₂ : M+H = 352.1; ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.10 (s, 1H, NH), 8.27 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 3.71-3.62 (m, 8H), 3.41 (s, 6H). m. p. = 316-318 °C. Rf (EE/MeOH 8:2) = 0.40.
7	metil	metil	N-(3-morfolinil propil)-amino	O	C ₂₂ H ₂₈ N ₆ O ₂ : M+H = 409.1; ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 2.01 (s, 1 H, NH), 8.50 (s, 1 H, NH), 8.69 (s, 1 H), 8.02 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 3.65-3.59 (m, 4H), 3.47 (s, 6H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.49-2.32 (m, 6H), 1.79-1.69 (m, 2H). m. p. = 260-262 °C. Rf (EE/ MeOH/NH ₃ 9:1:0.2) = 0.25.
8	N-Me-piperazinil		N-Me-piperazinil	O	C ₂₃ H ₂₉ N ₇ O: M+H = 421.1; ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.30 (s, 1 H, NH), 8.17 (s, 1 H), 7.98 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.96-3.87 (m, 4H), 3.61-3.54 (m, 4H), 2.44-2.40 (m, 4H), 2.39-2.22 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). m.p. = 243-245 °C.
9	N-Me-piperazinil		N-Me-piperazinil	H,H	C ₂₃ H ₃₁ N ₇ : M+H = 406.2; ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.16 (s, 1H, NH), 8.13 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.90-3.87 (m, 4H), 3.45 (d, 2H), 2.51-2.46 (m, 4H) 2.44-2.41 (m, 4H), 2.39-2.27 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).
10	metil	etil	N-Me-piperazinil	O	C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O: M+H = 379.1; ¹ H-NMR

ES 2 322 814 T3

5					(400 MHz, DMSO-d ₆): 12.19 (s, 1H, NH), 8.18 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.17 (s, 1H), 3.80 (q, 2H), 3.61-3.54 (m, 4H), 2.39-2.21 (m, 4 H), 2.17 (s, 3H), 1.19 (t, 3H).	
10	11	H	isopropil	N-Me-piperazinil	O	C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O: M+H = 379.1; ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.09 (s, 1H, NH), 8.16 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.28 (d, 1H, NH), 7.09 (s, 1H), 4.41-4.34 (m, 1 H), 3.64-3.39 (m, 4H), 2.39-2.21 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.21 (d, 6H).
15						
20	12	H	metil	N-Me-piperazinil	O	C ₁₉ H ₂₂ N ₆ O: M-H = 349.1; ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.10 (s, 1H, NH), 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.45 (bs, 1H, NH), 7.40 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.64-3.39 (m, 4H, 2.99 (s, 3H), 2.40-2.21 (m, 4H), 2.19 (s, 3H). m. p = 315 °C
25						
30	13	H	iso-propil	N-Me-piperazinil	H,H	C ₂₁ H ₂₈ N ₆ : M+H = 365.2, ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.90 (s, 1 H, NH), 8.12, (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.19 (d, 1H, NH), 6.98, (s, 1H), 4.41-4.25 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.42-2.18 (m, 8H), 2.16 (s, 3H), 1.22 (d, 6H).
35						
40	14	Me	etil	N-Me-piperazinil	H,H	C ₂₁ H ₂₈ N ₆ : M+H = 365.2; ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.10 (s, 1H, NH), 8.17 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 3.79 (q, 2H), 3.43, (s, 2H), 2.41-2.18 (m, 11 H), 1.19 (t, 3H).
45						
50	15	H	3-hidroxi propil	N-Me-piperazinil	O	C ₂₁ H ₂₆ N ₆ O: M-H = 393.0; ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.10 (s, 1H, NH), 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.51 (s, 1H, NH), 7.41 (d, 2H), 7.01 (s, 1 H), 4.59 (t, 1 H, OH), 3.60-3.49 (m, 8H), 2.39-2.21 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.79 (quint., 2H). m. p. = 302-305 °C.
55						
60	16	H	metil	N-Me-piperazinil	H,H	C ₁₉ H ₂₄ N ₆ : M+H = 337.1; ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.10 (s, 1H, NH), 8.27 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.58 (m, 1H, NH), 7.41 (d, 2H), 7.00 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.12 (d, 3H), 2.61-2.38 (m, 8H), 2.29 (s, 3H).
65	17	H	n-propil	N-Me-piperazinil	O	C ₂₁ H ₂₆ N ₆ O: M+H = 379.2; ¹ H-NMR

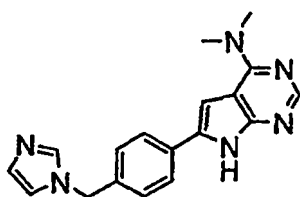
ES 2 322 814 T3

					(400 MHz, DMSO-d ₆): 12.00 (s, 1 H, NH), 8.15 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.45 (t, 1H, NH), 7.39 (d, 2H), 7.00 (s, 1H), 3.61-3.50 (m, 4H), 3.40 (dt, 2H), 2.39-2.20 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.60 (qt, 2H), 0.95 (t, 3H). m. p. = 302-305 °C
18	H	n-propil	N-Me-piperazinil	H,H	C ₂₁ H ₂₈ N ₆ : M+H = 365.2; ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.95 (s, 1H, NH), 8.14 (s, 1 H), 7.70 (d, 2H), 7.41 (t, 1 H, NH), 7.32 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 2.42-2.20 (m, 8H), 2.15 (s, 3H), 1.60 (qt, 2H), 0.97 (t, 3H). m. p. = 232-234 °C
19	Me	n-propil	N-Me-piperazinil	H,H	C ₂₂ H ₃₀ N ₆ : M+H = 379.2; ¹ H- NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.91 (s, 1H, NH), 8.10 (s, 1 H), 7.79 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 6.99 (s, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.59-2.21 (m, 8H), 2.19 (t, 3H)1.65 (m, 2H), 0.99 (t, 3H). m. p. = 220-221 °C.
20	H	ciclo-propil	N-Me-Piperazinil	O	C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O: M+H = 377.1; ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.15 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.61 (s, 1 H, NH), 7.40 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 3,61-3,39 (m, 4H), 2.97 (m, 1H), 2.39-2.21 (m, 4H) 0.81-0.76 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H).
21	H	metil	metilamino	O	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O: M+H = 282.1; ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆):12.10 (s, 1H, NH), 8.40 (s, 1 H, NH), 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.45 (s, 1H, NH), 6.99 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.79 (s, 3H). m. p. > 300 °C. Rf (etil acetato/MeOH 6:4) = 0.64.
22	H	2-(N,N-dimetil amino)-etil	N-Me-piperazinil	O	C ₂₂ H ₂₉ N ₇ O: M+H = 408.2; ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.15 (s, 1H, NH), 8.19 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.67 (s, 1H, NH), 7.41 (d, 2H), 7.08 (s, 1H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.89-2.75 (m, 4H), 2.51 (s, 6H), 2.41-2.28 (m, 4H), 2.17 (s, 3H). m. p = 268-270 °C.
23	H	2-(N,N-dimetil	N-Me-piperazinil	H,H	C ₂₂ H ₂₉ N ₇ : M+H = 393.2; ¹ H- NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.99 (s, 1H),

		amino)-etil			8.12 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.39 (s, 1H, NH), 7.80 (d, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.19-4.12 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.17 (s, 6H), 3.15 (s, 3H), 2.42-2.31 (m, 4H), 2.28-2.20 (m, 4H). m. p. = descomp.
--	--	-------------	--	--	---

Ejemplo 24

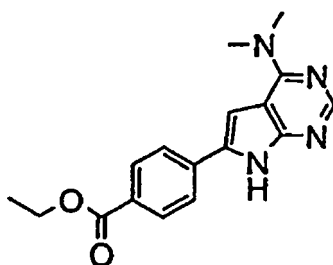
[6-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-dimetilamina



La [6-(4-Clormetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3]pirimidin-4-il]-dimetilamina (170 mg, 0.59 mmol) se disuelve en n-butanol (7 mL) a temperatura ambiente. Se adicionaron imidazol (326 mg, 4.80 mmol) y una cantidad catalítica de NaI y la mezcla se calienta a reflujo por 1.5 h. Se deja enfriar a temperatura ambiente una vez más, se concentra con vacío para dar un sólido de color amarillo que se purifica por cromatografía instantánea (SiO₂, acetato de etilo/MeOH 7:3) para proporcionar la [6-(4-Imidazol-1-ilmetilfenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-dimetilamina como un sólido de color amarillo. C₁₈H₁₈N₆: M+H = 393.0; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.11 (s, 1H, NH), 8.11 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.32 (s, 6H). m. p. = 273-275°C.

Ejemplo 24, etapa 1

Ácido 4-(4-Dimetilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-benzoico etilester



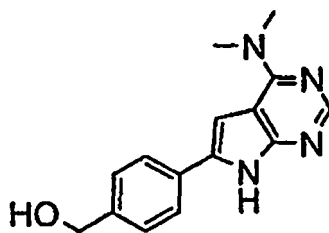
El ácido 4-(4-Cloro-7H-pirrolo[2,3]pirimidin-6-il)-benzoico etil éster (WO 97/02266; 900 mg, 3.00 mmol) se suspende en una solución acuosa al 40% de dimetilamina (10 mL) y se calienta a 60°C en un tubo sellado. El material inicial se disuelve gradualmente con precipitación simultánea del producto.

La mezcla de reacción se agita por 1 h a 60°C y a continuación se enfría a temperatura ambiente una vez más. El producto se aísla por filtración y se lava con dietil éter frío. Después de secar con vacío, se obtiene el compuesto de título como un sólido de color amarillo. C₁₇H₁₈N₄O₂: M+H = 311.1; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.31 (s, 1H, NH), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 4.29 (q, 2H), 1.35 (t, 3H). m. p. = 293-296°C.

ES 2 322 814 T3

Ejemplo 24, etapa 2

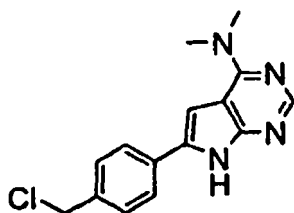
[4-(4-Dimetilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-metanol



El Li[AlH₄] (660 mg, 17.40 mmol) se suspende en THF (70 mL). La suspensión se enfría en un baño de hielo y pequeñas porciones del ácido 4-(4-Dimetilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il-benzoico etilester se adicionaron bajo una atmósfera de argón. La reacción se agita por 30 min. a temperatura ambiente y luego se calienta a 50°C por otros 30 min. A continuación se enfría a temperatura ambiente una vez más y se detiene mediante la adición cuidadosa de solución de NaOH acuosa diluida. La suspensión resultante se agita por 30 min. y luego todas las sales inorgánicas se retiraron por filtración. La solución remanente se concentra con vacío para dar un sólido de color amarillo que se tritura con hexanos. El producto se aísla por filtración y se seca con vacío para dar un polvo de color blanco. C₁₅H₁₆N₄O: M+H = 269.1; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.01 (s, 1H, NH), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.19 (s, 1 H), 5.21 (s, 1H, OH), 4.55 (d, 2H), 3.35 (s, 6H). m. p. = 306-309°C. Rf (acetato de etilo/MeOH 9:1) = 0.30.

Ejemplo 24, etapa 3

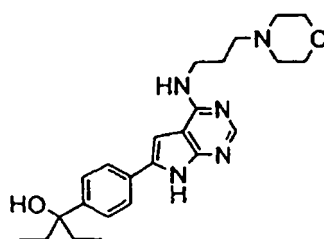
[6-(4-Clorometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3]pirimidin-4-il]-dimetil-amina



El [4-(4-Dimetilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-metanol (510 mg, 1.90 mmol) se disuelve en tolueno (15 mL) y se enfría a -10°C. El tionil cloruro (2.70 mL, 38.0 mmol) se adiciona gota a gota y la reacción se agita por 1 h a 0°C y luego por una hora adicional a temperatura ambiente resultando en una suspensión de color amarillo. El precipitado se aísla por filtración. Luego se somete a partición entre acetato de etilo y H₂O. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae repetidamente con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con salmuera y se secan sobre MgSO₄, se filtran y concentran para dar un sólido de color amarillo, el cual se seca con vacío para dar el compuesto de título. C₁₅H₁₅ClN₄: M+H = 287.1; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.11 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.38 (s, 6H). Rf (acetato de etilo/MeOH 9:1) = 0.60.

Ejemplo-Referencia 25

2-[4-(4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-pentan-3-ol



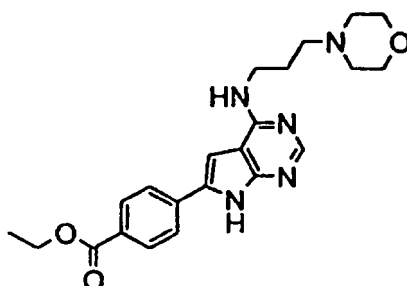
El ácido 4-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]benzoico etil éster (147 mg, 0.36 mmol) se suspende en THF y se enfría a -70°C bajo una atmósfera de argón. El bromuro de etilmagnesio (2.2 mL,

ES 2 322 814 T3

1 M sol. en THF) se adiciona gota a gota vía una cánula. La mezcla de reacción se agita por 30 min. a -70°C y luego se permite el calentamiento a temperatura ambiente. Se agita por 1 h adicional y luego el tratamiento final por la adición de acetato de etilo, HCl acuoso diluido y H₂O. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae repetidamente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera y se secan sobre MgSO₄.
 5 Después de la filtración todos los volátiles se retiran con vacío para dar el 2-[4-(4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-7H-pirrolo)[2,3-d]pirimidin-6-il]-fenil]-pentan-3-ol como un polvo de color blanco. C₂₄H₃₃N₅O₂: M+H = 424.3; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.95 (s, 1H, NH), 8.15 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.42-7.39 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 4.58 (s, 1H, OH), 3.59 (q, 4H), 3.51-3.43 (m, 2H), 2.39-2.23 (m, 6H), 1.81-1.62 (m, 6H), 0.62 (t, 6H). m. p. = 175-177°C.

Ejemplo-Referencia 25, etapa 1

Ácido 4-[4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]benzoico etilester



El ácido 4-(4-Cloro-7H-pirrolo[2,3]pirimidin-6-il)-benzoico etil éster (WO 97/02266, 271 mg, 6.64 mmol) se suspende en n-butanol (30 mL). Se adiciona la 3-Aminopropil-morfolina (519 mg, 3.6 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 80°C por 72 h y a continuación se deja enfriar a 0°C y el precipitado de color amarillo se aísla por filtración, se lava con dietil éter frío y se seca con vacío para dar el compuesto de título como un polvo de color amarillo. C₂₂H₂₇N₅O₃: M+H = 410.2; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.20 (s, 1H, NH), 8.17 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 7.60 (t, 1H, NH), 7.16 (s, 1H), 4.31 (q, 2H), 3.59-3.53 (m, 4H), 3.51 -3.42 (m, 2H), 2.41-2.25 (m, 6H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.37 (t, 3H). m. p. = 231-234°C.

Ejemplo-Referencia 25, etapa 2

2-[4-(4-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-7H-pirrolo)[2,3-d]pirimidin-6-il]-fenil]-pentan-3-ol

Los Ejemplos 26 y 27, en donde Y es de fórmula



se preparan a partir del ácido 4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3]pirimidin-6-il)-benzoico etil éster de acuerdo con el procedimiento anterior. Los datos analíticos se enumeran en la tabla 3.

Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	Datos analíticos
26	metil	metil	metil	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O: M+H = 297.1 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.02 (s, 1H, NH), 8.11 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.01 (s, 1H, OH), 3.32 (s, 6H), 1.41 (s, 6H). m. p. > 300 °C.

ES 2 322 814 T3

5	27	H	metil	metil	$C_{16}H_{18}N_4O$: M+H = 283.1 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 11.99 (s, 1 H, NH), 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.40 (m, 1H, NH), 7.28 (d, 2H), 6.81 (s, 1H), 2.99 (d, 3H), 2.91-2.82 (m, 1H, OH); 1.21 (d, 6H). m. p. = 280-283 °C.
---	----	---	-------	-------	---

10

Ejemplo 28

Cápsulas de relleno-seco

15

5000 cápsulas, cada una de 0.25 g de ingrediente activo de uno de los compuestos de fórmula I mencionados en los Ejemplos precedentes, se preparan como sigue:

20

Composición

25

Ingrediente activo	1250 g
Talco	180 g
Almidón de trigo	120 g
Estearato de magnesio	80 g
Lactosa	20 g

30

35

Proceso de preparación: Las sustancias mencionadas se pulverizan y fuerzan a través de un tamiz de 0.6 mm tamaño de malla. Porciones de 0.33 g de la mezcla se introducen en cápsulas de gelatina utilizando una máquina de llenado de cápsulas.

40

Ejemplo 29

Cápsulas suaves

45

5000 cápsulas de gelatina suaves, cada una comprende como ingrediente activo 0.05 g de uno de los compuestos de fórmula I mencionados en los Ejemplos precedentes, se preparan como sigue:

50

Composición

55

Ingrediente activo	250 g
PEG 400	1 litro
Tween 80	1 litro

60

Proceso de preparación: El ingrediente activo se pulveriza y suspende en PEG 400 (polietileno glicol que tiene un Mr de aproximadamente 380 a cerca de 420, Fluka, Switzerland) y Tween[®]80 (polietileno sorbitan monolaurato, Atlas Chem. Ind. Inc., USA, suministrado por Fluka, Switzerland) y molido en un pulverizador húmedo a un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a 3 μ m. Porciones de 0.43 g de la mezcla, luego se introducen en cápsulas de gelatina suaves utilizando una máquina de llenado de cápsulas.

65

ES 2 322 814 T3

Ejemplo 30

Inhibición de la actividad de la tirosina quinasa de BcrAbl, c-Abl, c-Raf-1, EGF-R (HER-1), ErbB-1 (HER-2) y receptor VEGF (KDR)

5

10

15

20

25

30

Ejemplo No.	bcrabl32DcEL / Media<32Dp210IC50 [umol I-1]>	c-Abl IC ₅₀ [umol I-1]	c-Raf-1 / %-inh. @10 M [%]	HER-1 / %-inh. @10 M [%]	HER-2 / %-inh. @10 M [%]	KDR (%-inh)
2	0.2919	0.03495	56	78	65	77
3	0.7974	0.019	51	59	78	85
4	0.72855	0.032	40	64	87	86
6	0.9351	0.0026	63	70	80	83
12		0.004	22	85	85	67
16	0.0508	0.011	67	94	93	85
17	1.6286	0.005	100	95	87	81
18	0.9394	0.006	100	98	94	83
19	2.0682	0.011	100	97	89	85
24	0.7904	0.011	100	93	93	75
26	0.9438	0.021	50	54	57	66
27		0.01	44	90		76

35

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citada por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.

40

Documentos de patentes citadas en la descripción

45

50

55

60

65

- WO 2003037897 A [0003]
- WO 2003013541 A [0003]
- WO 2005075460 A [0003]
- WO 2005067546 A [0003]
- US 4659516 A [0035]
- WO 9917804 A [0036]
- US 5010099 A [0038]
- WO 9835958 A [0047]
- WO 0009495 A [0047]
- WO 0027820 A [0047]
- WO 0059509 A [0047]
- WO 9811223 A [0047]
- WO 0027819 A [0047]

ES 2 322 814 T3

- WO 0155114 A [0047]
- WO 0158899 A [0047]
- 5 • EP 0769947 A [0047]
- WO 0037502 A [0047]
- WO 9410202 A [0047]
- 10 • WO 9702266 A [0047] [0058] [0061] [0064] [0079] [0090] [0099]
- EP 0564409 A [0047]
- 15 • WO 9903854 A [0047]
- EP 0520722 A [0047]
- EP 0566226 A [0047]
- 20 • EP 0787722 A [0047]
- EP 0837063 A [0047]
- 25 • WO 9810767 A [0047]
- WO 9730034 A [0047]
- WO 9749688 A [0047]
- 30 • WO 9738983 A [0047]
- WO 9633980 A [0047]
- 35 • WO 9707131 A [0047]
- WO 9708193 A [0047]
- WO 9610028 A [0047]
- 40 • WO 9728161 A [0047]
- WO 9732879 A [0047]
- 45 • WO 9749706 A [0047]
- EP 0296110 A [0047]
- WO 0048571 A [0047]
- 50 • US 4100274 A [0048]
- US 5843901 A [0048]
- 55 • US 4636505 A [0049]

Literatura no-patente citada en la descripción

- 60 • **BHAT** *et al. J. Biol. Chem.*, 1997, vol. 272, 16170-5 [0016]
- **WILLIAMS** *et al. PNAS*, 1992, vol. 89, 2922-6 [0019]
- **SHIBUYA** *et al. Oncogene*, 1990, vol. 5, 519-24 [0020]
- 65 • **M. PREWETT** *et al. Cancer Research*, 1999, vol. 59, 5209-5218 [0047]
- **F. YUAN** *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, December 1996, vol. 93, 14765-14770

ES 2 322 814 T3

- Z. ZHU *et al. Cancer Res.*, 1998, vol. 58, 3209-3214 [0047]
- J. MORDENTI *et al. Toxicologic Pathology*, 1999, vol. 27 (1), 14-21 [0047]
- 5 • M. S. O'REILLY *et al. Cell*, vol. 79, 315-328 [0047]
- M. S. O'REILLY *et al. Cell*, 1997, vol. 88, 277-285 [0047]

10

15

20

25

30

35

40

45

50

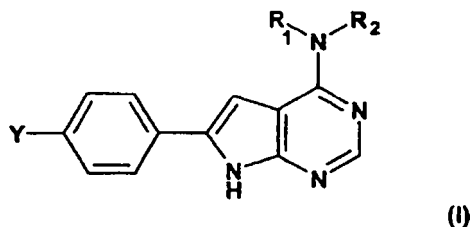
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



en donde

R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno, metil, etil o propil;

Y es $(R_3)_n-X-$ o $A(R_3)(R_3)C-$;

en donde

X es CH_2 o $-C(O)-$;

A es hidroxil;

n es 1

R_3 es metil, piperazinil, morfolino o imidazol todos de los cuales pueden ser no sustituidos o sustituidos;

en donde los sustituyente(s) es o son metil;

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de este.

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste de metil-
 {6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-propilamina;

[4-(4-metilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;

[4-(4-dimetilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;

dimetil-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

[4-(4-dimetilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;

{4-[4-(etil-metil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;

[4-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;

[4-(4-metilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;

isopropil-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina; etil-metil-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

metil-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

(4-Metil-piperazin-1-il)-[4-(4-propilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-metanona;

{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-propilamina;

metil-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-propilamina;

[6-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-dimetilamina;

ES 2 322 814 T3

2-[4-(4-Dimetilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-propan-2-ol;

2-[4-(4-Metilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-propan-2-ol;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste de

10 [4-(4-metilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;

[4-(4-dimetilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;

{4-[4-(etil-metil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;

15 isopropil-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

etil-metil-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

20 metil-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

[6-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-dimetil-amina;

2-[4-(4-Dimetilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-propan-2-ol;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

4. Un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para utilizar en un método para el tratamiento del organismo humano o animal.

30 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

35 6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para utilizar como un producto farmacéutico.

40 7. Uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que responde a la inhibición de una proteína tirosina quinasa.

45

50

55

60

65