

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 816 382**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **A61P 35/02** (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2011 PCT/CN2011/000935**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012 WO12000304**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2011 E 11800049 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 2594567**

54 Título: **Compuestos de alquinilbenceno heterocíclicos, y composiciones médicas y usos de los mismos**

30 Prioridad:

01.07.2010 CN 201010216603

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

05.04.2021

73 Titular/es:

GUANGZHOU HEALTHQUEST PHARMA CO., LTD. (100.0%)
South China Center for Innovative Pharmaceuticals, Building F, Room 314, Lanyue Road No.3
Science City, Guangzhou, CN

72 Inventor/es:

DING, KE;
WANG, DEPING;
PEI, DUANQING;
ZHANG, ZHANG;
SHEN, MENGJIE;
LUO, KUN y
FENG, YUBING

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 816 382 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

Compuestos de alquinilbenceno heterocíclicos, y composiciones médicas y usos de los mismos

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere a compuestos de alquinilbenceno heterocíclicos de fórmula (I), a sus sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de fórmula (I), y a sus aplicaciones como ingredientes activos para la preparación de fármacos para prevenir o tratar tumores, en particular, para superar la resistencia clínicamente inducida contra Gleevec.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 El cáncer es la 2ª causa principal, después de las enfermedades cardiovasculares, responsable de la muerte humana. Debido a la contaminación ambiental y otros factores, la incidencia de tumores malignos está aumentando rápidamente. Según los datos publicados por la OMS de 2003, hay alrededor de 100 millones de pacientes con tumores malignos en el mundo. Alrededor de 6,2 millones de pacientes con tumores malignos mueren por cáncer, lo que representa el 12%~25% de la muerte total. Se estima que los nuevos casos globales alcanzarán 15 millones por año en 2020. Recientemente, se han desarrollado algunos fármacos antineoplásicos novedosos de inhibidores de proteína tirosinas que han logrado grandes beneficios clínicos; sin embargo, todavía están lejos de satisfacer las crecientes necesidades clínicas de pacientes con cáncer. El fármaco contra el cáncer sigue siendo una de las áreas más activas en el desarrollo de fármacos a nivel mundial.

20 La terapia molecular del cáncer dirigida es una estrategia que mata selectivamente células tumorales mediante enfoques químicos o biológicos al interferir con los reguladores clave del crecimiento de las células tumorales. En comparación con los fármacos citotóxicos tradicionales, la terapia molecular dirigida puede modular selectivamente moléculas clave que están estrechamente relacionadas con el crecimiento tumoral y tratar a los pacientes con alta especificidad y selectividad, baja toxicidad y menos efectos secundarios. También puede mejorar la potencia mediante la combinación con quimioterapia y radioterapia tradicionales, y reducir la recurrencia después de la cirugía. Gleevec (STI571), el inhibidor de la proteína tirosina cinasa, creó una nueva era de terapia molecular dirigida para el cáncer. 25 La terapia molecular dirigida se ha desarrollado rápidamente en estos años. La aparición de la terapia molecular dirigida para el cáncer ha afectado los conceptos y modelos tradicionales de administración de fármacos. Por ejemplo, debido a su baja toxicidad y menos efectos secundarios, los medicamentos dirigidos generalmente no alcanzan la toxicidad de dosis limitada y la dosis máxima tolerada en la fase I del ensayo clínico; se puede lograr una eficacia satisfactoria sin necesidad de aplicar la dosis máxima tolerada para fármacos de terapia molecular dirigida. La terapia 30 contra el cáncer dirigida es uno de los temas candentes y una tendencia de desarrollo de la terapia contra el cáncer.

35 Las proteína tirosina cinasas (PTKs) pueden fosforilar los grupos hidroxilo fenólicos de restos de tirosina de muchas proteínas importantes, y además activan funciones de proteínas funcionales. Hay alrededor de 520 proteína cinasas en el cuerpo humano, aproximadamente la mitad de las cuales son proteína tirosina cinasas (PTKs). Estas proteínas desempeñan papeles muy importantes en las rutas de transducción de señales dentro de las células, y modulan un amplio intervalo de procesos biológicos de las células, incluyendo el crecimiento, la diferenciación, la muerte, etc. La 40 disfunción de la proteína tirosina cinasa provocará una serie de enfermedades. Los estudios muestran que la mitad de los protooncogenes y la activación de los oncogenes están relacionados con proteína tirosina cinasas. La expresión anormal de la proteína tirosina cinasa puede causar trastorno de la regulación de la proliferación celular, y además, causar tumores. Además, la expresión anormal de proteína tirosina cinasa también se relaciona estrechamente con la invasión y metástasis tumorales, la formación de nuevos vasos sanguíneos, y la resistencia frente a fármaco 45 quimioterapéutico. El desarrollo de nuevos inhibidores de proteína tirosina cinasa ha sido uno de los aspectos candentes en el mundo, y también es un punto focal de todas las instituciones de I+D en todos los países.

50 Hasta ahora, alrededor de decenas de pequeños inhibidores moleculares y anticuerpos de proteína tirosina cinasa han pasado a ensayos clínicos, y algunos de ellos han sido aprobados para uso clínico y han logrado un excelente efecto terapéutico, es decir, el inhibidor de BCR-ABL Gleevec para tratar la leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia positivo y tumor del estroma gastrointestinal; el inhibidor de EGFR Iressa y Tarceva para tratar carcinoma no microcítico, etc. Gleevec es el primer fármaco antitumoral con efecto significativo que se diseñó después de conocer la patogénesis del cáncer. Este fármaco es un hito en la terapia molecular dirigida anticáncer. La grandeza de Gleevec se ha incorporado como una de las diez mejores noticias de ciencia y tecnología por la revista SCIENCE de USA en 2001.

55 El gran éxito de los inhibidores aprobados de proteína tirosina cinasas valida además a las proteínas tirosina cinasas como dianas moleculares prometedoras para la terapia clínica contra cáncer y, a la vez valida su importancia en el desarrollo de tumores. Las pruebas colectivas muestran que las proteínas tirosina cinasas codificadas por genes mutantes tienen una relación directa con la aparición de tumor, tal como BCR-ABL con leucemia mieloide crónica, c-Kit con GIST, SCCL y mastocitosis sistémica, PDGFR con leucemia mielomonocítica crónica, dermatofibrosarcoma protuberante y síndrome hipereosinofílico, Flt3 con partes de leucemia granulocítica aguda, B-Raf con melanoma, RET con carcinoma de tiroides. Además, c-KIT también está estrechamente relacionado con cáncer pulmonar microcítico.

El primer fármaco de terapia dirigida STI571 (Gleevec, mesilato de imatinib, nombre chino "Geliewei", Novartis Pharmaceuticals), un inhibidor de proteína tirosina cinasa, fue aprobado por la FDA de los Estados Unidos de América en 2001 para el tratamiento de la leucemia granulocítica crónica (CML). Este fármaco se dirige principalmente contra Bcr-Abl, cKit, PDGFR, etc. En clínica, un único tratamiento farmacéutico con STI571 puede hacer que el 98% de

5

Sin embargo, la resistencia adquirida emergente se ha convertido en un reto importante para el tratamiento clínico de CML.

Con la amplia aplicación de STI571 en clínica, la resistencia al fármaco se ha convertido en un problema serio: parte de los pacientes con cáncer muestran resistencia primaria a STI571; algunos pacientes muestran efecto al comienzo de la administración, pero muestran gradualmente resistencia secundaria en el proceso de la terapia farmacéutica. La resistencia significa, tras el tratamiento con STI571, que los pacientes en fase crónica no tengan una respuesta hematológica completa, o que los pacientes en fase de estallido y fase acelerada no se recuperen nuevamente a la fase crónica. En clínica, los pacientes con CML en la fase de estallido, y todos los pacientes con ALL con BCR-ABL positiva, desarrollan generalmente más resistencia. Alrededor del 70% de los dos tipos de pacientes desarrollarán resistencia a STI571 después de la administración del fármaco durante 3~6 meses. Una vez que aparece la resistencia, la situación empeora. La resistencia se considera una defensa por las células tumorales para evitar ser exterminadas, y tiene muchos mecanismos, que incluyen: (1) la amplificación del gen diana (BCR-ABL, c-KIT, PDGFR); (2) la mutación del gen diana; (3) la formación de un clon tumoral independiente de los genes diana; (4) la producción de glicoproteína ácida α -1 y la sobreexpresión del gen MDR1 de resistencia a múltiples fármacos. Sin embargo, el principal mecanismo aceptado públicamente es la mutación secundaria en los dominios de cinasa de la cinasa (BCR-ABL, c-KIT, PDGFR). Los estudios han demostrado que las mutaciones de punto comunes estrechamente relacionadas con la resistencia incluyen E255K, E255V, T315I y D276G de BCR-ABL, y D816V de c-KIT, etc. Los pacientes con estas mutaciones pueden tener fácilmente recidivas con un mal pronóstico. Algunos informes muestran que sólo el 50% de los pacientes con tumor de estroma gastrointestinal (GIST) metastásico, que portan la mutación V560G en el dominio de transmembrana de c-KIT, responden a STI571 y logran una buena eficacia. Sin embargo, otro 50% de pacientes de tumor de estroma gastrointestinal metastásico no responden a STI571. La mutación de punto de la tirosina cinasa c-KIT (por ejemplo, D816V, T315I) muestra superresistencia a STI571. Los experimentos *in vitro* muestran que STI571 no puede inhibir la proliferación de células que portan los mutantes D816V y T315I de c-KIT; los pacientes de mastocitosis sistémica que portan D816V c-KIT no responden a STI571.

10

15

20

25

30

35

40

45

El cómo superar la resistencia a STI571 es un tema importante principal del estudio médico oncológico hoy en día. El desarrollo de nuevos inhibidores de tipo pequeña molécula de tirosina cinasa es un enfoque importante para superar la resistencia a STI571. Por ejemplo, los inhibidores de tirosina cinasa de tipo pequeña molécula, Nilotinib (AMN107), Dasatinib (BMS-354825), que se lanzaron al mercado recientemente, muestran efecto en una parte (no en todos) de los pacientes que portan mutaciones de punto de BCR-ABL resistentes a STI571 (excluyendo la mutación T315). Al igual que lo hace STI571, AMN107 se une competitivamente a un tipo no activo de Abl cinasa. Muestra una afinidad más fuerte que STI571, y es 10~50 veces más potente que STI571. AMN107 presenta inhibición significativa en células que albergan 15 mutaciones de punto, excepto T315I con valores de IC_{50} en 10~1000 nM. Diferente de STI571 y AMN107, BMS-354825 puede unirse a e inhibir tanto al BCR-ABL no activado como al activado. BMS-354825 presenta una inhibición significativa en células que albergan 15 mutaciones de punto, excepto T315I, con valores IC_{50} que oscilan de 10 nM a 125 nM. Sin embargo, ni AMN107 ni BMS-354825 tienen efecto sobre el mutante T315I de BCR-ABL. AMN107 y STI571 no tienen efecto sobre células que tienen la mutación de punto D816V de c-KIT. Por lo tanto, se necesita desarrollar urgentemente nuevos compuestos de tipo pequeña molécula que puedan eliminar eficazmente las células con la mutación de punto de c-KIT (D816V) y/o la mutación de punto de BCR-ABL (incluyendo T315I) resistentes a STI571 tanto en el ámbito académico como en la industria de la terapia contra el cáncer en el mundo. DENG X.M. *ET AL.* en "Broad spectrum alkynyl inhibitors of T315I Bcr-Abl", *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS* describe una serie de derivados de heteroaril-etinil-benzamidas que contienen N bicíclicas que tienen un efecto inhibitor tanto sobre Bcr-Abl como sobre su Bcr-Abl mutante (T315I).

De hecho, la mayoría de los fármacos antitumorales actuales inhibidores de proteína tirosina cinasas pueden inducir mutación del gen relacionado con la resistencia, y se enfrentan a problemas de alcance de aplicación clínica estrecha. Por lo tanto, es tremendamente importante el desarrollo de la segunda generación de inhibidores de proteína tirosina cinasas y la mejora del efecto clínico.

50

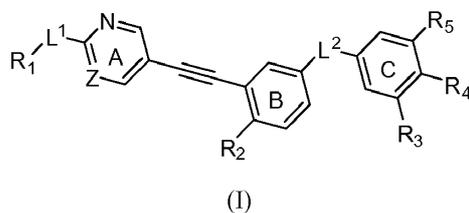
Esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I). Estos compuestos pueden inhibir eficazmente diferentes tipos de células tumorales, y presentan una potencia inhibitora que se dirige contra mutantes resistentes a Gleevec tanto *in vitro* como *in vivo*. Estos inhibidores representan una nueva generación de inhibidores de proteína tirosina cinasas.

55 SUMARIO DE LA INVENCION

Es un objeto de la presente invención proporcionar un nuevo tipo de compuestos de alquinilbenceno heterocíclicos.

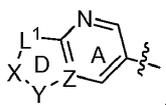
Las soluciones técnicas para resolver el problema mencionado anteriormente son las siguientes:

Un compuesto de alquinilbenceno heterocíclico que tiene la fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo,

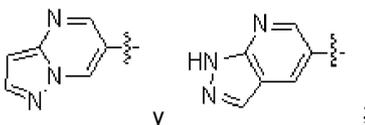


en la que

- 5 L² es -CONH-;
R₁ forma un anillo condensado con el anillo A como

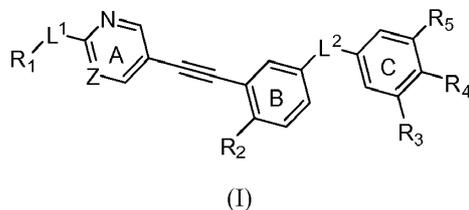


en la que el anillo condensado se selecciona de



- 10 R₂ es alquilo de C₁-C₅;
R₃ es alquilo de C₁-C₄ que contiene F;
cuando R₅ es H, R₄ es (CH₂)_n-Het¹;
o, cuando R₄ es H, R₅ es Het²;
en el que n se selecciona independientemente de 0 o 1;
- 15 Het¹ es un heterociclo no aromático que contiene 1~3 átomos de N; Het² es un heterociclo aromático de cinco miembros que contiene 1~3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que cualquier N o C puede estar sustituido con alquilo, cicloalquilo o NR₆R₇, en el que R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁-C₃, alquilo de C₁-C₃ que contiene F, o cicloalquilo de C₃-C₆.

- 20 También se describen aquí compuestos que tienen la fórmula (I) y sus sales o farmacéuticamente aceptables, o estereoisómeros:



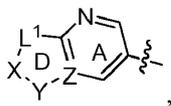
en la que Z se selecciona independientemente como CH o N;

L¹ se selecciona independientemente de NH, -N =, CH;

L² se selecciona independientemente de -CONH- o -NHCO-;

- 25 R₁ se selecciona independientemente de:
1. H;
 2. alquilo de C₁-C₆;
 3. cicloalquilo de C₃-C₆;

4. alquilo de C₁-C₅ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;
5. fenilo;
6. grupos que pueden condensar el anillo A a través de L¹ en el sitio del átomo Z para formar penta-heterociclos condensados que contienen 1~3 átomos de N como



5 en la que L¹ se definió como antes; X, Y, Z se seleccionan independientemente como N, CH; el anillo D es un heterociclo aromático que contiene 1~3 átomos de N;

R₂ se selecciona independientemente de

1. H;
- 10 2. Halógeno (F, Cl, Br);
3. alquilo de C₁-C₅;
4. cicloalquilo de C₃-C₆;
5. alquilo de C₁-C₅ que contiene F;

R₃ se selecciona independientemente de

- 15 1. H;
2. Halógeno (F, Cl, Br);
3. alquilo de C₁-C₄;
4. cicloalquilo de C₃-C₆;
5. alquilo de C₁-C₄ que contiene F;

20 cuando R₅ es H, R₄ se selecciona independientemente de

1. H;
2. (CH₂)_nNR₆R₇;
3. (CH₂)_n-Het¹;

o, cuando R₄ es H, R₅ se selecciona independientemente de

- 25 1. H;
2. Het²;

n se selecciona independientemente de 0 o 1;

30 Het¹ se define como heterociclo no aromático que contiene 1~3 átomos de N; Het² se define como heterociclo aromático de cinco miembros que contiene 1~3 heteroátomos como N, O, S; alquilo, cicloalquilo o NR₆R₇ se incorporará en cualquier posición de C o N en Het¹ y Het² que se pueda sustituir;

R₆ o R₇ se seleccionan independientemente de:

1. H;
2. alquilo de C₁-C₃;
3. alquilo de C₁-C₃ que contiene F;
- 35 4. cicloalquilo de C₃-C₆;

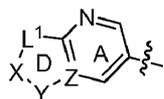
R₆ y R₇ pueden formar además una estructura anular penta-, hexa-, hepta- u octatómica a través de los átomos de C, O, N, S.

Preferiblemente, Z es N, L¹ es NH,

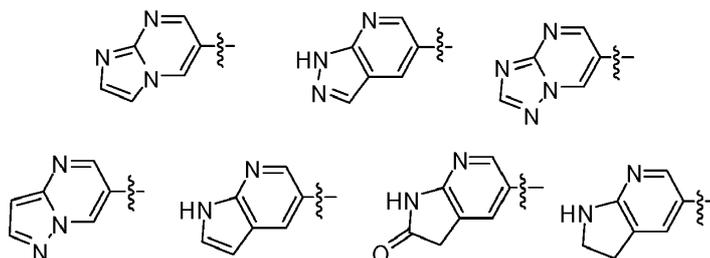
R¹ se selecciona preferiblemente de:

1. metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo;
2. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo;

5 Preferiblemente, R₁ y A forman un anillo condensado como



que se selecciona preferiblemente de

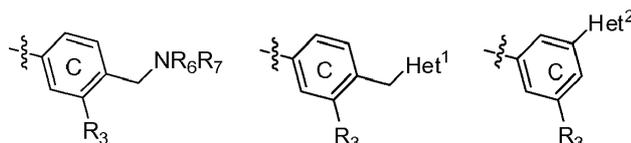


10 R₂ se selecciona de:

1. H
2. metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo;
3. ciclopropilo;
4. F, Cl, Br;

15 5. CF₃

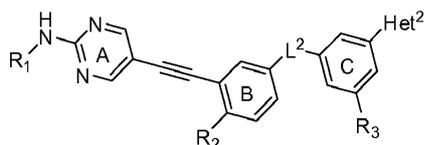
Preferiblemente, el anillo C se selecciona de:



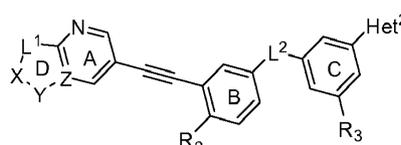
R₃, R₆, R₇ tienen la misma definición como se menciona anteriormente; Het¹ tiene la misma definición como se menciona anteriormente, Het² se selecciona de imidazol sustituido, pirazol sustituido, oxazol sustituido, triazol sustituido, oxazolidina sustituida, tiazol sustituido.

20

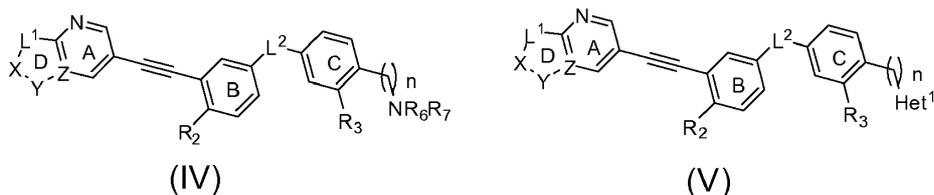
Preferiblemente, en otra realización, el compuesto que tiene fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, o estereoisómeros, se seleccionan más preferiblemente de:



(II)



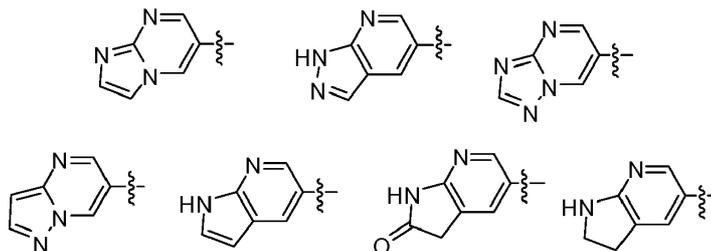
(III)



en los que

X, Y, Z se seleccionan independientemente de N, CH; el heterociclo D contiene 1~3 átomos de N; el anillo condensado de D con el anillo A se selecciona de:

5



R₁, R₂, R₃, R₆, R₇, n, L¹, L², Het¹, Het² tienen la misma definición como se mencionó anteriormente.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar la aplicación de compuestos mencionados anteriormente.

10

Los compuestos mencionados anteriormente, o sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros o profármacos de los mismos, se pueden usar como nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento o prevención de leucemia.

15

Los compuestos mencionados anteriormente, en dosis eficaces, se pueden usar para el tratamiento de enfermedades sobreproliferativas, tales como tumores del estroma gastrointestinal (GIST), linfoma histiocítico, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer pulmonar microcítico, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células escamosas, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer hepático, cáncer cutáneo, carcinoma de células escamosas, carcinoma nasofaríngeo, leucemia, etc.

20

Los compuestos mencionados anteriormente y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden inhibir eficazmente la proliferación de numerosos cánceres, e inhibir proteína cinasas, incluyendo BCR-ABL, c-Kit, PDGF, y pueden usarse como fármacos antitumorales y resuelven la resistencia clínicamente inducida frente a Gleevec. Como puede entender la persona técnica en el campo, los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables descritos aquí pueden usarse para la aplicación terapéutica de enfermedades sobreproliferativas, incluyendo cánceres humanos o cánceres de mamíferos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

25

La Fig. 1 es el diagrama esquemático del efecto del compuesto hidrocloreuro de D747 (po, qd) sobre el peso corporal en modelo de xenoinjerto de K562 en el Ejemplo 1;

La Fig. 2 es el diagrama esquemático del efecto del compuesto hidrocloreuro de D747 (po, qd) sobre el volumen tumoral en el modelo de xenoinjerto de K562 en el Ejemplo 1;

La Fig. 3 es el diagrama esquemático del efecto del compuesto mesilato de D822 (po, qd) sobre el peso corporal en el modelo de xenoinjerto de K562 en el Ejemplo 21;

30

La Fig. 4 es el diagrama esquemático del efecto del compuesto mesilato de D822 (po, qd) sobre el volumen tumoral en el modelo de xenoinjerto de K562 en el Ejemplo 21;

La Fig. 5 es el diagrama esquemático del efecto del compuesto mesilato de D767 (po, qd) y el compuesto mesilato de D800 (po, qd) sobre el peso corporal en el modelo de xenoinjerto de K562 en el Ejemplo 17;

35

La Fig. 6 es el diagrama esquemático del efecto del compuesto mesilato de D767 (po, qd) y el compuesto mesilato de D800 (po, qd) sobre el volumen tumoral en el modelo de xenoinjerto de K562 en el Ejemplo 17;

La Fig. 7 es el diagrama esquemático del efecto del compuesto mesilato de D824 (po, qd) sobre el peso corporal en el modelo de xenoinjerto de K562 en el Ejemplo 41;

La Fig. 8 es el diagrama esquemático del efecto del compuesto mesilato de D824 (po, qd) sobre el volumen tumoral en el modelo de xenoinjerto de K562 en el Ejemplo 41;

La Fig. 9 es el diagrama esquemático del efecto del compuesto mesilato de D824 (po, qd) sobre el peso corporal en el modelo de xenoinjerto de BAF3-T315I en el Ejemplo 41;

La Fig. 10 es el diagrama esquemático del efecto del compuesto mesilato de D824 (po, qd) sobre el volumen tumoral en el modelo de xenoinjerto de BAF3-T315I en el Ejemplo 41;

5 La Fig. 11 es el diagrama esquemático del efecto del compuesto mesilato de D824 (po, q2d) sobre el peso corporal en el modelo de xenoinjerto de BAF3-T315I en el Ejemplo 41;

La Fig. 12 es el diagrama esquemático del efecto del compuesto mesilato de D824 (po, q2d) sobre el volumen tumoral en el modelo de xenoinjerto de BAF3-T315I en el Ejemplo 41;

10 La Fig. 13 es el diagrama esquemático del efecto del compuesto mesilato D856 (po, qd) sobre el peso corporal en el modelo de xenoinjerto de K562 en el Ejemplo 48;

La Fig. 14 es el diagrama esquemático del efecto del compuesto mesilato de D856 (po, qd) sobre el volumen tumoral en el modelo de xenoinjerto de K562 en el Ejemplo 48;

La Fig. 15 es el diagrama esquemático del efecto del compuesto mesilato de D968 (po, qd) sobre el peso corporal en el modelo de xenoinjerto de K562 en el Ejemplo 34;

15 La Fig. 16 es el diagrama esquemático del efecto del compuesto mesilato de D968 (po, qd) sobre el volumen tumoral en el modelo de xenoinjerto de K562 en el Ejemplo 34.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

En los compuestos descritos aquí, cuando cualesquiera variables (como R1, R, etc.) aparecen más de una vez en cualquier componente, las definiciones, cada vez que aparecen, son independientes de las definiciones cuando aparecen otras veces. También, se permite la combinación de sustituyentes y de variables, en tanto que la combinación obtenga compuestos estables. La línea que cruza desde el sustituyente hasta sistema anular significa que el enlace indicado puede unir cualquier átomo del anillo que puede estar sustituido. Si el sistema anular es un sistema de múltiples anillos, significa que el enlace sólo se conecta a cualquier átomo de carbono apropiado del anillo adyacente. La persona con técnicas habituales en la técnica puede escoger el sustituyente y el tipo de sustitución de los compuestos a fin de proporcionar los compuestos sintéticos que sean químicamente estables y se puedan sintetizar a partir de materiales fácilmente disponibles mediante las técnicas en el campo y los métodos mencionados a continuación. Si el propio sustituyente está sustituido con más de un grupo, estos grupos pueden estar en el mismo átomo de carbono o en diferentes átomos de carbono, en tanto que la estructura sea estable.

30 Como se usa aquí, el término "alquilo" y "sub-alquilo" significa un grupo alquilo de cadena ramificada o de cadena lineal con cierto número de átomos de carbono. Por ejemplo, la definición de "C₁-C₅" en "alquilo de C₁-C₅" significa grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono. Por ejemplo "alquilo de C₁-C₅" incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, isobutilo, pentilo, etc. El término "cicloalquilo" se refiere a un alquilo de anillo saturado específico individual con cierto número de átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

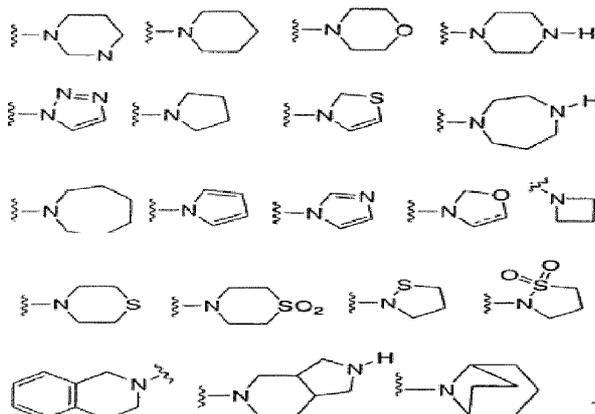
35 Como se usa aquí, la expresión "grupo heteroarilo" es un anillo monocíclico estable con hasta seis átomos, o un anillo bicíclico estable en el que cada anillo contiene hasta seis átomos. Al menos uno de los anillos es un anillo aromático que contiene 1~4 átomos seleccionados de O, N o S. Los grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, imidazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo. Con respecto a la definición de heteroarilo, también debería añadir cualesquiera derivados de N-oxidación de heteroarilos que contengan un átomo de N. Cuando el grupo sustituido del heteroarilo es un anillo bicíclico y uno de los dos anillos es un anillo no aromático o que no contiene un heteroátomo, este anillo bicíclico está condensado a través del anillo aromático o de los heteroátomos.

45 El término "heterociclo" se refiere a un anillo aromático o no aromático que contiene 5~6 átomos, en el que hay 1~4 heteroátomos tales como O, N, S. "Heterociclo" incluye un anillo heteroaromático como se mencionó anteriormente; también incluye análogos dihidro y tetrahidro. "Heterociclos" incluyen además, pero no se limitan a: imidazolilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, 1,4-alquil-dioxinilo, alquilpirrolidinilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridilo, dihidropiridimidinilo, dihidropirrolilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, metilen dioxo-benzofenona acilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, y sus N-óxidos, etc. El enlazamiento del sustituyente de heterociclo se puede lograr a través del átomo de C o del heteroátomo. En una realización, el heterociclo se selecciona de imidazolilo, piridilo, 1-pirrolidona, 2-piperidona, 2-pirimidona, 2-pirrolidona, tienilo, oxazolilo, triazolilo, isoxazolilo, etc.

55 Como entiende la persona experta en la técnica anterior, "halo" o "halógeno", en la presente memoria descriptiva, significa cloro, flúor, bromo y yodo.

Excepto que se mencione especialmente, los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico pueden estar sustituidos o no sustituidos. Por ejemplo, el grupo alquilo de C₁-C₆ puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de OH, halógenos, alcoxilo, dialquilamino, o anillo heterocíclico tal como grupos morfolinilo, piperidinilo.

- 5 En una realización, Het puede formar un solo anillo que contiene 4~7 átomos, o un anillo bicíclico en el que cada anillo comprende 4~7 átomos a través del átomo de N que conecta el Het, el anillo individual o el anillo bicíclico puede comprender además 1~2 heteroátomos seleccionados de N, O, S, y dicho heterociclo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R₂. Los anillos heterocíclicos formados incluyen, pero no se limitan a los siguientes heterociclos, y debe recordarse que dicho heterociclo está sustituido selectivamente con uno o más
- 10 (preferiblemente uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados de R₂:



- 15 La descripción se refiere a las formas libres de compuestos con fórmula (I) ~ (II), y también se refiere a sus sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros. Los ejemplos específicos descritos aquí son las sales protonadas de aminas.

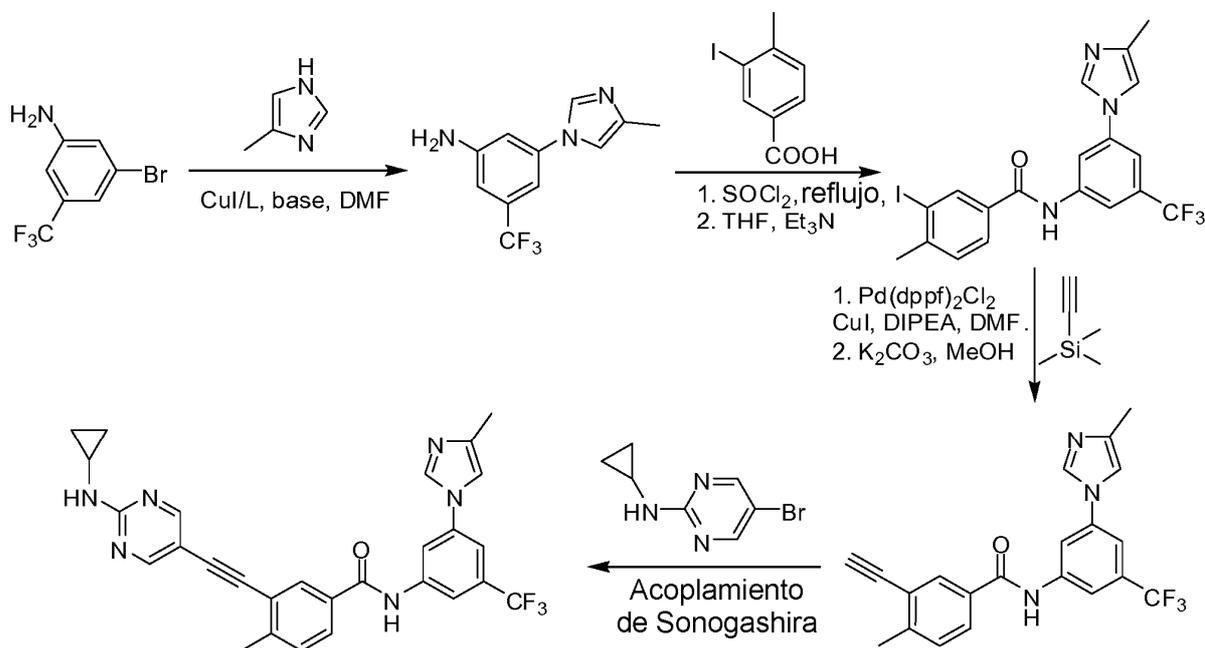
- 20 Por lo tanto, "sales farmacéuticamente aceptables", como se usa aquí, significa las sales no tóxicas normales formadas por los compuestos básicos en la invención con ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos. Por ejemplo, las sales no tóxicas normales son de ácidos inorgánicos que incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y de ácidos orgánicos que incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido de limón, ácido ascórbico, ácido bashing, ácido maleico, ácido hidroxí-maleico, ácido fenilacético, ácido glutámico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido sulfanílico, ácido 2-acetoxi-benzoico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido oxálico, ácido hidroxietilsulfónico, ácido trifluoroacético, etc.

- Berg *et al.* describieron con más detalle la preparación de sales farmacéuticamente aceptables como se mencionan anteriormente u otras sales farmacéuticamente aceptables típicas en *Pharmaceutical Salts*, J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19.

- 30 Los compuestos descritos aquí se pueden preparar usando el siguiente método, además del método que está bien validado en los procedimientos experimentales o que se ha publicado en los artículos. Por lo tanto, el esquema sintético a continuación sólo resume los ejemplos, y no limita los compuestos o ningún sustituyente específico. El número de sustituyentes en el esquema no necesita satisfacer el número especificado en las Reivindicaciones. Y para una explicación clara, la fórmula (I) que muestra una única sustitución puede permitir compuestos con múltiples
- 35 sustituyentes.

Como se muestra en el esquema A, el compuesto en la fórmula (I) se sintetizó a través de cinco etapas usando 3-bromo-5-(trifluorometil)benzenamina como material de partida.

Esquema A



5 En una realización, se describe aquí un método para usar compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de enfermedades sobreproliferativas, que incluyen cánceres humanos o cánceres de mamíferos.

10 En una realización, los compuestos descritos aquí y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse para el tratamiento o la prevención de enfermedades sobreproliferativas, tales como tumores del estroma gastrointestinal (GIST), linfoma histiocítico, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer pulmonar microcítico, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células escamosas, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer hepático, cáncer cutáneo, cáncer de células escamosas, carcinoma nasofaríngeo, leucemia, etc.

15 En una realización, los compuestos descritos aquí, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden usar en combinación con otros moduladores en clínica o en investigación, para fortalecer su potencia clínica, tal como un modulador del receptor de estrógeno, un modulador del receptor de andrógeno, un modulador del receptor de retinoide, una toxina celular/inhibidor celular, un agente antiproliferativo, un inhibidor de proteína transferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteína cinasa del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis, un inhibidor de la señalización de la proliferación y supervivencia celulares, una interferencia con el fármaco de punto de control del ciclo celular y agente inductor de la apoptosis, un fármaco citotóxico, un inhibidor de proteína tirosina, EGFR, un inhibidor de c-KIT, un inhibidor de Raf, un inhibidor de MEK, un inhibidor de Bcr-Abl, un inhibidor de c-Kit, un inhibidor de Met, un inhibidor de Raf, un inhibidor de MMP, un inhibidor de topoisomerasa, un inhibidor de histidina desacetilasa, un inhibidor del proteosoma, un inhibidor de CDK, un inhibidor de la proteína de la familia de Bcl-2, un inhibidor de la proteína de la familia de MDM2, inhibidores de proteínas de la familia de IAP, inhibidores de proteínas de la familia de STAT, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor del bloqueo de integrina, $\text{IFN-}\alpha$, interleucina-12, inhibidores de COX-2, p53 activadores de p53, anticuerpo contra VEGF, anticuerpo contra EGF, etc.

Los compuestos descritos aquí, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden usar para tratar las siguientes enfermedades según los siguientes métodos, así como otras enfermedades no enumeradas a continuación:

30 (1) Un método para tratar cáncer de mama en un paciente humano u otro paciente mamífero que necesita de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) descrito aquí y su sal farmacéuticamente aceptable. Los cánceres de mama incluyen, pero no se limitan a, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ, y carcinoma lobular in situ.

35 (2) Un método para tratar cáncer del aparato respiratorio en un paciente humano u otro paciente mamífero que necesita de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) descrito aquí y su sal farmacéuticamente aceptable. El cáncer del aparato respiratorio incluye, pero no se limita a, cáncer pulmonar microcítico, cáncer pulmonar no microcítico, adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

- 5 (3) Un método para tratar cáncer de cerebro en un paciente humano u otro paciente mamífero que necesita de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I) descrito aquí y su sal farmacéuticamente aceptable. Los cánceres de cerebro incluyen, pero no se limitan a, glioma de tronco encefálico y subocular, astrocitoma del cerebelo y cerebral, tumor de células endodimarias, tumor neuroectodérmico y pineal.
- 10 (4) Un método para tratar cánceres en el órgano reproductor masculino/femenino en un paciente humano u otro paciente mamífero que necesita de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) descrito aquí y su sal farmacéuticamente aceptable. Los cánceres en el órgano reproductor masculino incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata y cáncer testicular. Los cánceres en el órgano reproductor femenino incluyen, pero no se limitan a, cáncer endometrial, cáncer de cuello uterino, cáncer ovárico, cáncer de la vagina y vulva y tumor uterino;
- 15 (5) Un método para tratar cánceres en los canales alimentarios en un paciente humano u otro paciente mamífero que necesita de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) descrito aquí y su sal farmacéuticamente aceptable. Los cánceres en los canales alimentarios incluyen, pero no se limitan a, cáncer anal, cáncer de colon, cáncer de colon, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer del intestino delgado o de la glándula salival;
- 20 (6) Un método para tratar cánceres en la uretra en un paciente humano u otro paciente mamífero que necesita de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) descrito aquí y su sal farmacéuticamente aceptable. Los cánceres en la uretra incluyen, pero no se limitan a, cáncer de vejiga, cáncer de pene, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, cáncer del uréter o carcinoma de uretra;
- 25 (7) Un método para tratar cánceres en los ojos en un paciente humano u otro paciente mamífero que necesita de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) en la presente invención y su sal farmacéuticamente aceptable. Los cánceres en los ojos incluyen, pero no se limitan a, melanoma intraocular y retinoblastoma;
- 30 (8) Un método para tratar cánceres en el hígado en un paciente humano u otro paciente mamífero que necesite de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) descrito aquí y su sal farmacéuticamente aceptable. Los cánceres en el hígado incluyen, pero no se limitan a, tumor de hepatocitos (con o sin variaciones del conglomerado de carcinoma de células madre), carcinoma del conducto biliar (carcinoma del conducto biliar intrahepático), y carcinoma hepatocelular mixto del conducto biliar;
- 35 (9) Un método para tratar cánceres en la piel en un paciente humano u otro paciente mamífero que necesita de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) descrito aquí y su sal farmacéuticamente aceptable. Los cánceres en la piel incluyen, pero no se limitan a, carcinomas de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, células de Merck en cáncer de piel, y cáncer de células de melanoma;
- 40 (10) Un método para tratar cánceres en la cabeza y el cuello en un paciente humano u otro paciente mamífero que necesite de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) descrito aquí y su sal farmacéuticamente aceptable. Los cánceres en la cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a, cáncer de laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, y cáncer de la boca y labios;
- 45 (11) Un método para tratar cánceres de linfoma en un paciente humano u otro paciente mamífero que necesita de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) descrito aquí y su sal farmacéuticamente aceptable. Los cánceres de linfoma incluyen, pero no se limitan a, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células T cutáneo, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central;
- 50 (12) Un método para tratar cánceres de sarcoma en un paciente humano u otro paciente mamífero que necesita de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) descrito aquí y su sal farmacéuticamente aceptable. Los cánceres en los ojos incluyen, pero no se limitan a, sarcomas de tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, sarcoma linfático y rabdomyosarcoma;
- 55 (13) Un método para tratar leucemia en un paciente humano u otro paciente mamífero que necesita de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) descrito aquí y su sal farmacéuticamente aceptable. La leucemia incluye, pero no se limita a, leucemia mieloide aguda, leucemia aguda, leucemia linfocítica crónica y leucemia de células de Forest, leucemia mielógena crónica y leucemia de células pilosas;

Administración e intervalos de dosis

En base a la tecnología farmacéutica estándar, el compuesto descrito aquí se puede usar solo o en combinación farmacéutica con aceptores, accesorios o diluyentes farmacéuticamente aceptables, a un mamífero, preferiblemente un ser humano. Por ejemplo, se puede emplear la administración oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, e intestinal y estomacal.

En una realización, cuando se trata o controla cáncer del paciente con el que se usan los compuestos de Fórmula (I), la dosis diaria oral de los compuestos descritos aquí administrada es de alrededor de 0,1 a 500 mg/día/kg de peso corporal. La administración apropiada es una única dosis diaria o, como dosis divididas, dos a cuatro veces al día, o en forma de liberación sostenida. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosis diaria total es de alrededor de 0,1 a 1500 mg/día/kg de peso corporal, preferiblemente de alrededor de 0,5 a 100 miligramos/día/kg de peso corporal. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de 0,5 a 100 mg/día/kg de peso corporal. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de alrededor de 1 miligramo a alrededor de 500 miligramos. Para un compuesto particularmente potente, la dosis para un humano adulto puede ser tan baja como 0,1 mg/día.

15 Terapia de combinación

Los compuestos de Fórmula I-II se pueden usar en combinación con otros fármacos que se sabe que son útiles en el tratamiento o mejora de las enfermedades o enfermedades similares. En la administración de combinación, tales otros fármacos pueden administrarse mediante una vía de administración y en una cantidad utilizada habitualmente, y contemporánea o secuencialmente, con un compuesto de Fórmula I-II. Cuando se usa contemporáneamente un compuesto de Fórmula I-II con uno o más fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene uno o más fármacos conocidos y el compuesto de Fórmula I-II. La terapia de combinación también comprende terapias en las que el compuesto de Fórmula I-II y uno o más fármacos conocidos se administran en calendarios que se solapan. Cuando se usa en combinación con uno o más fármacos, el compuesto de Fórmula I-II y los otros fármacos conocidos pueden usarse en una dosis menor que cuando se usan solos. Los fármacos o ingredientes activos usados en combinación con los compuestos de Fórmula I-II comprenden, pero no se limitan a: un modulador del receptor de estrógeno, un modulador del receptor de andrógeno, un modulador del receptor de retinoide, una toxina celular/inhibidor celular, agentes antiproliferativos, inhibidores de proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de la proteína cinasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la señalización de la proliferación y supervivencia celulares, una interferencia con fármacos de punto de control del ciclo celular y agente inductor de la apoptosis, fármacos citotóxicos, un inhibidor de proteína tirosina, EGFR, inhibidores de VEGFR, inhibidores de serina/treonina proteína, inhibidores de Bcr-Abl, un inhibidor de c-Kit, inhibidores de Met, inhibidores de Raf, un inhibidor de MEK, inhibidores de MMP, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de histidina desacetilasa, inhibidores del proteosoma, inhibidores de CDK, un inhibidor de la proteína de la familia de Bcl-2, un inhibidor de la proteína de la familia de MDM2, inhibidores de proteínas de la familia de IAP, un inhibidor de proteínas de la familia de STAT, PI3K, inhibidores de AKT, inhibidores del bloqueo de integrina, IFN- α , interleucina-12, un inhibidor de COX-2, p53, un inhibidor del activador de p53, anticuerpo contra VEGF, anticuerpo contra EGF, etc.

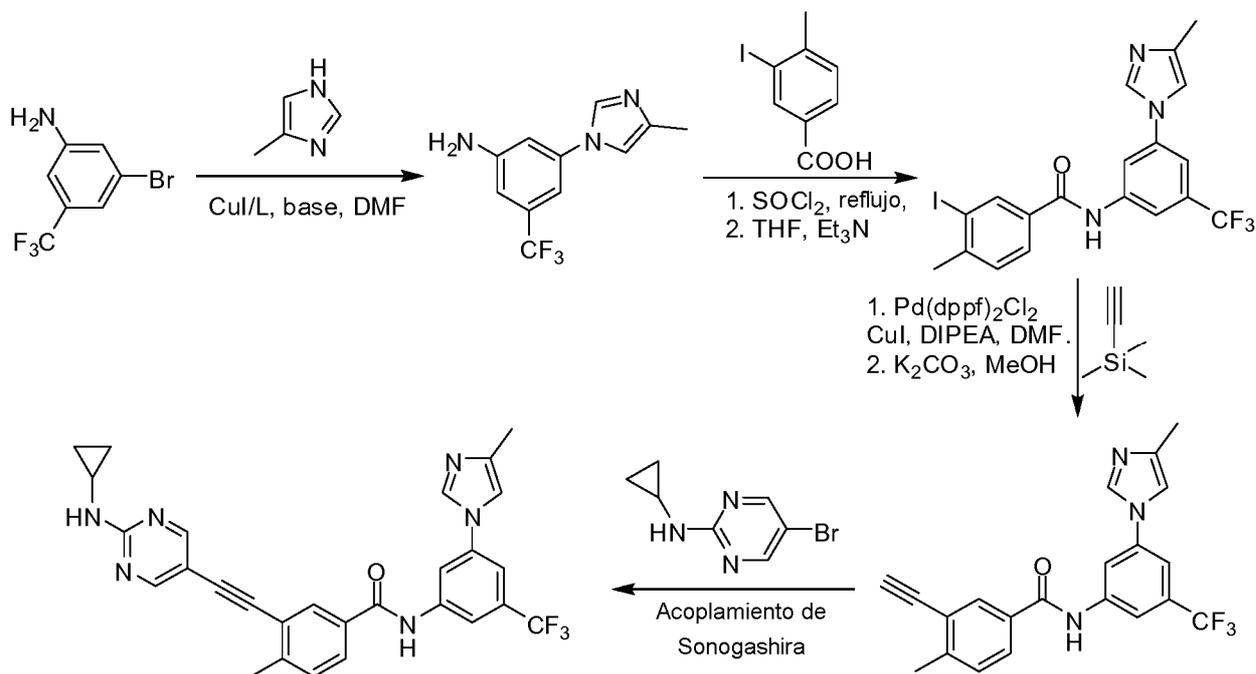
En una realización, los fármacos o ingredientes activos usados en combinación con compuestos de Fórmula I-II comprenden, pero no se limitan a: aldesleucina, alendronato, interferón, alitretinoína, alopurinol, alopurinol sódico, hidroclicloruro de palonosetrón, Hemel, amino glutetimida, amifostina, amrubicina, Ann acridina, anastrozol, dolasetrón, Aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, Aromasina, 5-N citidina, azatioprina, BCG o BCG, hidroclicloruro de bestatina, acetato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfano, calcitonina, Alemtuzumab Campath, capecitabina, carboplatino, Casodex, cefesona, Seamus IL, DNR, clorambucilo, cisplatino, cladribina, cladribina, ácido cloruro fosfórico, citarabina, ciclofosfamida, dacarbazina, actinomicina D, DNX, dexametasona, fosfato de dexametasona, valerato de estradiol, cefdinir interleucina 2, acetato de metilprednisolona, deslorelinea, dexrazoxano, dietilestilbestrol, Diflucan, docetaxel, doxorubicina, doxifluridina, dronabinol, complejos de chin -166- quitosano, eligard, rasburicasa, hidroclicloruro de epirubicina, aprepitant, epirubicina, alfa-epoetina, eritropoyetina, eptaplatino, levamisol, formulación de estradiol, 17- β -estradiol, fosfato de estramustina de sodio, etinilestradiol, Amifostina, fosfato de hidroxilo, Etopofós, etopósido, Fadrozol, tamoxifeno, filgrastim, finasterida, floxuridina, flucanazol, fludarabina, 5-flúor BrdU un fosfato, 5-fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, formestano, hidroclicloruro de citarabina, Fotemustina, fulvestrant, inmunoglobulina, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, mesilato de imatinib, cápsulas de carmustina, goserelina, hidrocortisona, eritro-hidroxi nonil adenina, hidroxiiurea, Ibritumomab Tiuxetan. Idarrubicina, ifosfamida, interferón α , IFN- α 2, interferón α -2A, interferón α -2B, interferón α -n1, IFN α -n3, interferón β , interferón γ -1a, IL-2, intrón A, Iressa, Irinotecan, Kytril, sulfato de polisacárido de hongos, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprorrelina, levamisol, sal cálcica de ácido folínico de levorrotación, levotiroxina sódica, levotiroxina sódica, lomustina, lonidamina, dronabinol, mostaza nitrogenada, mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato demegestrol, melfalán, estrógenos esterificados, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, éster metílico del ácido aminolevulínico, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona antraquinona, trilostano, liposoma de adriamicina de ácido cítrico, nedaplatino, pegfilgrastim, orelvekina, neupogeno, nilutamida, tamoxifeno, NSC-631570, interleucina 1- β humana, octreotida, hidroclicloruro de ondansetrón, disolución oral de hidroprednisona, oxaliplatino, paclitaxel, prednisona, preparación de

5 fosfato sódico de enzima L-asparaginasa, Pegasys, pentostatina, picibanilo, hidrocloreto de pilocarpina, THP contiguo, mitramicina, porfímero sódico, prednimustina, esteaglató de prednisolona, prednisolona, Premarina, C kappa umbilical, eritropoyetina humana recombinante, raltitrexed, Libby, etidronato renio-186, rituximab, Redoxon-A, péptido Romo, comprimidos de hidrocloreto de pilocarpina, octreotida, sargramostim, semustina, esquizofilan, sobuzoxano, metilprednisolona, ácido pafos, terapia con células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, levotiroxina sódica, tamoxifeno, tamsulosina, TNF-alfa, tastolactona, docetaxel, teceleucina, temozolomida, tenipósido, ácido propiónico testosterona, propionato de testosterona, tioguanina, tiotepa, hormona estimulante de la tiroides, ácido tiludrónico, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfán, ácido Victoria A, comprimidos de metotrexato, tres metilmelamina, trimetrexato, triptorrelina, ácido hidroxilacético dobleNaftaleno de triptorrelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, álcali, vincristina, vindesina vinorelbina, virulizina, razoxano dextral, éster de zinostatina, ondansetrón, paclitaxel, acolbifeno, interferón r-Ib, affinitak, aminopterina, arzoifeno, asoprisnilo, atamestano, atrasentano, BAY 43-9006, Avastina, CCI-779, CDC-501, Celebex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina -MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, Exatecán, Fenretinida, hidrocloreto de histamina, holmio -166 DOTMP, ibandronato, IFN -γ, intrón -PEG, ixabepilona, intrón hemocianina en forma de lapa californiana, L-651582, Lanreotida, lasofoifeno, Libra, lonafamib, Miproxifeno, MS-209, liposoma MTP-PE, MX-6, Nafarelina, Nemorrubicina, Neovastat, Nolatrexed, Aolimosen, onco-TCS, osidem, paclitaxel poli glutámico ácido éster, pamidronato disódico inyectable, PN-401, QS-21, R -1549, raloxifeno, ranpirnasa, ácido 13-cis-Victoria A, satraplatino, seocalcitol, T-138067, Tarceva, DHA-PTX, timosina α, pirazofurina, tipifamib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, trans MID-lo7R, valsopodar, vapreotida, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100 y ácido zoledrónico o su combinación.

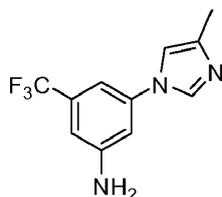
Se dan otras explicaciones como sigue, pero esas realizaciones no pueden usarse para limitar el alcance de protección de la invención.

Ejemplo 1 de referencia

25 **3-(2-(2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etnil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida**



Etapas 1. 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)benzenamina

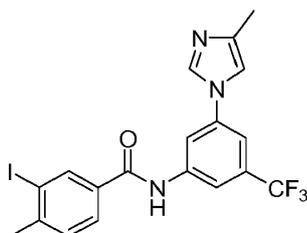


30 En un tubo de presión con un extremo sellado, añádanse 190 mg de CuI (1 mmol), 1,64 g de 4-metil-1H-imidazol (20 mmoles), 3,25 g de Cs_2CO_3 (10 mmoles), y tras la sustitución del nitrógeno, añádase 2,40 g de 3-bromo-5-

(trifluorometil)anilina (10 mmoles), 350 mg de 1-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)etanona (2 mmoles) y 30 ml de DMF en un matraz. La mezcla se agitó a 110°C durante 18 h bajo cierre hermético. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 2,19 g del producto deseado (91%).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 8,06 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 5,87 (br, 2 H), 2,15 (s, 3 H). EM (ESI), *m/z*: 242 (M⁺ + H⁺).

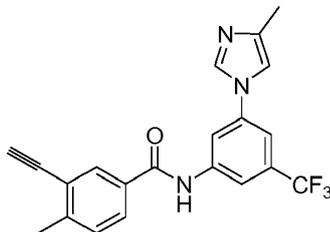
Etapla 2. 3-yodo-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida.



- 10 Añádanse 2 gotas de DMF en 628 mg de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (2,2 mmoles) en 20 ml de SOCl₂, y póngase a reflujo durante 2 h. Tras la evaporación a vacío de SOCl₂, añádanse 6,0 ml de THF anhidro, y obténgase la disolución de color amarillo pálido. Disuelva el producto de la etapa 1, 524 mg de 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenammina (2,0 mmoles), en 6,0 ml de THF anhidro, y añádanse 10 mmoles de Et₃N, y la disolución de color amarillo pálido preparada anteriormente se añade gota a gota hasta que se añada totalmente. La mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se paraliza con adición de salmuera, y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas de la extracción combinadas se secan y se concentran a vacío, el residuo se purificó a través de cromatografía en columna para dar 873 mg del producto deseado (90%).

EM (ESI), *m/z*: 486 (M⁺ + H⁺).

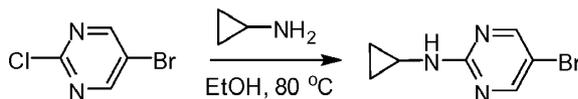
Etapla 3. 3-etinil-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida.



- 20 En un tubo de presión con un extremo sellado, añádanse 485 mg de 3-yodo-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (1,0 mmoles) de la Etapa 2, 500 mg de trimetilsililacetileno (5,0 mmoles), 19 mg de CuI (0,1 mmoles), 7 mg de Pd (PPh₃)₂Cl₂ (0,01 mmoles), 1,0 ml de Et₃N en 3,0 ml de acetonitrilo, y tras la sustitución del nitrógeno, la mezcla se agita a 80°C durante 2 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la disolución se filtró mediante una columna de gel de sílice de 2 cm. La filtración se lavó tres veces con acetato de etilo y se concentró hasta un sólido marrón, que se disolvió posteriormente en 5 ml de metanol. La disolución se añadió entonces con 980 mg de K₂CO₃ y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El sólido se separó por filtración, y la disolución se concentró en cromatografía de columna hasta 344 mg de producto deseado (90%).

EM (ESI), *m/z*: 384 (M⁺ + H⁺).

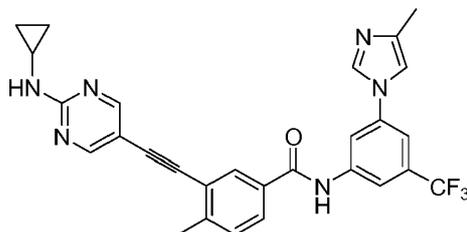
Etapla 4. 5-bromo-N-ciclopropilpirimidin-2-amina



- 30 En un tubo de presión con un extremo sellado, añadan 193 mg de 5-bromo-2-cloropirimidina (1,0 mmoles) y 285 mg de ciclopropilamina (5,0 mmoles) en 3,0 ml de etanol, y la mezcla se calienta a 80°C y se agita durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se recogieron 203 mg de producto sólido mediante filtración para uso directo, (rendimiento: 95%).

- 35 EM (ESI), *m/z*: 215 (M⁺ + H⁺).

Etapa 5. 3-(2-(2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etnil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (D747)

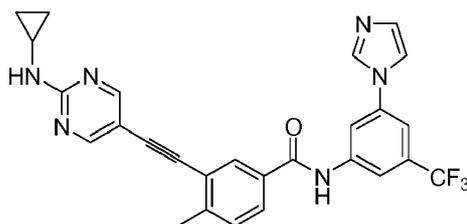


5 En un tubo de presión con un extremo sellado, añádanse 192 mg del producto de la etapa 3, 3-etnil-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (0,5 mmoles), 107 mg de producto de la Etapa 4, 5-bromo-N-ciclopropilpirimidin-2-amina (0,5 mmoles), 19 mg de CuI (0,1 mmoles), 2,2 mg de Pd (OAc)₂ (0,01 mmoles), 2,8 mg de PCy₃ (0,01 mmoles), 3,0 ml de DMF, 193 mg de DIPEA (1,5 mmoles), y tras la sustitución del nitrógeno, la disolución se calienta hasta 60°C durante 12 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, el sólido se separa por filtración mediante columna de gel de sílice de 2 cm, y se lavó con acetato de etilo tres veces, y la disolución se concentró mediante evaporación a vacío para dar 193 mg de producto deseado (75%).

10 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ ppm 10,69 (s, 1 H), 8,54 (br, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,16 (m, 2 H), 7,93 (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 2,77 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 0,71 (m, 2 H), 0,53 (m, 2 H). EM (ESI), m/z: 517 (M⁺ + H⁺).

Ejemplo 2 de referencia

15 *N*-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etnil)-4-metilbenzamida (D729)

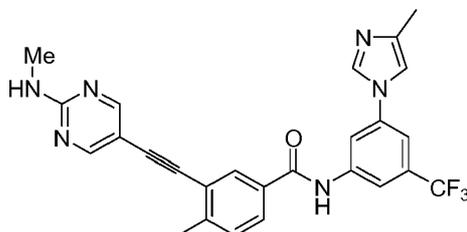


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

20 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ ppm 10,73 (s, 1 H), 8,55 (br, 2 H), 8,33 (d, *J* = 2,4 Hz, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 8,14 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,94-7,89 (m, 2 H), 7,80-7,76 (m, 2 H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 2,78-2,73 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 0,73-0,68 (m, 2 H), 0,53-0,49 (m, 2 H). EM (ESI), m/z: 503 (M⁺ + H⁺).

Ejemplo 3 de referencia

4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(2-(metilamino)-pirimidin-5-il)etnil)benzamida (D800)

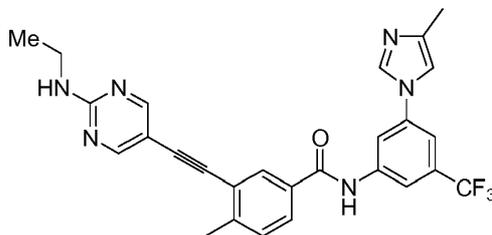


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

25 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ ppm 10,69 (s, 1 H), 8,29 (m, 2 H), 8,20-8,13 (m, 5 H), 7,91 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,73-7,66 (m, 2 H), 7,52 (m, 2 H), 2,85 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H). EM (ESI), m/z: 491 (M⁺ + H⁺).

Ejemplo 4 de referencia

3-(2-(2-(etilamino)pirimidin-5-il)etnil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (D755)

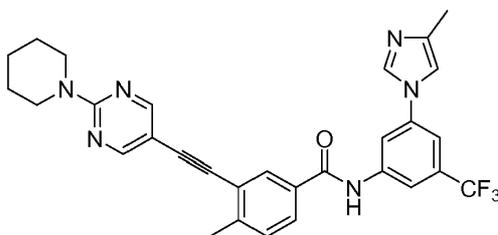


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ ppm 10,69 (s, 1 H), 8,52 (br, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,91 (m, 1 H), 7,75-7,73 (m, 2 H), 7,52-7,49 (m, 2 H), 3,35-3,29 (m, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H). EM (ESI), *m/z*: 505 (*M*⁺ + *H*⁺).

Ejemplo 5 de referencia

- 10 4-metil-N-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il)etnil)benzamida (D797)

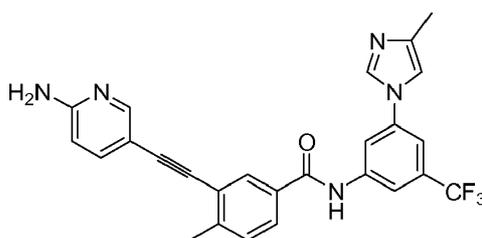


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 1,51 (4 H, s), 1,62 (2 H, s), 2,16 (3 H, s), 3,77 (4 H, s), 7,47 (2 H, s), 7,70 (1 H, s), 7,88 (1 H, d, *J* = 6,4 Hz), 8,15 (3 H, m), 8,28 (1 H, s), 8,53 (2 H, s), 10,66 (1 H, s). EM (ESI), *m/z*: 545 (*M*⁺ + *H*⁺).

- 15 **Ejemplo 6 de referencia**

3-(2-(6-aminopiridin-3-il)etnil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)-fenil)benzamida (D827)

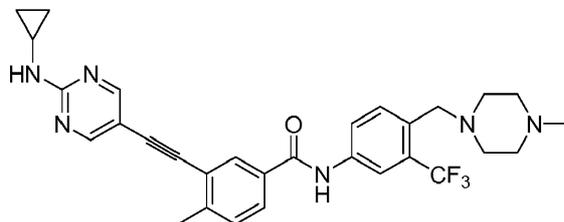


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 2,53 (3 H, s), 6,48 (2 H, s), 7,54 (2 H, m), 7,74 (1 H, s), 7,89 (1 H, dd, *J* = 8,0; 3,2 Hz), 8,13 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 8,18 (2 H, s), 8,31 (1,0 H, s), 10,68 (1 H, s). EM (ESI), *m/z*: 476 (*M*⁺ + *H*⁺).

Ejemplo 7 de referencia

3-(2-(2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etnil)-4-metil-*N*-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida (D825)

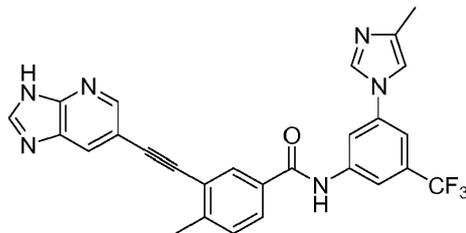


- 5 El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 0,51 (2H, s), 0,70 (2H, d, *J* = 5,6 Hz), 2,42 (3 H, s), 2,72 (3 H, s), 2,75 (2 H, m), 3,60 (6 H, br), 7,48 (1 H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,69 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,89 (2 H, m), 8,09 (2 H, m), 8,21 (1 H, s), 8,54 (2 H, s), 10,51 (1 H, s). EM (ESI), *m/z*: 549 (*M*⁺ + *H*⁺).

Ejemplo 8 de referencia

- 10 3-(2-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)etnil)-4-metil-*N*-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (D833)

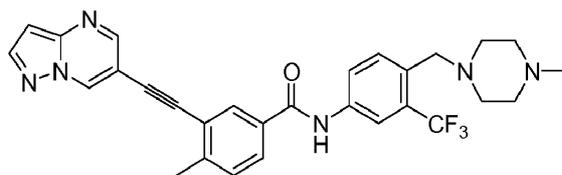


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 2,18 (3 H, s), 2,60 (3 H, s), 7,49 (1 H, s), 7,55 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,74 (1 H, s), 7,94 (1 H, d, *J* = 7,8 Hz), 8,20 (4 H, m), 8,30 (1 H, s), 8,59 (1 H, s), 10,72 (1 H, s). EM (ESI), *m/z*: 501 (*M*⁺ + *H*⁺).

Ejemplo 9

4-metil-*N*-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)etnil)benzamida (D856)

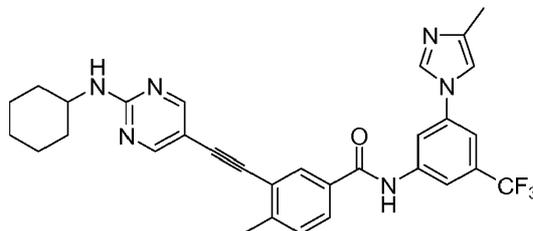


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 2,17 (3 H, s), 2,37 (8 H, m), 2,60 (3 H, s), 3,57 (2 H, s), 6,85 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,54 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,71 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz), 7,96 (1H, dd, *J* = 8,0, 3,29 Hz), 8,06 (1H, d, *J* = 2,00 Hz), 8,21 (2H, dd, *J* = 4,2, 2,0 Hz), 8,34 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,72 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 9,58 (1H, d, *J* = 2,00 Hz), 10,56 (1H, s). EM (ESI), *m/z*: 533 (*M*⁺ + *H*⁺).

Ejemplo 10 de referencia

3-(2-(2-(ciclohexilamino)pirimidin-5-il)etnil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (D828)

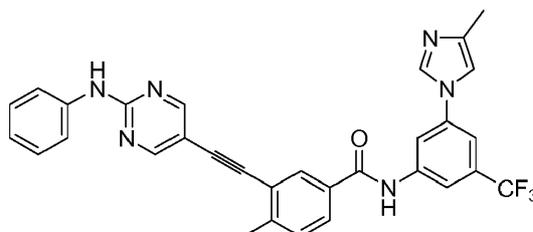


- 5 El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 1,23 (4 H, m), 1,71 (3 H, m), 2,17 (2 H, s), 2,54 (3 H, s), 4,40 (1 H, q, *J* = 7,0 Hz), 7,51 (2H, m), 7,64 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,72 (1 H, s), 7,94 (1 H, d, *J* = 7,48 Hz), 8,14 (2 H, m), 8,29 (1 H, s), 8,49 (1 H, s), 8,84 (1 H, s), 10,68 (1 H, s). EM (ESI), *m/z*: 559 (*M*⁺ + *H*⁺).

Ejemplo 11 de referencia

- 10 4-metil-N-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(2-(fenilamino)-pirimidin-5-il)etnil)benzamida (D809)

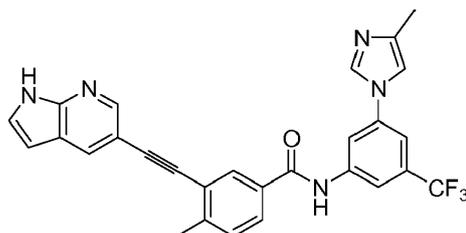


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 2,18 (3 H, s), 2,56 (3 H, s), 7,02 (1 H, t, *J* = 7,2 Hz), 7,32 (2,0 H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,49 (1 H, s), 7,54 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,75 (3 H, m), 7,93 (1 H, dd, *J* = 8,0, 3,2 Hz), 8,17 (2 H, s), 8,21 (1 H, s), 8,30 (1 H, s), 8,72 (2 H, s), 10,06 (1 H, s), 10,71 (1 H, s). EM (ESI), *m/z*: 553 (*M*⁺ + *H*⁺).

Ejemplo 12 de referencia

3-(2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)etnil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (D832)

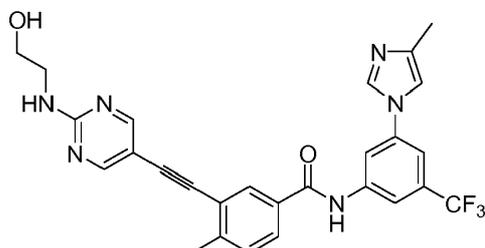


El compuesto se sintetizó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 8.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 2,18 (3 H, s), 2,58 (3 H, s), 6,53 (1 H, q, *J* = 1,71 Hz), 7,53 (3 H, m), 7,73 (1 H, s), 7,92 (1 H, dd, *J* = 8,0, 3,2 Hz), 8,20 (3 H, m), 8,31 (1 H, s), 8,46 (1 H, s), 10,70 (1 H, s), 11,95 (1 H, s). EM (ESI), *m/z*: 500 (*M*⁺ + *H*⁺).

Ejemplo 13 de referencia

3-(2-(2-hidroxiethylamino)pirimidin-5-il)etnil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (D820)

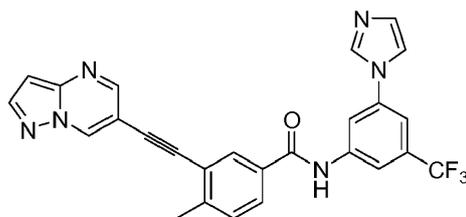


5 El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 2.19 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.15 (1H, m), 3.41 (2H, m), 3.53 (2H, m), 4.73 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 7.52 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.63 (1 H, s), 7.74 (1 H, s), 7.91 (1 H, m), 8.00 (1 H, s), 8.16 (2 H, m), 8.31 (1 H, s), 8.52 (1 H, s), 10.71 (1 H, s). EM (ESI), m/z : 521 ($M^+ + H^+$).

Ejemplo 14

10 *N*-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(2-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)etnil)benzamida (D819)

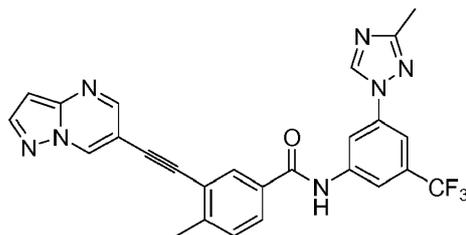


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

15 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 2.61 (3 H, s), 6.85 (1,0 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7.21 (1 H, s), 7.57 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz), 7.82 (2 H, m), 7.98 (1 H, dd, $J = 8,0, 3,2$ Hz), 8.23 (2 H, m), 8.35 (3 H, d, $J = 2,4$ Hz), 8.73 (1H, d, $J = 2,00$ Hz), 9.59 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 10.77 (1 H, s). EM (ESI), m/z : 487 ($M^+ + H^+$).

Ejemplo 15

4-metil-N-(3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)etnil)benzamida (D818)

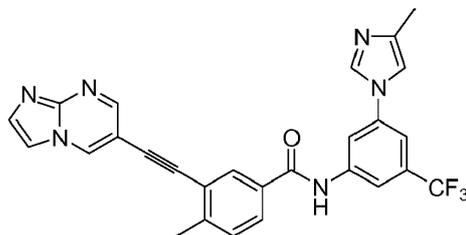


20 El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 2.40 (3 H, s), 2.60 (3 H, s), 6.85 (1 H, d, $J = 1,6$ Hz), 7.56 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz), 7.99 (2 H, m), 8.26 (2H, m), 8.35 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.64 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.32 (1H, s), 9.58 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 10.80 (1 H, s). EM (ESI), m/z : 502 ($M^+ + H^+$).

Ejemplo de referencia 16

3-(2-(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)etnil)-4-metil-*N*-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (D799)

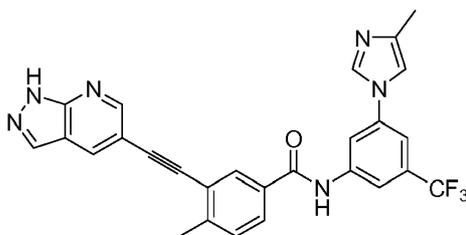


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 2,19 (3 H, s), 2,59 (3 H, s), 7,50 (1 H, s), 7,57 (1 H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,74 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,97 (2 H, m), 8,17 (1 H, s), 8,22 (2 H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,31 (1 H, s), 8,71 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz), 9,40 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz), 10,73 (1 H, s). EM (ESI), *m/z*: 501 (*M*⁺ + *H*⁺).

Ejemplo 17

- 10 3-(2-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)etnil)-4-metil-*N*-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (D767)

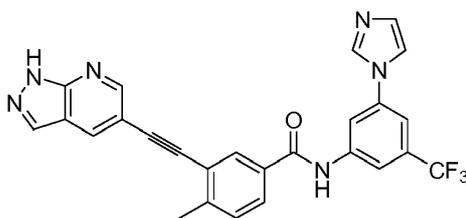


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 13,95 (s, 1 H), 10,72 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,23 (s, 3 H), 8,18 (s, 1 H), 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H). EM (ESI), *m/z*: 501 (*M*⁺ + *H*⁺).

Ejemplo 18

N-(3-(1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)etnil)-4-metilbenzamida (D831)

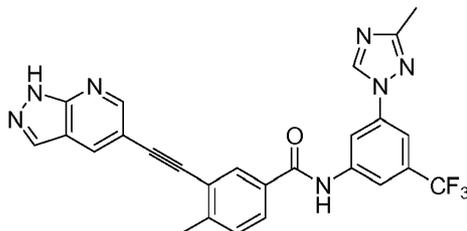


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 13,92 (s, 1 H), 10,72 (s, 1 H), 8,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 8,21 (s, 3H), 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 4,0 Hz, 2 H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 2,58 (s, 3 H). EM (ESI), *m/z*: 487 (*M*⁺ + *H*⁺).

Ejemplo 19

3-(2-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)etnil)-4-metil-*N*-(3-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (D835)

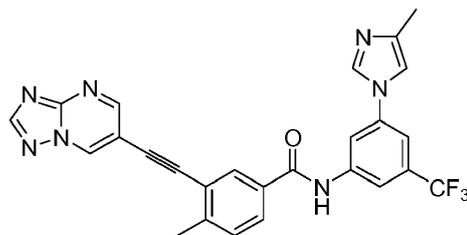


- 5 El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 13,92 (s, 1 H), 10,76 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,52 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,26 (m, 3 H), 7,97 (m, 2 H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H). EM (ESI), *m/z*: 502 (*M*⁺ + *H*⁺).

Ejemplo 20 de referencia

- 10 3-(2-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)etnil)-4-metil-*N*-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (D798)

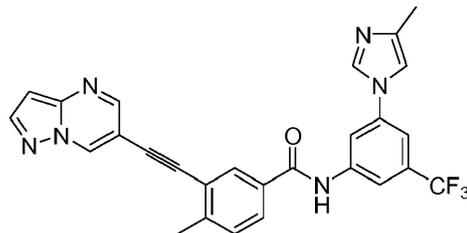


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 2,17 (3 H, s), 2,60 (3 H, s), 7,48 (1 H, s), 7,58 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,74 (1 H, s), 7,98 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,15 (1 H, s), 8,22 (2 H, m), 8,29 (1 H, s), 8,78 (1 H, s), 9,09 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz), 9,88 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz), 10,74 (1 H, s). EM (ESI), *m/z*: 502 (*M*⁺ + *H*⁺).

Ejemplo 21

4-metil-*N*-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)etnil)benzamida (D822)

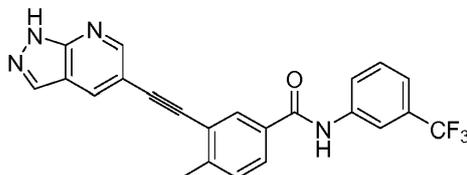


- 20 El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 2,18 (3 H, s), 2,59 (3 H, s), 6,84 (1 H, m), 7,49 (1 H, s), 7,57 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,73 (1 H, s), 7,98 (1 H, dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 8,16 (1 H, s), 8,21 (2 H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,28 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,71 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz), 9,57 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 10,74 (1 H, s). EM (ESI), *m/z*: 502 (*M*⁺ + *H*⁺).

Ejemplo 22 de referencia

3-(2-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)etnil)-4-metil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida (D821)

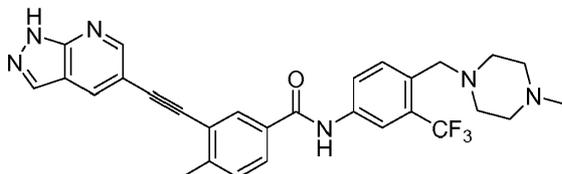


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 13,94 (s, 1 H), 10,59 (s, 1 H), 8,75 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,26 (m, 3 H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,64 (m, 3 H), 2,59 (s, 3 H). EM (ESI), m/z: 421 (M⁺ + H⁺).

Ejemplo 23

- 10 3-(2-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)etnil)-4-metil-*N*-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida (D824)

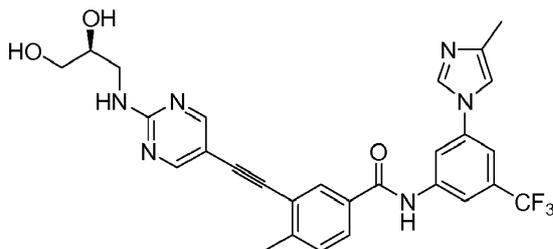


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 13,92 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H), 8,72 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,17 (m, 3 H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,80 (s, 2 H), 3,10 (brs, 8 H), 2,71 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H). EM (ESI), m/z: 533, (M⁺ + H⁺).

Ejemplo 24 de referencia

3-(2-(2-((*S*)-2,3-dihidropropilamino)pirimidin-5-il)etnil)-4-metil-*N*-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (D834)

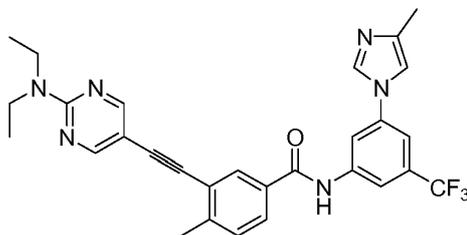


- 20 El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 2,31 (3 H, s), 2,98 (1 H, s), 3,65 (2 H, br), 4,57 (1 H, s), 4,78 (1 H, s), 7,49 (4 H, br), 7,70 (1 H, br), 7,99 (2 H, m), 8,22 (4 H, s), 8,50 (2 H, s), 10,67 (1 H, s). EM (ESI), m/z: 551 (M⁺ + H⁺).

Ejemplo 25 de referencia

3-(2-(2-(diethylamino)pirimidin-5-il)etnil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (D807)

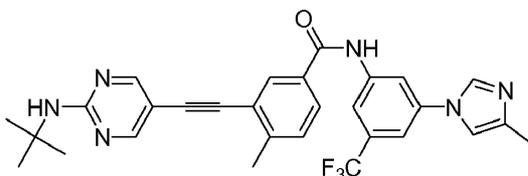


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ ppm 10,65 (s, 1 H), 8,54 (br, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,18 (m, 3 H), 7,88 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,48 (m, 2 H), 3,62 (m, 4 H), 2,52 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 6 H). EM (ESI), m/z: 533 (M⁺ + H⁺).

Ejemplo 26 de referencia

- 10 3-(2-(2-(terc-butilamino)pirimidin-5-il)etnil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (D806)

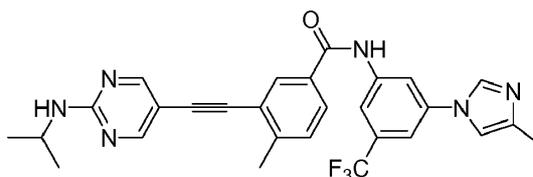


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 10,69 (s, 1 H), 8,51 (s, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,91 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 1,39 (s, 9 H). EM (ESI), m/z: 533, (M⁺ + H⁺).

Ejemplo 27 de referencia

3-(2-(2-(isopropilamino)pirimidin-5-il)etnil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (D752)

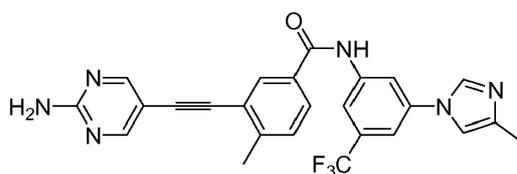


- 20 El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 10,69 (s, 1 H), 8,51 (s, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,91 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,18 (s, 3 H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 6 H). MS (ESI), m/z: 519, (M⁺ + H⁺).

Ejemplo 28 de referencia

- 25 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etnil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (D803)

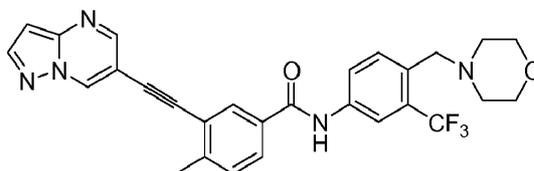


El compuesto se sintetizó utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 10,69 (s, 1 H), 8,48 (s, 2 H), 8,31 (m, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,51 (s, 2 H), 7,20 (m, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H). EM (ESI), m/z: 477, (M⁺ + H⁺).

Ejemplo 29

4-metil-*N*-(4-(morfolinometil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)etinil)benzamida (D931)



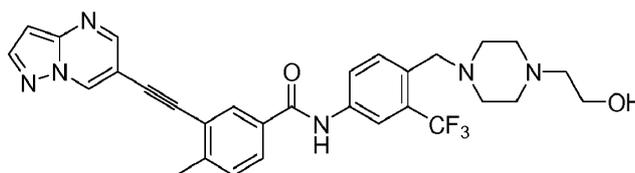
5

El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 2,39 (4H, brs), 2,59 (3H, s), 3,61 (6H, m), 6,85 (1H, s), 7,55 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,21 (2H, dd, J = 4,2, 1,6 Hz), 8,34 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,72 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 9,58 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 10,56 (1 H, s). EM (ESI), m/z: 520 (M⁺ + H⁺).

10 Ejemplo 30

N-(4-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(2-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)etinil)benzamida (D942)

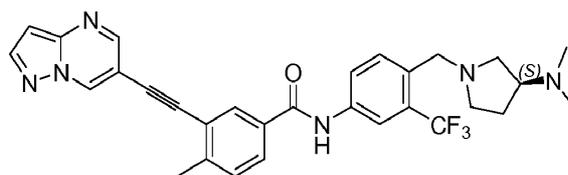


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

15 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 2,39 (10 H, m), 2,59 (3 H, s), 3,49 (2 H, m), 3,56 (2 H, s), 4,36 (1 H, br), 6,85 (1 H, s), 7,55 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,21 (2H, dd, J = 4,8, 1,6 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,58 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,55 (1H, s). EM (ESI), m/z: 563 (M⁺ + H⁺).

Ejemplo 31

20 (*S*)-*N*-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(2-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)etinil)benzamida (D940)

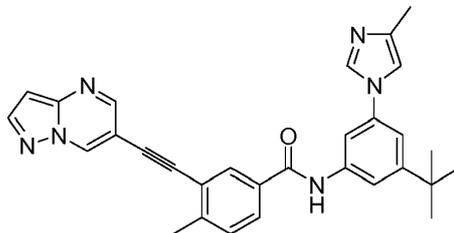


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

25 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 1,62 (1 H, m), 1,85 (1 H, m), 2,12 (6 H, s), 2,38 (1 H, m), 2,59 (4 H, m), 2,61 (1 H, m), 2,83 (1 H, m), 3,36 (2H, m), 3,56 (2H, s), 6,84 (1H, s), 7,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,19 (2H, s), 8,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,56 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 10,55 (1 H, s). EM (ESI), m/z: 547 (M⁺ + H⁺).

Ejemplo 32 de referencia

N-(3-terc-butil-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil)-4-metil-3-(2-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)etnil)benzamida (D941)

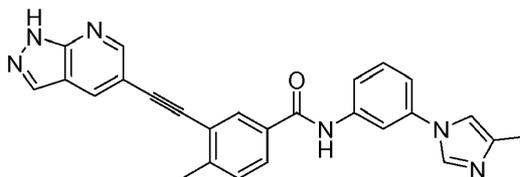


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 1,34 (9 H, s), 2,18 (3 H, s), 2,59 (3 H, m), 6,84 (1 H, s), 7,30 (1 H, s), 7,40 (1 H, br), 7,55 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,38 (1 H, s), 7,97 (2 H, m), 8,08 (1 H, br), 8,21 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 8,34 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 8,72 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 9,57 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 10,42 (1 H, s). EM (ESI), m/z: 489 (M⁺ + H⁺).

Ejemplo 33 de referencia

3-(2-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)etnil)-4-metil-*N*-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil)benzamida (D967)



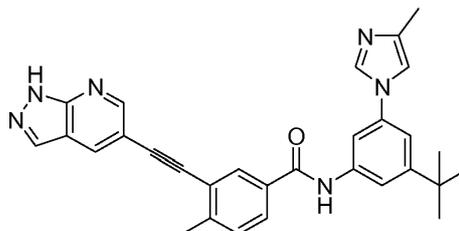
10

El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), 13,95 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,22 (m, 2 H), 8,06 (m, 2 H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,35 (m, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H). MS (ESI), m/z: 433 (M⁺ + H⁺).

Ejemplo 34 de referencia

3-(2-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)etnil)-*N*-(3-terc-butil-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil)-4-metilbenzamida (D968)

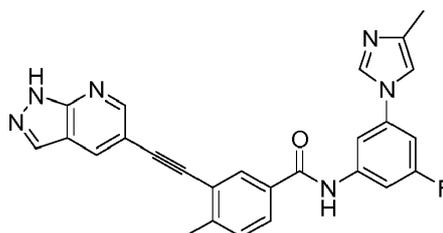


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 13,95 (s, 1 H), 10,42 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,23 (m, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 7,96 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,31 (s, 2H), 7,30 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 2,59 (s, 3H), 2,18 (s, 3 H), 1,34 (s, 9 H). EM (ESI), m/z: 489 (M⁺ + H⁺).

Ejemplo de referencia 35

3-(2-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)etnil)-*N*-(3-fluoro-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil)-4-metilbenzamida (D963)

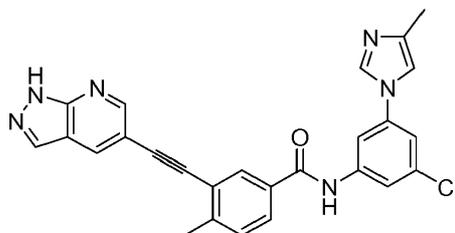


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 13,94 (s, 1 H), 10,58 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,33 (d, J = 10 Hz, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H). EM (ESI), m/z: 451 (M⁺ + H⁺).

5 Ejemplo 36 de referencia

3-(2-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)etinil)-*N*-(3-cloro-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil)-4-metilbenzamida (D964)

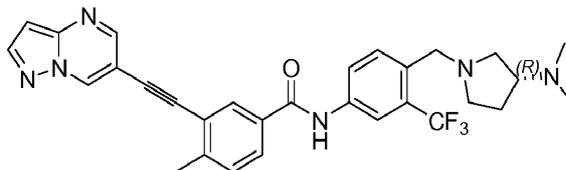


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

10 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 13,94 (s, 1 H), 10,52 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,88 (s, 2 H), 7,49 (s, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H). EM (ESI), m/z: 468 (M⁺ + H⁺).

Ejemplo 37

(*R*)-*N*-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(2-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)etinil)benzamida (D943)

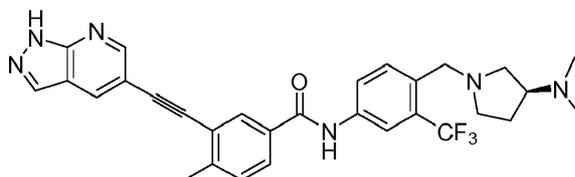


15 El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

20 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 1,62 (1 H, m), 1,85 (1 H, m), 2,12 (6 H, s), 2,37 (1 H, m), 2,59 (4 H, m), 2,61 (1 H, m), 2,83 (1 H, m), 3,36 (2H, m), 3,56 (2H, s), 6,84 (1H, s), 7,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,19 (2H, s), 8,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,56 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 10,55 (1 H, s). EM (ESI), m/z: 547 (M⁺ + H⁺).

Ejemplo 38

(*S*)-3-(2-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)etinil)-*N*-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida (D966)

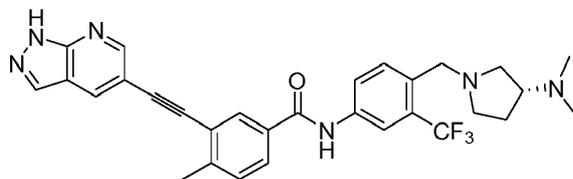


25 El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 13,95 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,24 (m, 3 H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,74 (m, 2 H), 3,52 (m, 1 H), 3,17 (s, 1 H), 2,88 (br, 1 H), 2,68 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,43 (m, 1 H), 2,17 (s, 6 H), 1,91 (s, 4 H), 1,70 (m, 2 H). EM (ESI), m/z: 547 (M⁺ + H⁺).

Ejemplo 39

(*R*)-3-(2-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)etnil)-*N*-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida (D965)

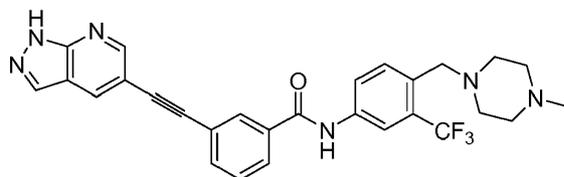


5 El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 13,95 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,24 (m, 3 H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,74 (m, 2 H), 3,51 (m, 1 H), 3,17 (s, 1 H), 2,88 (br, 1 H), 2,68 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,43 (m, 1 H), 2,17 (s, 6 H), 1,91 (s, 4 H), 1,71 (m, 2 H). EM (ESI), *m/z*: 547 (M⁺ + H⁺).

10 Ejemplo 40 de referencia

3-(2-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)etnil)-*N*-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida (D1072)

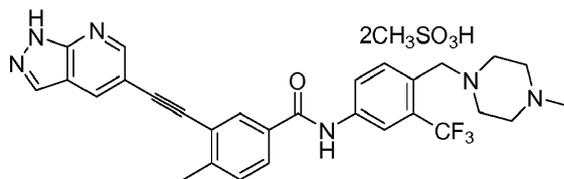


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 1.

15 RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 10,62 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,21-8,23 (m, 3 H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,64 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,57 (s, 2 H), 2,39 (br, 8 H), 2,16 (s, 3 H). EM (ESI), *m/z*: 519 (M⁺ + H⁺).

Ejemplo 41

Dimesilato de 3-(2-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)etnil)-4-metil-*N*-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida (dimesilato de D824)

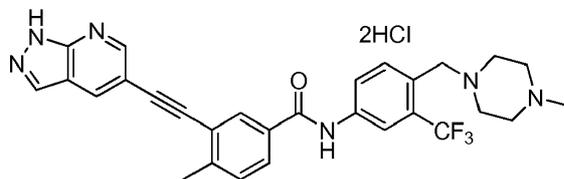


20 Añádanse 2,24 g de ácido metanosulfónico (23,31 mmoles) gota a gota en 3,1 g de D824 (5,83 mmoles) en 150 ml de etanol en un matraz de fondo redondo de 500 ml. La mezcla de reacción se transparenta cuando se calienta hasta ebullición. Después de poner a reflujo durante 4 h, la reacción se enfría hasta temperatura ambiente, y se recoge un sólido blanco y se lava tres veces con etanol después filtrar. Después, se obtienen 3,86 g de producto como un sólido
25 amarillo pálido tras el secado posterior a vacío (90%)

RMN ¹H (400 MHz, *d*-DMSO), δ 10,66 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,19 (br, 6 H), 2,85 (s, 3 H), 2,77 (br, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 2,41 (s, 6 H). EM (ESI), *m/z*: 533, 627

Ejemplo 42

Dihidrocloruro de 3-(2-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)etnil)-4-metil-*N*-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida (dihidrocloruro de D824)

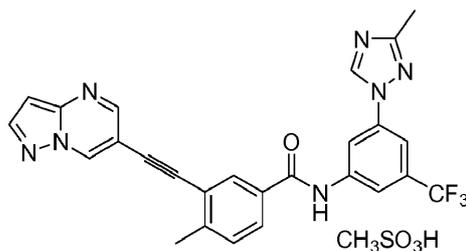


- 5 Añádanse 3,0 g de D824 (5,64 mmoles) en 100 ml de etanol en un matraz redondo de 250 ml, y en el que se bombea cloruro de hidrógeno gaseoso en la mezcla. La mezcla se vuelve transparente y, después de agitar durante 16 h, precipita un sólido amarillo. El sólido se recogió y se lavó tres veces con etanol, y se seca a vacío para dar 2,63 g del producto deseado (82%).

10 RMN ¹H (400 MHz, d-DMSO), δ 11,36 (br, 1 H), 10,74 (s, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,18-8,23 (m, 3H), 8,04 (br, 1H), 7,96 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,15 (br, 2H), 3,55 (m, 6H), 3,08 (br, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). EM (ESI), m/z: 533

Ejemplo 43

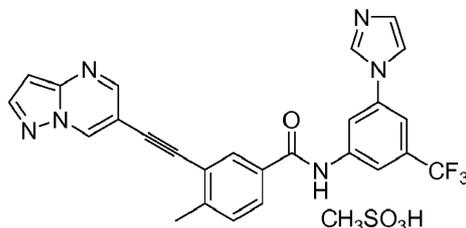
Mesilato de 4-metil-*N*-(3-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)etnil)benzamida (mesilato de D818)



- 15 El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 41.
- RMN ¹H (400 MHz, d-DMSO), δ ppm 10,80 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H). EM (ESI), m/z: 502

Ejemplo 44

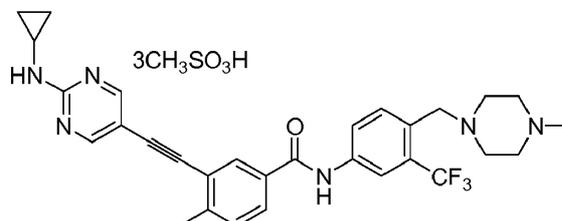
Mesilato de *N*-(3-(1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(2-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)etnil)benzamida (mesilato de D819)



- El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 41.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, d-DMSO), δ 10,93 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 8,72 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H). EM (ESI), m/z: 487

Ejemplo 45 de referencia

Trimesilato de 3-(2-(2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etinil)-4-metil-*N*-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida (trimesilato de D825)

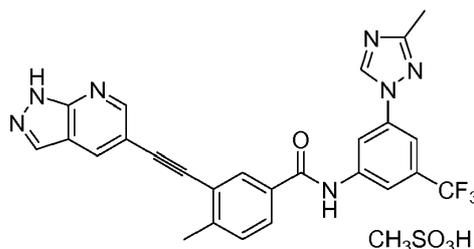


5 El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 41.

RMN ¹H (400 MHz, D2O), δ ppm 8,23 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,54 (br, 8H), 2,92 (s, 3H), 2,70 (s, 9H), 2,45 (br, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 1,08 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 0,78 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 0,49 (s, 2 H). EM (ESI), m/z: 549, 644

Ejemplo 46

10 Mesilato de 3-(2-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)etinil)-4-metil-*N*-(3-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (mesilato de D835)

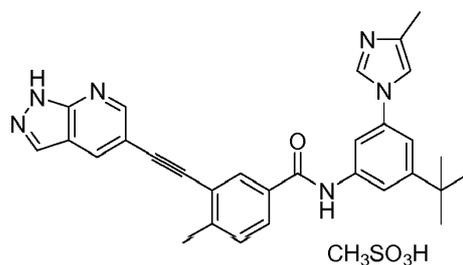


El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 41.

15 RMN ¹H (400 MHz, d-DMSO), δ ppm 10,78 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,22-8,27 (m, 3 H), 7,97 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H). EM (ESI), m/z: 502

Ejemplo 47 de referencia

Mesilato de 3-(2-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)etinil)-*N*-(3-*tert*-butil-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil)-4-metilbenzamida (mesilato de D968)

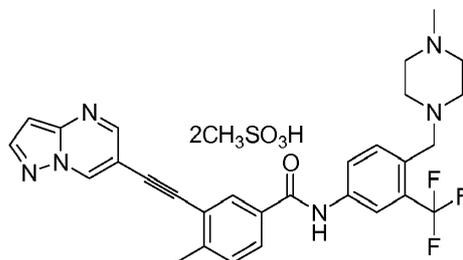


20 El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 41.

RMN ¹H (400 MHz, d-DMSO), δ ppm 13,96 (s, 1 H), 10,60 (s, 1 H), 9,58 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22-8,24 (m, 3H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 1,36 (s, 9 H). EM (ESI), m/z: 489.

Ejemplo 48

Dimesilato de 4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etino)benzamida (dimesilato de D856)



5 El compuesto se sintetizó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 41.

RMN ¹H (400 MHz, d-DMSO), δ ppm 10,63 (s, 1 H) 9,58 (s, 1 H), 8,72 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,41-3,47 (m, 4H), 3,07 -3,23 (m, 4 H), 2,83 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,36 (s, 6 H). EM (ESI), m/z: 533, 627

10 Ejemplo 49

Los compuestos de alquinilbenceno heterocíclicos a diferentes concentraciones (1×10^{-10} ~ 1×10^{-5} M) se incubaron durante 72 horas aplicados individualmente a 6 líneas celulares K562 (línea celular de CML humana), MOLT-4 (línea celular de ALL humana), U937 (línea celular de CML humana), MEG-01 (línea celular de CML humana), L78 (línea celular de cáncer pulmonar humana), Ba/F3-T315I (células Pro-B de ratones transformadas con la línea celular resistente a STI571 y Bcr-AblT315I). Tras la incubación durante 72 h, la proliferación celular se determinó entonces mediante ensayo de MTT o ensayo de CCK8, y se realizó adicionalmente una incubación de 4 h, y se midió la absorbancia a 570 nm (CCK8, 450 nm, 650 nm) usando un lector de microplacas de enzimas. Los resultados mostraron que el tratamiento de los compuestos heterocíclicos de alquinilbenceno podrían obviamente disminuir la absorción de MTT por todas las células diferentes, e inhibir significativamente la proliferación de las células mencionadas anteriormente, especialmente las células K562 (línea de CML humana) y Ba/F3T315I (células Pro-B de ratones transformadas con Bcr-AblT315I y la línea resistente a STI571), y la inhibición dependió de la dosis. En base a la potencia de inhibición de los compuestos heterocíclicos de alquinilbenceno sobre la proliferación celular, se calcularon los valores de IC₅₀ y se resumieron en la Tabla 1 y en la Tabla 2 (los compuestos usados se sintetizaron mediante los Ejemplos 1-40, y los compuestos se marcan con la serie de Fármaco n° en la Tabla 1).

25 Tabla 1. Valores de IC₅₀ de parte de los compuestos sobre la proliferación de células tumorales. (Si no se indica, la unidad es μM). D941 y D968 no son parte de la invención.

Fármaco n°	K562 (línea celular de leucemia mielógena crónica humana)	MOLT-4 (línea celular de leucemia linfoblástica aguda humana)	Línea celular U937	MEG-01 (línea celular de leucemia megacarioblástica humana)	Células K562R	Células BAF3-T315I	L78 (línea celular de cáncer pulmonar)
D729	2,09 nM	5,75		6,58	0,07269	0,04968	
D747	2,6 nM	>10	11,54	7,537	0,096	0,09973	10,57
D752	0,003477	12,67	8,988	22,6	0,84	1,027	>10
D755	7,595 nM	>10	>10	>10	0,22	0,06097	11,76
D767	0,2081 nM	>100 nM	>100 nM	>100 nM	0,089	0,00424	11,77 nM
D768	2,597 nM	>100 nM	>100 nM	>100 nM	0,16	5,993	>100 nM
D770	99,51 nM	>100 nM	>100 nM	3684 nM	0,16	5,993	>100 nM

ES 2 816 382 T3

Fármaco nº	K562 (línea celular de leucemia mielógena crónica humana)	MOLT-4 (línea celular de leucemia linfoblástica aguda humana)	Línea celular U937	MEG-01 (línea celular de leucemia megacarioblástica humana)	Células K562R	Células BAF3-T3151	L78 (línea celular de cáncer pulmonar)
D797	>100 nM	>10 nM	>100 nM	>100 nM	3,366	12,95	
D798	33,99 nM	>10 nM	>100 nM	>100 nM	1,222	1,864	
D799	36,2 nM	>100 nM	>100 nM	>100 nM	0,6118	>10	
D800	1,097 nM	>100 nM	>100 nM	>100 nM	0,08966	0,09979	
D801	141,3 nM	>100 nM	>100 nM	563806 nM	0,9063	10,45	
D803	1,517 nM	132 nM	147,1 nM	>100 nM	0,06333	0,1245/0,08580	
D806	>100 nM	>100 nM	147,3 nM	131,3 nM		1,894	
D807	128,5 nM	>100 nM	126,3 nM	>100 nM	14,14	13,45	
D809	>100 nM	>100 nM	>100 nM	114,9 nM	0,1769	0,1022/0,07115	
D818	1,383 nM	>100 nM	>100 nM	210,1 nM	0,1423	0,3936	
D819	1,504 nM	145,8 nM	2208 nM	122 nM	0,1456	3,12	
D820	1,374 nM	134,3 nM	>100 nM	>100 nM	0,03518	0,2763	
D821	0,7241 nM	>100 nM			0,058	0,01948	
D822	4,343 nM	>100 nM			0,58	1,104	
D824	0,4941 nM	>100 nM			0,014	0,001645	
D825	1,882 nM	92,89 nM			0,05	0,0157	
D827	2,683 nM	1851 nM			0,059	0,0298	
D828	30,93 nM	>100 nM			3,07	2,477	
D831	0,4661 nM		7134 nM		0,054	0,0368	
D832	7,273 nM		>100 nM		0,2	0,02184	
D834	8,703 nM		>100 nM		0,19	0,2151	
D835	0,4018 nM		>100 nM		0,026	0,008578	

Fármaco nº	K562 (línea celular de leucemia mielógena crónica humana)	MOLT-4 (línea celular de leucemia linfoblástica aguda humana)	Línea celular U937	MEG-01 (línea celular de leucemia megacarioblástica humana)	Células K562R	Células BAF3-T315I	L78 (línea celular de cáncer pulmonar)
D855	0,03455	>10	7,167		1,02	1,84	
D856	0,00224	0,4994	2,001		0,067	0,0108	
D931	>10	7,429	4,596		0,51	2,754	
D940	0,0657	0,9548	0,7154		0,032	0,2447	
D941	0,002341	0,3397	0,6959		0,41	0,1022	
D942	0,003542	0,6737	1,298		0,04404	0,1016	
D943	0,008305	1,626	2,121		0,3197	0,6183	
D963	0,0009975		>1		0,07505	0,2426	
D964	0,0009378		>1		0,032	0,02423	
D965	0,0005879		0,8171		0,0057	0,006867	
D966	0,0003239		0,01854			0,01381	
D967	0,000314		5,832		0,2066	0,7981	
D968	0,0007014		>1		0,032	0,006362	

Nota: K562R: línea celular resistente a imatinib, y se obtuvo por los propios solicitantes de patente a través de la inducción, y se puede garantizar que esta línea celular se liberará en 20 años desde la fecha de la solicitud. Ba/F3-T315: línea celular Ba/F3 que expresa de forma estable BCR/ABL (mutación de T315I). Esta línea celular se obtuvo por los propios solicitantes de la patente, y se puede garantizar que se liberará en 20 años desde la fecha de la solicitud.

Tabla 2. Valores de IC₅₀ (µM) de parte de los compuestos sobre la proliferación celular de células Ba/F3 (que portan la mutación de T315I de Bcr-Abl y resistente a STI571).

Fármaco nº	Ba/F3 (T315I)
D729	<0,1

10 Ejemplo 50

Se inocularon células K562 (línea celular de CML humana que expresa Bcr-Abl nativa) en el flanco derecho de cada ratón atímico BALB/C-nu (5×10⁶ células/ratón), y cuando el volumen tumoral medio alcanzó 100-200 mm³, los ratones se agruparon y se les administró oralmente. Las dosis para cada compuesto variaron dentro del intervalo de 0, 2, 5, 25 y 50 mg/kg/, po, qd, y cada grupo tuvo 8~10 ratones. El volumen tumoral y el peso corporal se monitorizaron una vez cada 2 días (en cada grupo, el volumen tumoral y el peso corporal se registraron al comienzo del día). El volumen tumoral se calculó como $\pi/6 \cdot a \cdot b \cdot L \cdot W^2/2$ (a y b son la longitud y la anchura del tumor, respectivamente). Los datos mostraron que la forma de hidrocloreto de D747, la forma de mesilato de D822, D767, D800, y la forma de dimetilato de D824 no provocaron pérdida de peso corporal. Estos compuestos tienen buenas actividades antitumorales, y se pudo observar ganancia de peso corporal a las dosis eficaces de estos compuestos. La forma de hidrocloreto de D747, las formas de mesilato de D822, D767, D800, y la forma de dimetilato de D824 pudieron inhibir completamente el crecimiento tumoral a la dosis de 25, 25, 25, 25 y 5 mg/kg, respectivamente, y pudieron erradicar las células tumorales y curar el tumor. La forma de hidrocloreto de D747 y la forma de mesilato de D822 mostraron un mejor efecto antitumoral que imatinib. Los resultados se mostraron en los Dibujos como Figura 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8.

Ejemplo 51

Se inocularon células Ba/F3-Bcr/ABL-T3151 en el flanco derecho de cada ratón atímico SCID (2 x 10⁶ células/ratón). Cuando el volumen tumoral medio alcanzó 300-500 mm³, los ratones se agruparon y se les administró por vía oral. Se establecieron diferentes grupos de dosificación e intervalos de administración, 50 mg/kg, 20 mg/kg y 10 mg/kg po, q2d o qd, y cada grupo tuvo 8 ~ 10 ratones. El volumen tumoral y el peso corporal se monitorizaron una vez cada 2 días (en cada grupo, el volumen tumoral y el peso corporal se registraron al comienzo del día). El volumen tumoral se calculó como $\pi/6 \cdot a \cdot b \cdot L \cdot W^2/2$ (a y b son la longitud y la anchura del tumor, respectivamente). Los datos mostraron que la forma de dimesilato de D824 a la dosis de 25 mg/kg, po, q2d o qd pudo ayudar al aumento de peso corporal y suprimió casi por completo el crecimiento tumoral. Las formas de dimesilato de D856 y la forma de metilato de D968 pudieron inhibir el crecimiento tumoral a la dosis de 20 mg/kg, , po, q2d o qd. Los resultados se muestran en los Dibujos como Figura 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16.

Ejemplo 52

Farmacocinética y biodisponibilidad en ratas. A las ratas SD (2 machos y 2 hembras) se les administró una vez a través de sonda nasogástrica (25 mg/kg) o a través de inyección intravenosa (2,5 ~ 10 mg/kg), respectivamente. Las muestras de sangre se recogieron en puntos de tiempo apropiados después de la administración, se les añadió anticoagulante de heparina, y los sobrenadantes de las muestras de sangre se recogieron (3000 rpm, 10 min) y se almacenaron a -20°C para el análisis mediante HPLC-MS. Tras el procedimiento de precipitación de la proteína con acetonitrilo, los sobrenadantes se recogieron después de 3000 rpm, 10 min, para el análisis con HPLC-MS. Los datos se analizaron con el software DAS2.0 para adquirir por separado los parámetros de modelos de compartimento y modelos de no compartimento. La biodisponibilidad se calculó según los datos de AUC. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables correspondientes de los compuestos D747, D752, D755, D767, D800, D822, D824, D831, D856 y D825 tuvieron parámetros farmacocinéticos adecuados y son adecuadas para un estudio farmacodinámico *in vivo* posterior. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 Datos farmacocinéticos de algunos de los compuestos.

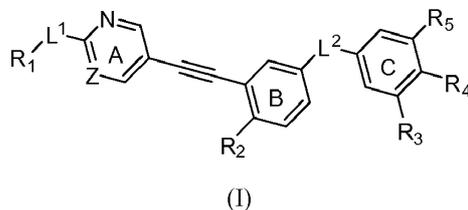
	Vía de administración	Número de animales	Nivel de dosis mg/kg	AUC(0-∞) ug/l*h	Cmax ug/l	T1/2 (h)	Tmax (h)	BA (% de biodisponibilidad oral)
D747 sal de hidrocloreuro	PO	♀2♂2	25	251684,381	6205	48,701	4,5	35,3
	IV	♀2♂2	10	285187,275	49750	71,753	0,033	
D822 sal de mesilato	PO	♀2♂2	25	10736,39	814	8,04	3	31,2
	IV	♀2♂2	10	13754,54	23056,25	3,15	0,033	
D752 sal de mesilato	PO	♀2♂2	20	70411,149	1900	7,548	20	11,54
	IV	♀2♂2	10	304881,256	19606,25	43,854	0,033	
D800 sal de hidrocloreuro	PO	♀2♂2	5	35809,5	10975	7,5	0,033	27,1
	IV	♀2♂2	25	48574,3	3090	7,8	2	
D767 sal de hidrocloreuro	PO	♀2♂2	25	62208	3615	7,179	7,75	19
	IV	♀2♂2	5	65534	15319	5,596	0,033	
D755 sal de hidrocloreuro	PO	♀2♂2	25	23700	1255	8,298	6,25	63,3
	IV	♀2♂2	2,5	3745	510	26,181	0,033	
D648 sal de hidrocloreuro	PO	♂4	25	1471,701	509,25	1,117	1	10,9
	IV	♂4	5	2694,862	2602,5	3,01	0,183	
D856 sal de dimesilato	PO	♂4	25	31829,108	899,5	22,199	6,5	78
	IV	♂4	5	8165,792	934,375	19,97	0,033	
	PO	♂4	25	1080,493	147,05	18,275	4	1,6

ES 2 816 382 T3

	Vía de administración	Número de animales	Nivel de dosis mg/kg	AUC(0-∞) ug/l*h	Cmax ug/l	T1/2 (h)	Tmax (h)	BA (% de biodisponibilidad oral)
D753 sal de mesilato	IV	♂4	5	13128,922	7418,75	58,193	0,083	
D680 sal de mesilato	PO	♀2♂2	50	4847,264	862	2,728	2	8,7
	IV	♀2♂2	10	11175,59	14168,75	3,699	0,033	
D824 sal de hidrocloreuro	PO	♂4	25	7108,253	390,5	10,55	6	48,7
	IV	♂4	5	2922,411	1375,625	5,557	0,067	
D767 sal de mesilato	PO	♂4	25	27850,615	2322,5	5,949	2,75	9,4
	IV	♂4	5	59222,45	14093,75	4,471	0,033	
D835	PO	♂4	25	3467,961	233	8,813	4	8,1
sal de hidrocloreuro	IV	♂4	5	8536,548	975,625	16,863	0,033	
D831 sal de mesilato	PO	♂4	25	73862,101	9515	4,665	2,25	13,8
	IV	♂3	5	107229,516	64250	5,237	0,033	
D824 sal de dimesilato	PO	♂4	25	12628,23	774,75	8,72	4,25	58,7
	IV	♂4	5	4304,444	2235,625	6,098	0,033	
D825 sal de mesilato	PO	♂4	25	34561,045	1700	11,492	4,75	58,5
	IV	♂4	5	11819,424	2331,25	11,693	0,033	

REIVINDICACIONES

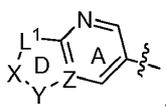
1. Un compuesto de alquinilbenceno heterocíclico que tiene la fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo,



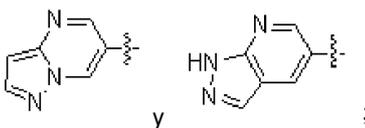
5 en la que

L^2 es -CONH-;

R_1 forma un anillo condensado con el anillo A como



en la que el anillo condensado se selecciona de



10

R_2 es alquilo de C_1-C_5 ;

R_3 es alquilo de C_1-C_4 que contiene F;

cuando R_5 es H, R_4 es $(CH_2)_n$ -Het¹;

o, cuando R_4 es H, R_5 es Het²;

15 en el que n se selecciona independientemente como 0 o 1;

Het¹ es un heterociclo no aromático que contiene 1~3 átomos de N;

Het² es un heterociclo aromático de cinco miembros que contiene 1~3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que cualquier N o C puede estar sustituido con alquilo, cicloalquilo o NR₆R₇, en el que R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_1-C_3 , alquilo de C_1-C_3 que contiene F, o cicloalquilo de C_3-C_6 .

20 2. Compuestos de alquinilbenceno heterocíclicos y sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros según la reivindicación 1, en los que el compuesto de alquinilbenceno heterocíclico se selecciona de:

4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil)benzamida; N-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil)benzamida; 4-metil-N-(3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil)benzamida; 3-(2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etnil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;

25

N-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etnil)-4-metilbenzamida;

3-(2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etnil)-4-metil-N-(3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida; 4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil)benzamida; 3-(2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etnil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida; N-(4-((4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil)benzamida;

30

(S)-N-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil)benzamida;

35

(R)-N-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil)benzamida;

(S)-3-(2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etnil)-N-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;

(R)-3-(2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etnil)-N-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida;

5 bimesilato de 3-(2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etnil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida;

dihidrocloruro de 3-(2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etnil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida;

10 mesilato de metil-N-(3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil)benzamida;

mesilato de N-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil)benzamida;

mesilato de 3-(2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etnil)-4-metil-N-(3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;

15 dimesilato de 4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etnil)benzamida.

3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de alquinilbenceno heterocíclico o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómeros del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 4. Un compuesto de alquinilbenceno heterocíclico o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o una composición farmacéutica de la reivindicación 3, para uso en la prevención o tratamiento de leucemia.

5. Uso del compuesto de alquinilbenceno heterocíclico o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de leucemia.

25

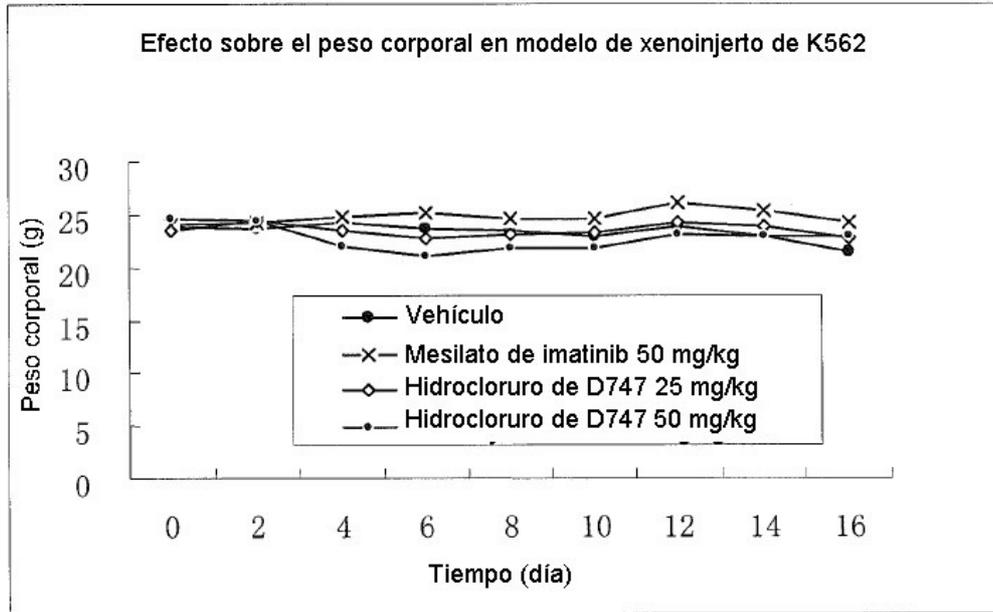


Fig. 1

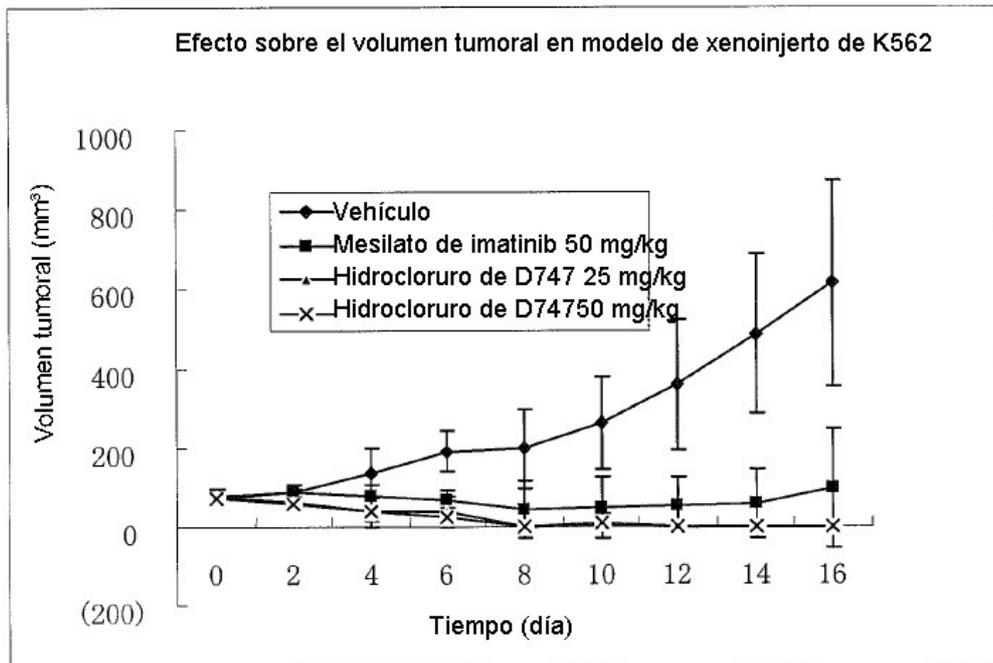


Fig. 2

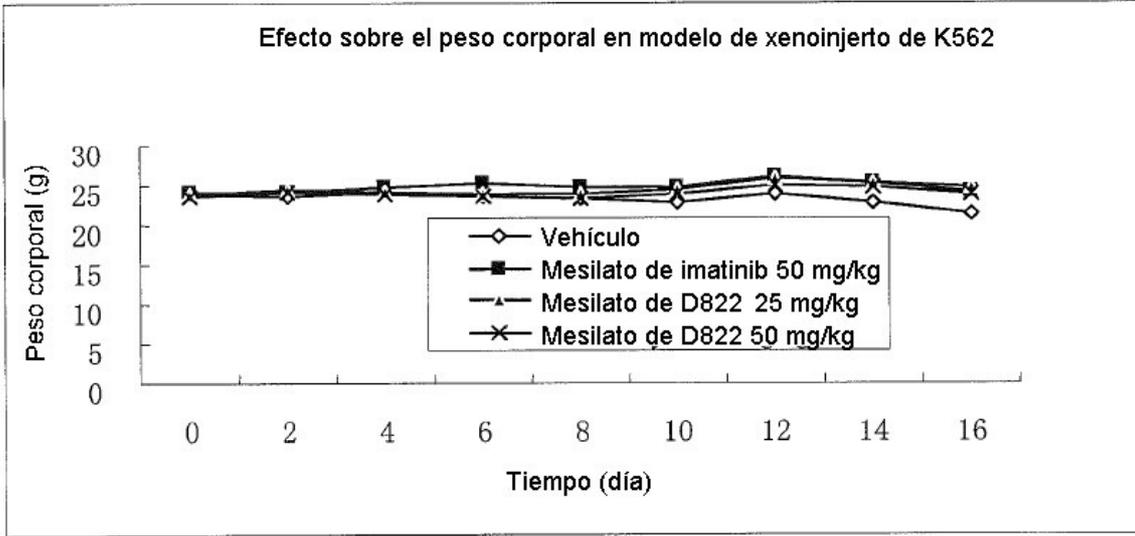


Fig. 3

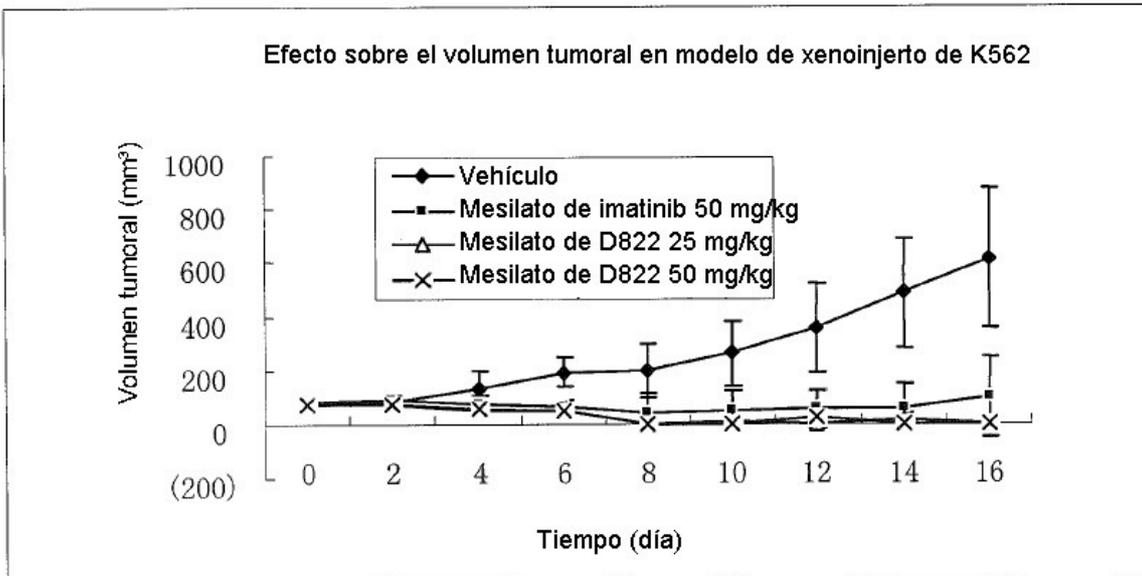


Fig. 4

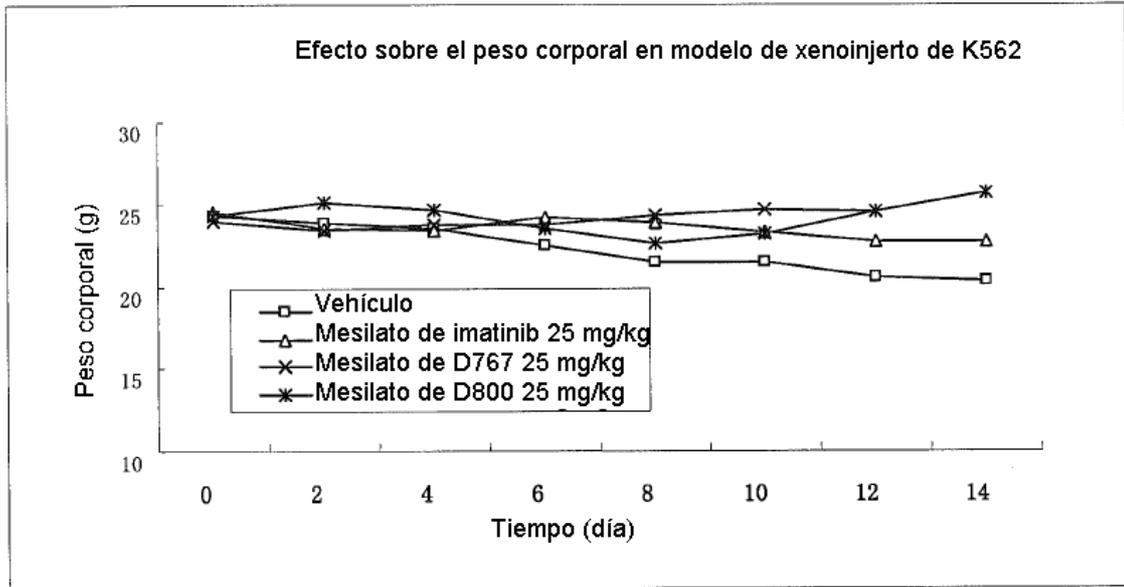


Fig. 5

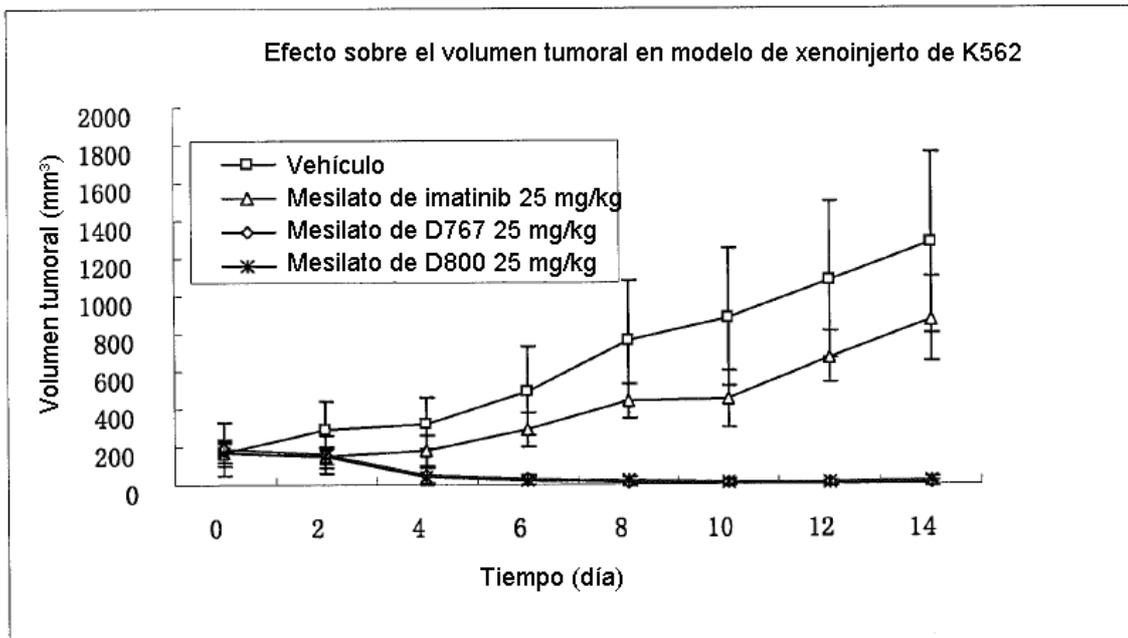


Fig. 6

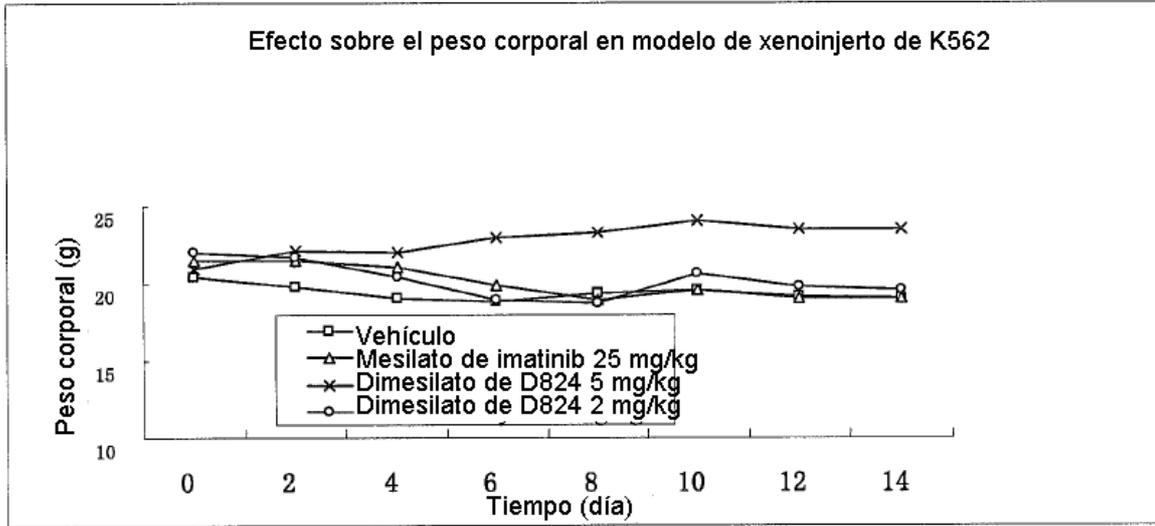


Fig. 7

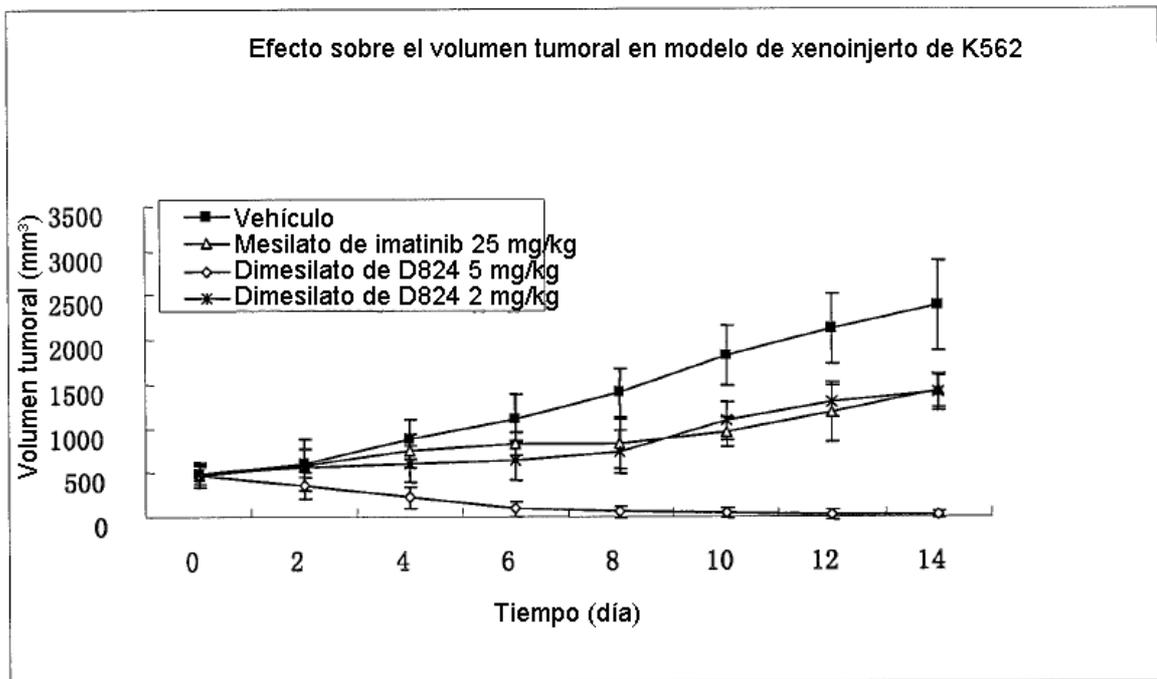


Fig. 8

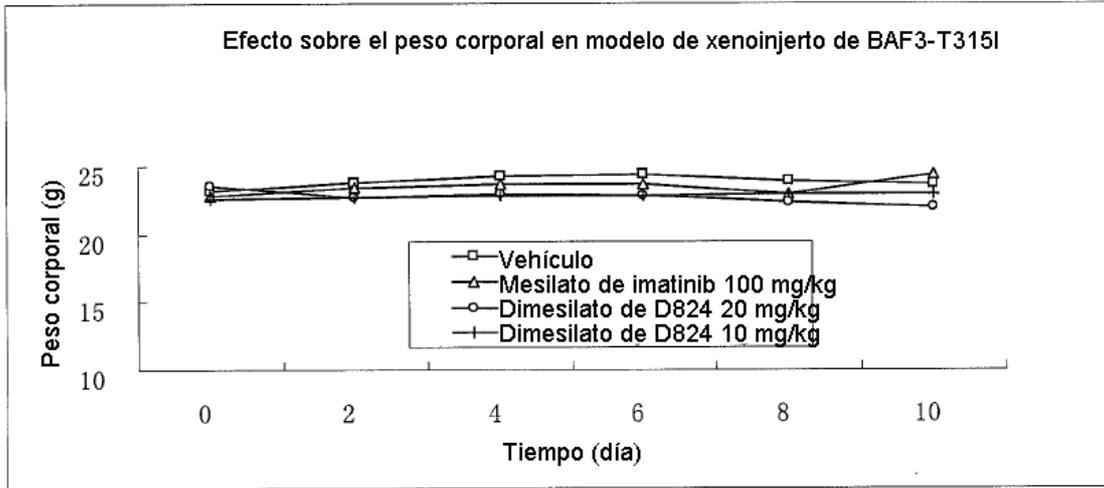


Fig. 9

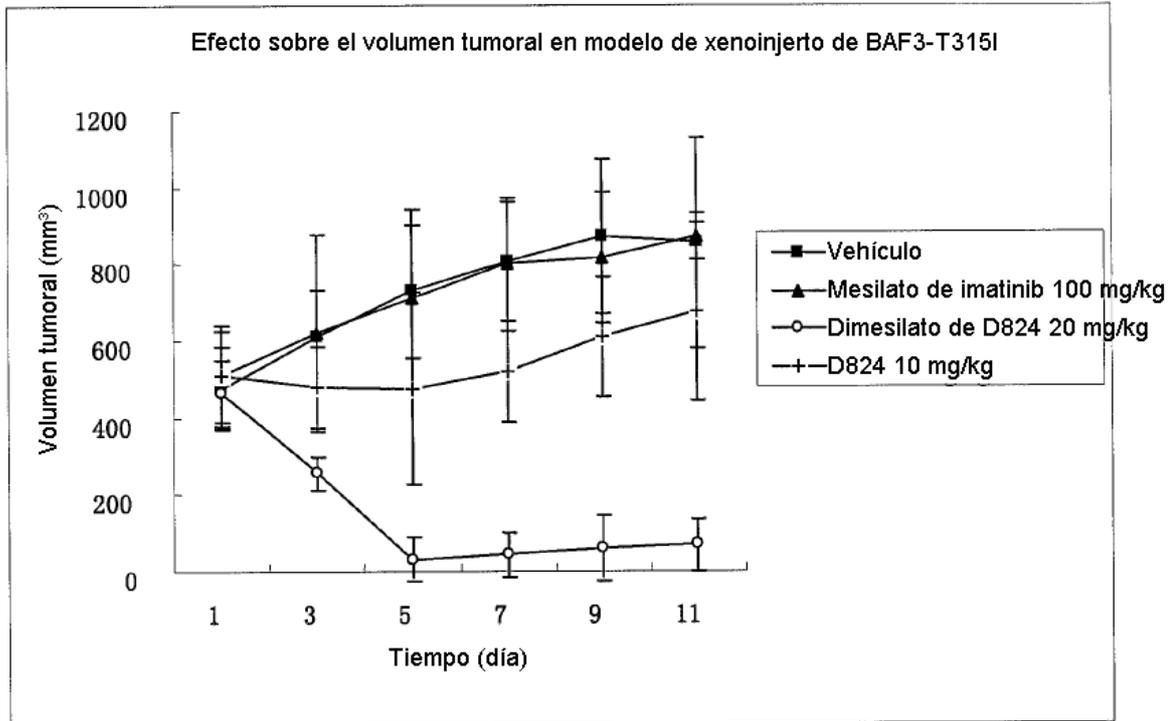


Fig. 10

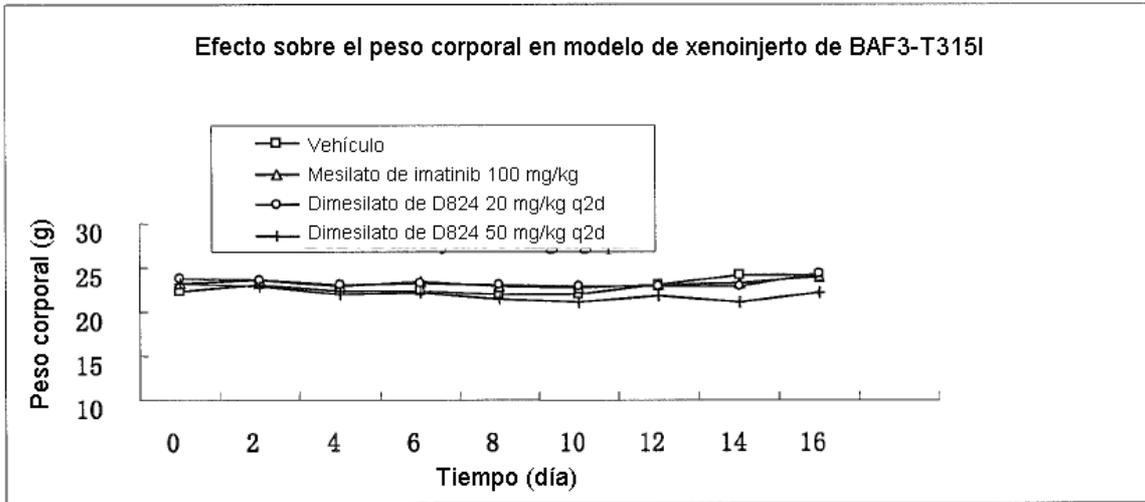


Fig. 11

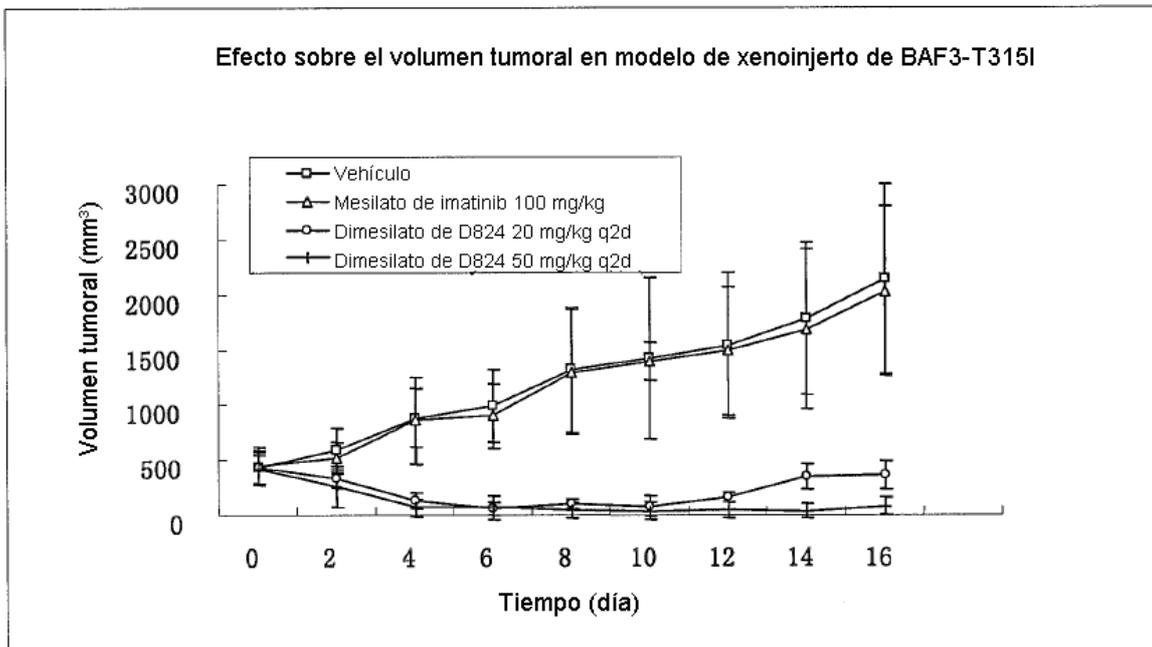


Fig. 12

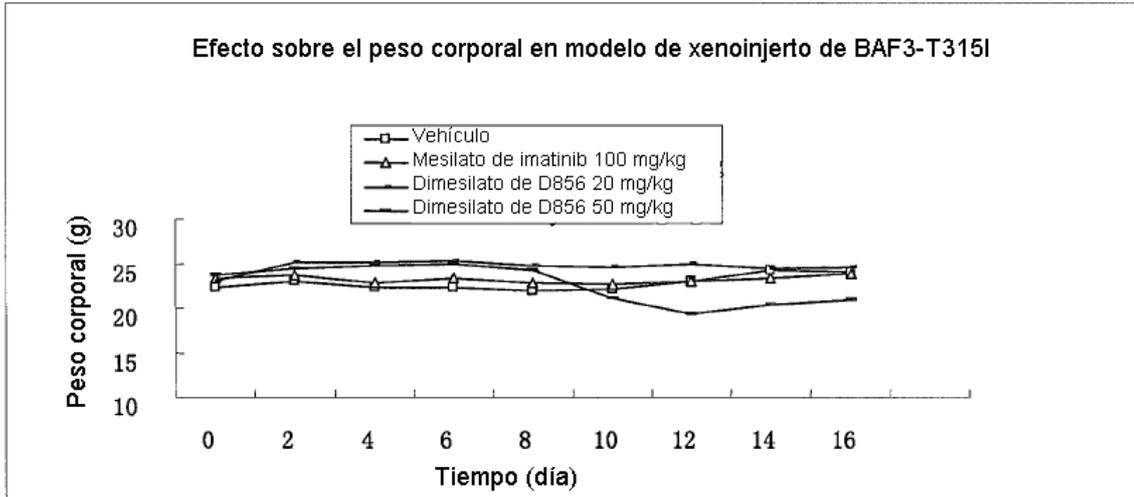


Fig. 13

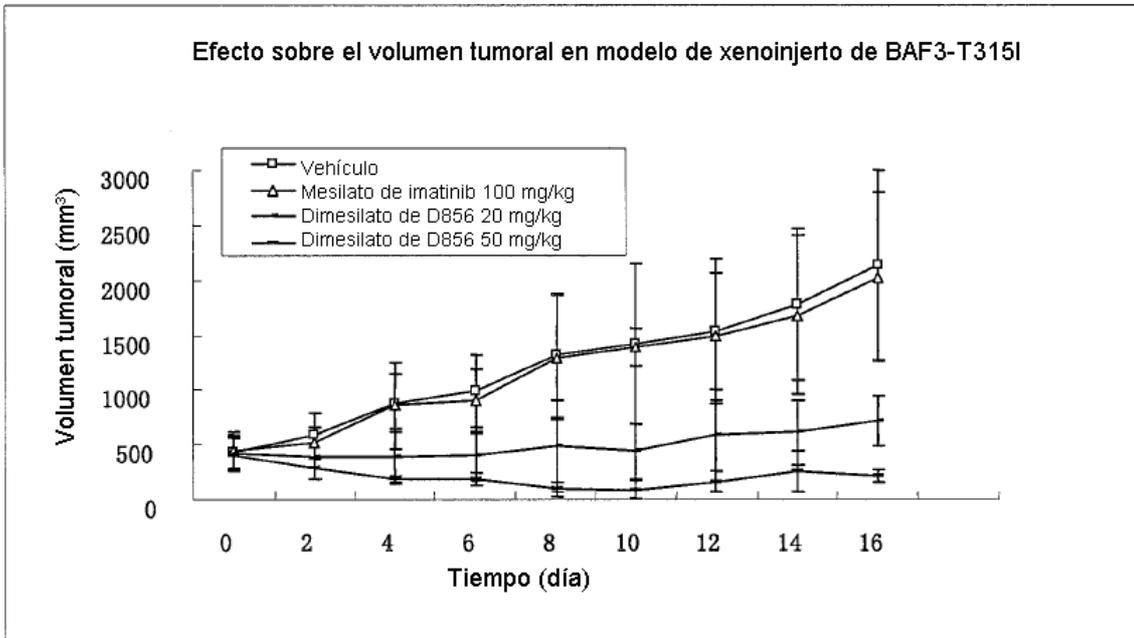


Fig.14

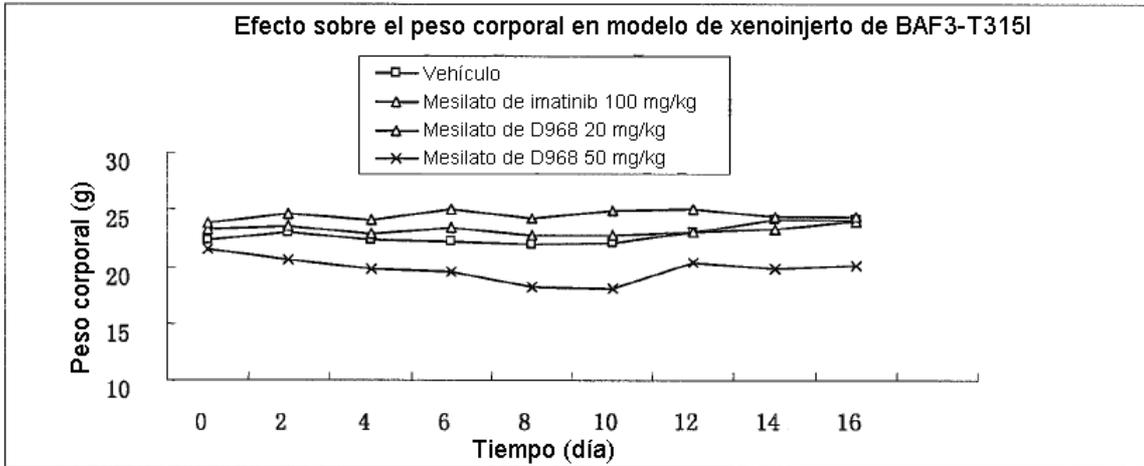


Fig. 15

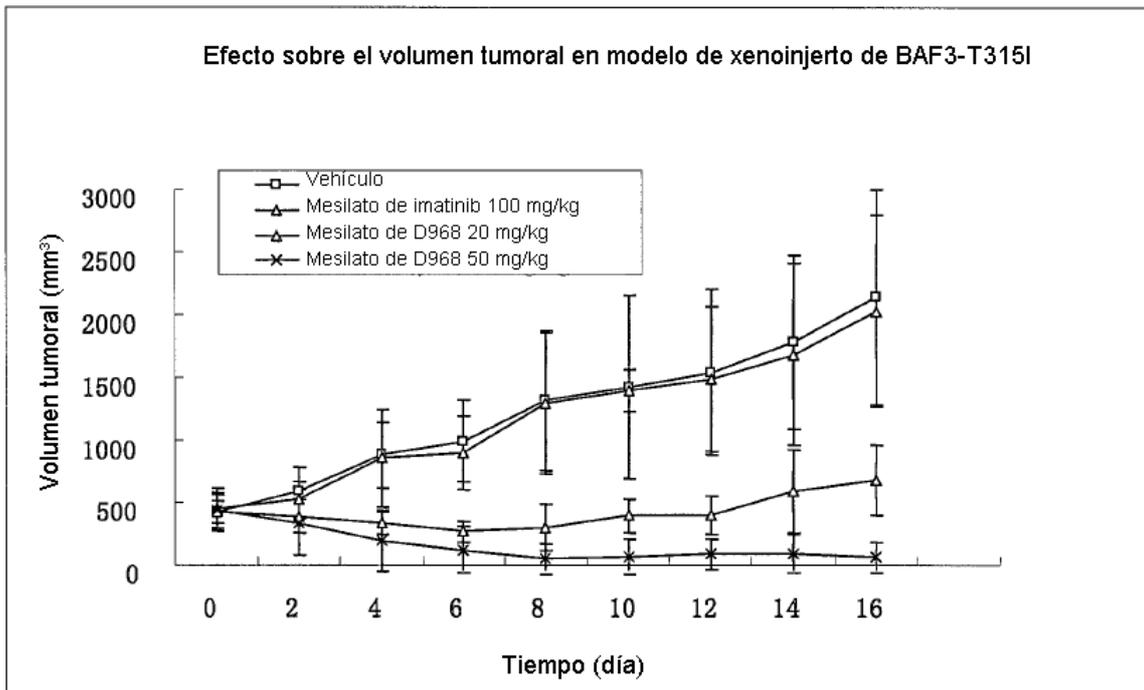


Fig. 16