

of

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

06-122179

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO DERIVADOS DE 'ETRAHIDRONAFTIRIDINA

SOLICITANTE IRM LLC

DIRECCION Hurst Holme 12 Inverness Road, Hamilton HM 11

APODERADO CARLOS A. CLARKE

BOGOTA 04 de diciembre de 2006

P2006020218

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-122179-00000-0000
 Fec 2005-12-04 16 31.14 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Trz 11 PATENTEIYN
 Evt 378 FASENACIONALI
 Act 411 PRESENTACION.
 Folio 237

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
 (71)**

Nombre: IRM LLC

Dirección: Hurst Holme 12 Trott Road,
 Hamilton, Bermuda HM 11

Nacionalidad o Domicilio: BERMUDA

Lugar de Constitución: BERMUDA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
 O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
 Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
 TP 74.295

**INVENTOR (ES)
 (72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/020371

Fecha Junio 9, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/123719 A1

Fecha Diciembre 29, 2005

6

**Título (54) COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE LA
 PROTEINA QUINASA**

Clasificación Internacional (51) C07D 403/04, A61K 31/4178

Prioridad
 SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 10, 2004

(31) Número de Solicitud

60/578.491

9

Comprobante de pago No. 06 - 91.055

Fecha Noviembre 28, 2006

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

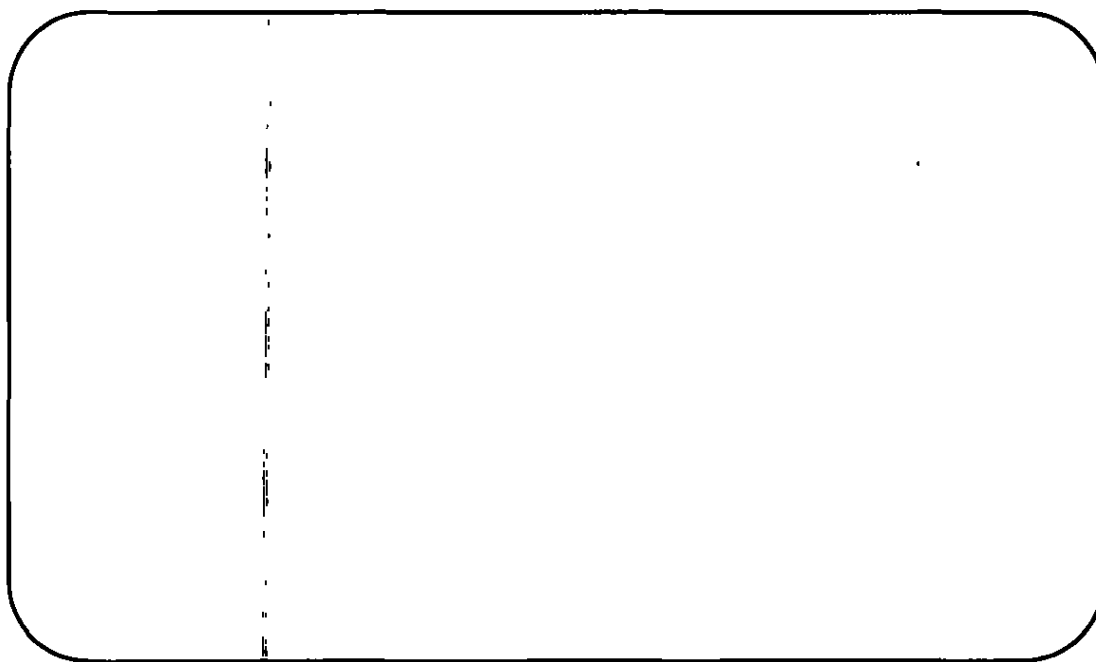
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/020371

PINGDA REN

4148 Twilight Road,
San Diego, CA 92130
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

XIA WANG

8219 Bryn Glen Way,
San Diego, CA 92129
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

GUOBAO ZHANG

8730 Costa Verde Boulevard,
#2237, San Diego, CA 92122
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

QIANG DING

11686 Carmel Creek Road
#204, San Diego, CA 92130
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

SHULI YOU

4770 Conrad Avenue,
Apt. 234, San Diego, CA 92117
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

QIONG ZHANG

8148 Genesee Avenue,
No 106, San Diego, CA 92122
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

GREG CHOPIUK

10994 West Ocean Air Drive,
Apt 387, San Diego, CA 92130
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

PAMELA, A. ALBAUGH,

6081 Pase Monona, Carlsbad, CA 92009
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

TAEBO SIM

12664 Torrey Bluff Drive, #212,
San Diego, CA 92130
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Koreana

NATHANAEL SCHIANDER GRAY

5652 Lamas Street,
San Diego, CA 92122
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 06-122179-00000-0000
Fec. 2006-12-04 15:31:14 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE/II
Exe 378 FASE NACIONAL I
Act 411 PRESENTACION Folios. 237

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 91,055
FECHA : NOVIEMBRE 28 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	56710009	27/11/2006	3,704,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

El documento de Poder adjunto de IRM LLC. a Delaware Limited Liability Company lleva la siguiente certificación notarial:

CERTIFICACIÓN

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea, Suiza, certifico la autenticidad de las firmas anteriores correspondientes al Dr. Dirk Hillebrand, ciudadano Alemán, residente en Bad Säckingen, Alemania y al Dr. Peter Roth, ciudadano Aleman, residente en Friburgo, Alemania, ambos actuando en nombre de IRM LLC, en Hamilton, Bermuda, ambos apoderados, ambos con firma mancomunada.

La autenticidad de las firmas se estableció por comparación.

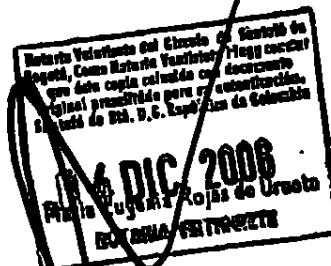
Basilea, este día 20 (veinte) de Noviembre de 2006 (dos mil seis).

(Firmado)

Sello: "Dr. Mattias Staehelin – Notario de Basilea"

Protocolo de Legalización No. 1571/2006

Apostilla:



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Teléfono 374 - 1993 Minjusticia

APOSTILLA: (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Suiza
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Dr. M. Staehelin
3. Actuando en calidad de:	Notario
4. Lleva el sello/estampilla de:	(Ilegible).
<u>Certificado</u>	
5. En:	Basilea.
6. El:	20 de Noviembre de 2006.
7. Por:	Cancillería municipal del Cantón de la ciudad de Basilea.
8. Bajo el No.:	10413/17.594
9. Sello / estampilla:	Cancillería municipal · Ciudad de Basilea.
10. Firma:	Heidi Fischer

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto:

Título: "IRM LLC – Cert."

Fecha: 29 de Noviembre de 2006.

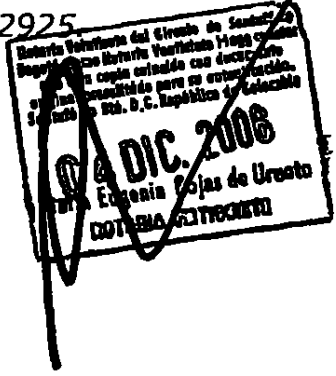
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925

E-mail: treseser1@yahoo.com. 8845



[Signature]
Traductor Oficial
JORGE E SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

33842-CO-PCT

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Felipe Alondro
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

IRM LLC, a Delaware Limited Liability Company

domiciled in

domiciliado en

'Hurst Holme', 12 Trott Road, Hamilton, Bermuda, HM 11

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

IRM LLC, a Delaware Limited Liability Company

Signature/Firma:

D. Hillebrand
Dirk Hillebrand

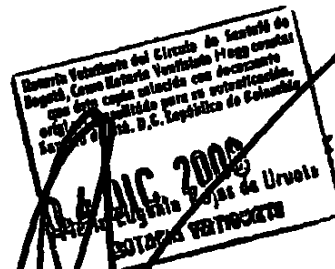
Group Head Patents, MCD

Peter Roth
Peter Roth

Snr. Patent Attorney

Date/Fecha: 08 November 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, CH



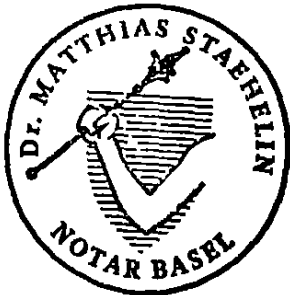
World Trade Center - Torre A, Calle 100 No. 8A - 37, Piso 10, Bogotá D.C., Colombia
Tel + 57 1 601-7700. Fax + 57 1 601-7700. e-mail: info@olarteraisbeck.com

Attestation

I, the undersigned notary public in Basel, Switzerland, certify herewith that the above signatures are the genuine signatures of **Dr. Dirk Hillebrand**, German citizen, residing in Bad Sackingen, Germany, and **Dr. Peter Roth**, German citizen, residing in Freiburg, Germany, both acting for **IRM LLC**, in Hamilton, Bermuda, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

BASEL, this 20th (twentieth) day of November 2006 (twothousandandsix).



H. Stecher, Note

Leg.Prot.Nr. 1571 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1 Country Switzerland (Schweiz)

This official document is

2 signed by *M. Stachelin*

3 in his/her function *off. 1200*

4 and capacity *Gemeindevorsteher*

20. NOV. 2006

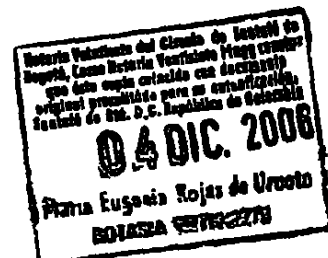
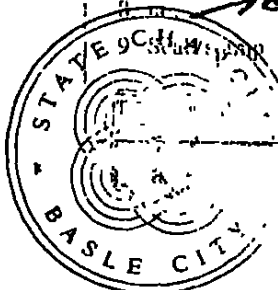
5 in Basel (B.) 6 on

7 by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8 on *10.11.2006/17099*

9 10 Signature *Fischer*

HARD FISCHER



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 December 2005 (29.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/123719 A1

(51) International Patent Classification: C07D 403/04,
A61K 31/4178

San Diego, CA 92130 (US). GRAY, Nathaniel, Schlan-
der [US/US], 5652 Lamas Street, San Diego, CA 92122
(US)

(21) International Application Number:
PCT/US2005/026371

(74) Agents: REID, Scott et al, The Genomics Institute of the
Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins
Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(22) International Filing Date: 9 June 2005 (09 06 2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/578,491 10 June 2004 (10 06 2004) US

(83) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AF, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): IRM LLC
[US/US], Horst Holme, 12 Trott Road, Hamilton, HM 11
(BM)

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): REN, Pingda
[CN/US], 4148 Twilight Road, San Diego, CA 92130
(US) WANG, Xia [CN/US], 8219 Bryn Glen Way, San
Diego, CA 92129 (US) ZHANG, Guobao [CN/US], 8730
Costa Verde Boulevard, #2237, San Diego, CA 92122
(US) DING, Qiang [CN/US], 11686 Carmel Creek Road
#204, San Diego, CA 92130 (US) YOU, Shuli [CN/US],
4770 Conrad Avenue, Apt 234, San Diego, CA 92117
(US) ZHANG, Qiong [CN/US], 8148 Genesee Avenue,
No 106, San Diego, CA 92122 (US) CHOPIUK,
Greg [CA/US], 10994 West Ocean Air Drive, Apt 387,
San Diego, CA 92130 (US) ALBAUGH, Pamela, A.
[US/US], 6081 Pase Monona, Carlsbad, CA 92009 (US)
SIM, Taebo [KR/US], 12664 Torrey Bluff Drive, #212,

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

(57) Abstract: The invention provides a novel class of compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and
methods of using such compounds to treat or prevent diseases or disorders associated with abnormal or deregulated kinase activity,
particularly diseases or disorders that involve abnormal activation of the Abl, BCR-Abl, PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3,
b-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK2 and SAPK2 kinases.

WO 2005/123719 A1

COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims the benefit of priority to U.S. Provisional Patent Application Number 60/578,491, filed 10 June 2004. The full disclosure of this application is incorporated herein by reference in its entirety and for all purposes.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

[0002] The invention provides a novel class of compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods of using such compounds to treat or prevent diseases or disorders associated with abnormal or deregulated kinase activity, particularly diseases or disorders that involve abnormal activation of the Abl, BCR-Abl, PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, b-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK2 α and SAPK2 β kinases.

Background

[0003] The protein kinases represent a large family of proteins, which play a central role in the regulation of a wide variety of cellular processes and maintaining control over cellular function. A partial, non-limiting, list of these kinases include: receptor tyrosine kinases such as platelet-derived growth factor receptor kinase (PDGF-R), the nerve growth factor receptor, trkB, and the fibroblast growth factor receptor, FGFR3, B-RAF; non-receptor tyrosine kinases such as Abl and the fusion kinase BCR-Abl, Lck, Bmx and c-src; and serine/threonine kinases such as c-RAF, sgk, MAP kinases (e.g., MKK4, MKK6, etc.) and SAPK2 α and SAPK2 β . Aberrant kinase activity has been observed in many disease states

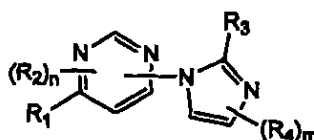
10

including benign and malignant proliferative disorders as well as diseases resulting from inappropriate activation of the immune and nervous systems.

[0004] The novel compounds of this invention inhibit the activity of one or more protein kinases and are, therefore, expected to be useful in the treatment of kinase-associated diseases.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0005] In one aspect, the present invention provides compounds of Formula I:



I

in which:

m and n are independently selected from 0, 1 and 2;

R₁ is selected from -XNR₅R₆, -XOR₅, -XC(O)R₅, -XR₅ and -XS(O)_{0.2}R₅;

wherein X is a bond or C₁₋₄alkylene optionally substituted by 1 to 2 C₁₋₆alkyl radicals; R₅ is selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₆₋₁₀aryl-C₀₋₄alkyl, C₃₋₁₀heteroaryl-C₀₋₄alkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl-C₀₋₄alkyl and C₃₋₁₀heterocycloalkyl-C₀₋₄alkyl; and R₆ is selected from hydrogen and C₁₋₆alkyl; or R₅ and R₆ together with the nitrogen to which R₅ and R₆ are both attached form heteroaryl or heterocycloalkyl;

wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocycloalkyl of R₅ or the combination of R₅ and R₆ can be optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-alkyl, halo-substituted-alkoxy, -XNR₇R₈, -XOR₇, -XNR₇S(O)₂R₈, -XNR₇S(O)R₈, -XNR₇SR₈, -XC(O)NR₇R₈, -XC(O)NR₇XNR₇R₈, -XNR₇C(O)NR₇R₈, -XNR₇XNR₇R₈, -XNR₇XOR₇, -XNR₇C(=NR₇)NR₇R₈, -XS(O)₂R₉, -XNR₇C(O)R₈, -XNR₇C(O)R₉, -XR₉, -XC(O)OR₈, -XS(O)₂NR₇R₈, -XS(O)NR₇R₈ and -XSNR₇R₈; wherein X is a bond or C₁₋₄alkylene; R₇ and R₈ are independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁₋₄alkyl; and R₉ is selected from C₃₋₁₀heterocycloalkyl and C₅₋₁₀heteroaryl; wherein said heterocycloalkyl or

heteroaryl of R_9 is optionally substituted with a radical selected from the group consisting of: C_{1-4} alkyl, $-XNR_7XNR_7R_7$, XNR_7XOR_7 and $-XOR_7$;

R_2 and R_4 are independently selected from halo, hydroxy, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted- C_{1-4} alkyl and halo-substituted- C_{1-4} alkoxy;

R_3 is selected from $-NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)R_{11}$, $-NR_{10}S(O)_{0-2}R_{11}$ and $-NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$; wherein R_{10} is selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl; R_{11} is selected from C_{6-10} aryl, C_{5-10} heteroaryl, C_{3-10} cycloalkyl and C_{3-10} heterocycloalkyl; wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl of R_{11} is optionally substituted by 1 to 3 radicals selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted-alkyl, halo-substituted-alkoxy, $-NR_{12}C(O)R_{13}$, $-NR_{12}C(O)NR_{12}R_{13}$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{12}S(O)_{0-2}R_{13}$ and $-S(O)_{0-2}NR_{12}R_{13}$; wherein R_{12} is selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl; R_{13} is selected from C_{6-10} aryl, C_{5-10} heteroaryl, C_{3-10} cycloalkyl and C_{3-10} heterocycloalkyl, wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl of R_{13} is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, halo-substituted- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted- C_{1-6} alkoxy, $-XNR_7R_8$, C_{6-10} aryl- C_{0-4} alkyl, C_{5-10} heteroaryl- C_{0-4} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{0-4} alkyl, C_{3-10} heterocycloalkyl- C_{0-4} alkoxy and C_{3-10} heterocycloalkyl- C_{0-4} alkyl; wherein X , R_7 and R_8 are as described above and wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl substituent of R_{13} is further optionally substituted by 1 to 3 radicals independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, halo-substituted- C_{1-6} alkyl, hydroxy-substituted- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-10} heterocycloalkyl and halo-substituted- C_{1-6} alkoxy; and the N-oxide derivatives, prodrug derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof; and the pharmaceutically acceptable salts and solvates (e.g. hydrates) of such compounds.

[0006] In a second aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition which contains a compound of Formula I or a N-oxide derivative, individual isomers and mixture of isomers thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in admixture with one or more suitable excipients.

[0007] In a third aspect, the present invention provides a method of treating a disease in an animal in which inhibition of kinase activity, particularly Abl, BCR-Abl, PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, B-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK2 α and/or SAPK2 β activity, can prevent, inhibit or ameliorate the pathology

and/or symptomology of the diseases, which method comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or a N-oxide derivative, individual isomers and mixture of isomers thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0008] In a fourth aspect, the present invention provides the use of a compound of Formula I in the manufacture of a medicament for treating a disease in an animal in which kinase activity, particularly Abl, BCR-Abl, PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, B-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK2 α and/or SAPK2 β activity, contributes to the pathology and/or symptomology of the disease.

[0009] In a fifth aspect, the present invention provides a process for preparing compounds of Formula I and the N-oxide derivatives, prodrug derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definitions

[0010] "Alkyl" as a group and as a structural element of other groups, for example halo-substituted-alkyl and alkoxy, can be either straight-chained or branched. C₁₋₄-alkoxy includes, methoxy, ethoxy, and the like. Halo-substituted alkyl includes trifluoromethyl, pentafluoroethyl, and the like.

[0011] "Aryl" means a monocyclic or fused bicyclic aromatic ring assembly containing six to ten ring carbon atoms. For example, aryl may be phenyl or naphthyl, preferably phenyl. "Arylene" means a divalent radical derived from an aryl group.

[0012] "Heteroaryl" is as defined for aryl above where one or more of the ring members is a heteroatom. For example heteroaryl includes pyridyl, indolyl, indazolyl, quinoxaliny, quinoliny, benzofuranyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, benzo[1,3]dioxole, imidazolyl, benzo-imidazolyl, pyrimidinyl, furanyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazolyl, thienyl, etc.

[0013] "Cycloalkyl" means a saturated or partially unsaturated, monocyclic, fused bicyclic or bridged polycyclic ring assembly containing the number of ring atoms indicated.

For example, C₃₋₁₀cycloalkyl includes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc.

[0014] "Heterocycloalkyl" means cycloalkyl, as defined in this application, provided that one or more of the ring carbons indicated, are replaced by a moiety selected from -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- or -S(O)₂-, wherein R is hydrogen, C₁₋₄alkyl or a nitrogen protecting group. For example, C₃₋₈heterocycloalkyl as used in this application to describe compounds of the invention includes morpholino, pyrrolidinyl, pyrrolidinyl-2-one, piperazinyl, piperidinyl, piperidinylone, 1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl, etc.

[0015] "Halogen" (or halo) preferably represents chloro or fluoro, but may also be bromo or iodo.

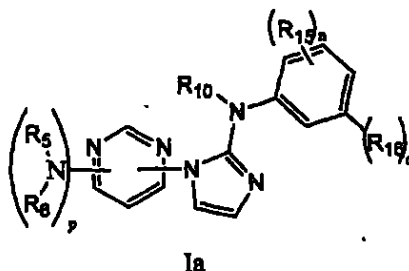
[0016] "Mutant forms of BCR-Abl" means single or multiple amino acid changes from the wild-type sequence. Over 22 mutations have been reported to date with the most common being G250E, E255V, T315I, F317L and M351T.

[0017] "Treat", "treating" and "treatment" refer to a method of alleviating or abating a disease and/or its attendant symptoms.

Description of the Preferred Embodiments

[0018] The fusion protein BCR-Abl is a result of a reciprocal translocation that fuses the Abl proto-oncogene with the Bcr gene. BCR-Abl is then capable of transforming B-cells through the increase of mitogenic activity. This increase results in a reduction of sensitivity to apoptosis, as well as altering the adhesion and homing of CML progenitor cells. The present invention provides compounds, compositions and methods for the treatment of kinase related disease, particularly Abl, BCR-Abl, PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, B-RAF, b-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK2 α and SAPK2 β kinase related diseases. For example, leukemia and other proliferation disorders related to BCR-Abl can be treated through the inhibition of wild type and mutant forms of Bcr-Abl.

[0019] In one embodiment, with reference to compounds of Formula I, are compounds of Formula Ia:



in which:

p is selected from 0 and 1;

n is selected from 0, 1, 2 and 3;

q is selected from 0 and 1;

R₅ is selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₆₋₁₀aryl-C₀₋₄alkyl, C₃₋₁₀heteroaryl-C₀₋₄alkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl-C₀₋₄alkyl and C₃₋₁₀heterocycloalkyl-C₀₋₄alkyl; and R₆ is selected from hydrogen and C₁₋₆alkyl; or R₅ and R₆ together with the nitrogen to which R₅ and R₆ are both attached form heteroaryl or heterocycloalkyl;

wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocycloalkyl of R₅ or the combination of R₅ and R₆ can be optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-alkyl, halo-substituted-alkoxy, -XNR₇R₈, -XOR₇, -XNR₇S(O)₂R₈, -XNR₇S(O)R₈, -XNR₇SR₈, -XC(O)NR₇R₈, -XC(O)NR₇XNR₇R₈, -XNR₇C(O)NR₇R₈, -XNR₇XNR₇R₈, -XNR₇XOR₇, -XNR₇C(=NR₇)NR₇R₈, -XS(O)₂R₈, -XNR₇C(O)R₈, -XNR₇C(O)R₈, -XR₉, -XC(O)OR₈, -XS(O)₂NR₇R₈, -XS(O)NR₇R₈ and -XSNR₇R₈; wherein X is a bond or C₁₋₄alkylene; R₇ and R₈ are independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁₋₄alkyl, and R₉ is selected from C₃₋₁₀heterocycloalkyl and C₃₋₁₀heteroaryl; wherein said heterocycloalkyl or heteroaryl of R₉ is optionally substituted with a radical selected from the group consisting of C₁₋₄alkyl, -XNR₇XNR₇R₈, XNR₇XOR₇ and -XOR₇; wherein X and R₇ are as described above;

R₁₀ is selected from hydrogen and C₁₋₆alkyl;

R_{15} is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted-alkyl and halo-substituted-alkoxy; and

R_{16} is selected from $-NR_{12}C(O)R_{13}$, $-NR_{12}C(O)NR_{12}R_{13}$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{12}S(O)_{0-2}R_{13}$ and $-S(O)_{0-2}NR_{12}R_{13}$; wherein R_{12} is selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl; R_{13} is selected from C_{6-10} aryl, C_{5-10} heteroaryl, C_{3-10} cycloalkyl and C_{3-10} heterocycloalkyl; wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl of R_{13} is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, halo-substituted- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted- C_{1-6} alkoxy, $-XNR_7R_8$, C_{6-10} aryl- C_{0-4} alkyl, C_{5-10} heteroaryl- C_{0-4} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{0-4} alkyl, C_{3-10} heterocycloalkyl- C_{0-4} alkoxy and C_{3-10} heterocycloalkyl- C_{0-4} alkyl; wherein X , R_7 and R_8 are as described above and wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl substituent of R_{13} is further optionally substituted by 1 to 3 radicals independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, halo-substituted- C_{1-6} alkyl, hydroxy-substituted- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-10} heterocycloalkyl and halo-substituted- C_{1-6} alkoxy.

[0020] In another embodiment, R_5 is selected from hydrogen, morpholino-ethyl, cyclopropyl, methyl, 3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, 3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl, hydroxymethyl-phenyl, (1-hydroxyethyl)-phenyl, morpholino, pyridinyl, methyl-carbonyl, methyl-sulfonyl, methyl-pyridinyl, amino-cyclohexyl, piperidinyl, methyl-piperazinyl-ethyl, dimethyl-pyrazolyl, methyl-pyrazolyl, dimethyl-pyridinyl, methyl-pyridinyl, ethyl-piperazinyl-pyridinyl, amino-carbonyl-pyridinyl, cyano-pyridinyl, dimethyl-amino-ethyl, methoxy-ethyl, methyl-pyrrolidinyl-ethyl, ethyl-pyrazolyl, dimethyl-amino-propyl, isopropyl, furanyl-methyl, methyl-piperazinyl-propyl, benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl, 2-methyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl, methyl-pyrimidinyl, methoxy-pyridinyl, fluoro-phenyl, dimethyl-amino-ethyl-aminocarbonyl, pyridinyl-methyl, thiazolyl-methyl, methyl-pyrazinyl-methyl, imidazolyl-propyl, amino-carbonyl-phenyl; or R_5 and R_6 together with the nitrogen atom to which they are both attached form a group selected from morpholino, piperidinyl and piperazinyl optionally substituted with a group selected from ethyl, pyridinyl and morpholino.

[0021] In a further embodiment, R_{16} is selected from $-NHC(O)R_{13}$, $-NHC(O)NHR_{13}$, $-C(O)NHR_{13}$, $-NHS(O)_2R_{13}$ and $-S(O)_2NHR_{13}$; wherein R_{13} is selected from phenyl, pyridazinyl, pyridinyl, furanyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, quinoxalinyl, thienyl and thiazolyl; wherein R_{13} is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently

selected from methyl, t-butyl, halo, trifluoromethyl, diethyl-amino, dimethyl-amino, benzyl, piperidinyl-amino, pyrrolidinyl-methoxy, ethyl-piperazinyl-methyl, morpholino, methyl-piperazinyl, methyl-piperazinyl-methyl, ethyl-piperazinyl, methyl-imidazolyl, morpholino-methyl, pyrrolidinyl-piperidinyl, piperazinyl-methyl, hydroxy-piperidinyl, 1-methyl-piperidin-4-yloxy, piperidinyl-oxy, methyl-pyrazinyl, pyrazinyl and hydroxyethyl-piperazinyl.

[0022] Preferred compounds of the invention are selected from N-[4-methyl-3-(1-{6-[4-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{4-methyl-3-[1-(6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-(1-{6-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(benzo[1,3]dioxol-5-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-(1-{6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, {6-[2-(2-chloro-phenylamino)-imidazol-1-yl]-pyrimidin-4-yl}-cyclopropylamine, (3-{6-[2-(2-chloro-phenylamino)-imidazol-1-yl]-pyrimidin-4-ylamino}-phenyl)-methanol, 1-(3-{6-[2-(2-chloro-phenylamino)-imidazol-1-yl]-pyrimidin-4-ylamino}-phenyl)-ethanol, {6-[2-(2-chloro-phenylamino)-imidazol-1-yl]-pyrimidin-4-yl}-[4-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-phenyl]-amine, {6-[2-(2-chloro-phenylamino)-imidazol-1-yl]-pyrimidin-4-yl}-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-amine, N-(3-{6-[2-(2-chloro-phenylamino)-imidazol-1-yl]-pyrimidin-4-ylamino}-phenyl)-acetamide, 1-(3-{6-[2-(2-chloro-phenylamino)-imidazol-1-yl]-pyrimidin-4-ylamino}-propyl)-pyrrolidin-2-one, benzo[1,3]dioxol-5-yl-{6-[2-(2-chloro-phenylamino)-imidazol-1-yl]-pyrimidin-4-yl}-amine, {6-[2-(2-chloro-phenylamino)-imidazol-1-yl]-pyrimidin-4-yl}-pyridin-3-yl-amine, N-(4-methyl-3-{1-[6-(pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, {6-[2-(2-chloro-phenylamino)-imidazol-1-yl]-pyrimidin-4-yl}-

17

(6-methyl-pyridin-3-yl)-amine; N-(4-methyl-3-[1-(6-(6-methyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-morpholin-4-yl-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-4-morpholin-4-yl-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-4-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, 3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-N-(4-methyl-3-[1-(6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-[1-(6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl)-4-morpholin-4-yl-3-trifluoromethyl-benzamide, 3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-N-(4-methyl-3-[1-(6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-[1-(6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl)-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, 3-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-N-(4-methyl-3-[1-(6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-4-morpholin-4-ylmethyl-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-[1-(6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl)-4-morpholin-4-ylmethyl-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-4-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-

trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-4-morpholin-4-yl-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-morpholin-4-ylmethyl-5-trifluoromethyl-benzamide, 3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-5-methoxy-N-[4-(2-methyl-imidazol-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-benzamide, N-{3-[1-(6-acetylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-methanesulfonylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(2-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide, 3-[1-(2-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-N-[4-(2-methyl-imidazol-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-piperazin-1-ylmethyl-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-piperazin-1-ylmethyl-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-5-methoxy-phenyl}-4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-5-methoxy-phenyl}-3-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(piperidin-4-yloxy)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(piperidin-4-yloxy)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-5-methoxy-phenyl}-3-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, 1-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-[4-(2-methyl-imidazol-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-urea, 1-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-[4-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-urea, pyridazine-4-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 2-chloro-N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-

pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-isonicotinamide, furan-2-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 1-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 1H-imidazole-2-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-4-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-6-methyl-nicotinamide, 1-tert-butyl-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, N-[4-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-benzamide, 3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-N-(4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-5-trifluoromethyl-benzamide, 4-methyl-N-[4-(2-methyl-imidazol-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-5-trifluoromethyl-benzamide, pyrazine-2-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 5-methyl-pyrazine-2-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, quinoxaline-6-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 5-tert-butyl-2-methyl-4-morpholin-4-ylmethyl-furan-3-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 2-benzyl-5-tert-butyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(piperidin-4-ylamino)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(pyrrolidin-2-ylmethoxy)-5-trifluoromethyl-benzamide, 5-tert-butyl-2-methyl-furan-3-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-

20

imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl)-amide, 5-tert-butyl-3-methyl-furan-2-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl)-amide, 5-tert-butyl-2-diethylamino-furan-3-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl)-amide, 5-tert-butyl-4-diethylamino-2-methyl-furan-3-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl)-amide, 5-tert-butyl-thiophene-2-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl)-amide, 5-tert-butyl-3-methyl-furan-2-carboxylic acid (4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-amide, 5-tert-butyl-thiophene-2-carboxylic acid (4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-amide, 5-tert-butyl-2-methyl-furan-3-carboxylic acid (4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-amide, N-(3-{1-[6-(4-amino-cyclohexylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-{1-[6-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(2-methyl-2H-pyrazol-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(2,6-dimethyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(2-methyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-piperazin-1-yl-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{4-chloro-3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-

2

yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-fluoro-phenyl)-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-2-methyl-phenyl}-benzamide, N-{5-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-2-fluoro-phenyl}-benzamide, N-{5-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-2-methyl-phenyl}-benzamide, N-{4-chloro-3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-4-morpholin-4-ylmethyl-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-fluoro-phenyl}-4-morpholin-4-ylmethyl-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-2-methyl-phenyl}-4-morpholin-4-ylmethyl-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{4-chloro-3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-fluoro-phenyl}-3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-2-methyl-phenyl}-3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{5-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-2-fluoro-phenyl}-3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{5-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-2-methyl-phenyl}-3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methoxy-phenyl}-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide, 3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzenesulfonamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-fluoro-phenyl}-3-dimethylamino-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{5-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-2-methyl-phenyl}-3-dimethylamino-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{4-chloro-3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-3-dimethylamino-5-trifluoromethyl-benzamide, 3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-N-(4-methyl-3-[1-(6-(pyridin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl)-5-trifluoromethyl-benzamide, 4-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-N-(4-methyl-3-[1-(6-(pyridin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, 3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-N-(4-methyl-3-[1-(6-(pyridin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-

ylamino)-phenyl)-5-trifluoromethyl-benzamide, 4-chloro-N-(4-methyl-3-{1-[6-(pyridin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[3-(1-{6-[5-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino)-4-methyl-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino)-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, 6-(6-{2-[2-methyl-5-(3-trifluoromethyl-benzoylamino)-phenylamino]-imidazol-1-yl}-pyrimidin-4-ylamino)-nicotinamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(5-methyl-pyridin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(5-cyano-pyridin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino)-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, 4-chloro-N-(3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino)-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, 4-chloro-N-(4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, 5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid (4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-amide, N-(3-{1-[6-(2-dimethylamino-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino)-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(3-morpholin-4-yl-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(2-methoxy-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino)-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-{1-[6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(pyridin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-(1-pyrimidin-4-yl-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-(1-pyrimidin-2-yl-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{4-methyl-3-[1-(4-methylamino-pyrimidin-2-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{4-methyl-3-[1-(2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[4-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-2-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[2-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-

4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(2-ethyl-2H-pyrazol-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(3-dimethylamino-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-[1-(6-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[3-(1-{6-[(furan-3-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-4-methyl-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-(1-{6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[3-(1-{6-[(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-4-methyl-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(2-methyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(4-methyl-pyrimidin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(6-methoxy-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-[1-(6-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(3-fluoro-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(3-dimethylamino-ethyl-formamide-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-(1-{6-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-(1-{6-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-(1-{6-[(thiazol-2-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-(1-{6-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-(1-{6-[(6-methyl-pyrazin-2-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-

benzamide, N-(3-{1-[6-(3-imidazol-1-yl-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(pyrazin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(3-formamide-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, 4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamide, 4-methyl-3-{1-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamide, N-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-benzamide, N-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-4-methyl-3-{1-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-benzamide, 1-tert-butyl-5-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 1-tert-butyl-5-morpholin-4-ylmethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, N-(4-tert-butyl-thiazol-2-yl)-4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-benzamide, N-(4-tert-butyl-thiazol-2-yl)-4-methyl-3-{1-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-benzamide, N-(5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methyl-3-{1-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-benzamide, N-(5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[2-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyridin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(4-acetylamino-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide and 2-{2-[2-Methyl-5-(3-trifluoromethyl-benzoylamino)-phenylamino]-imidazol-1-yl}-isonicotinamide.

[0023] Further preferred compounds of the invention are detailed in the Examples and Table I, *infra*.

Pharmacology and Utility

[0024] Compounds of the invention modulate the activity of kinases and, as such, are useful for treating diseases or disorders in which kinases, contribute to the pathology and/or symptomology of the disease. Examples of kinases that are inhibited by the compounds and compositions described herein and against which the methods described herein are useful include, but are not limited to, Abl, BCR-Abl (wild-type and mutant forms), PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, b-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK2 α and SAPK2 β .

[0025] Abelson tyrosine kinase (i.e. Abl, c-Abl) is involved in the regulation of the cell cycle, in the cellular response to genotoxic stress, and in the transmission of information about the cellular environment through integrin signaling. Overall, it appears that the Abl protein serves a complex role as a cellular module that integrates signals from various extracellular and intracellular sources and that influences decisions in regard to cell cycle and apoptosis. Abelson tyrosine kinase includes sub-types derivatives such as the chimeric fusion (oncoprotein) BCR-Abl with deregulated tyrosine kinase activity or the v-Abl. BCR-Abl is critical in the pathogenesis of 95% of chronic myelogenous leukemia (CML) and 10% of acute lymphocytic leukemia. STI-571 (Gleevec) is an inhibitor of the oncogenic BCR-Abl tyrosine kinase and is used for the treatment of chronic myeloid leukemia (CML). However, some patients in the blast crisis stage of CML are resistant to STI-571 due to mutations in the BCR-Abl kinase. Over 22 mutations have been reported to date with the most common being G250E, E255V, T315I, F317L and M351T.

[0026] Compounds of the present invention inhibit abl kinase, especially v-abl kinase. The compounds of the present invention also inhibit wild-type BCR-Abl kinase and mutations of BCR-Abl kinase and are thus suitable for the treatment of Bcr-abl-positive cancer and tumor diseases, such as leukemias (especially chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia, where especially apoptotic mechanisms of action are found), and also shows effects on the subgroup of leukemic stem cells as well as potential for the purification of these cells *in vitro* after removal of said cells (for example, bone marrow removal) and reimplantation of the cells once they have been cleared of cancer cells (for example, reimplantation of purified bone marrow cells).

[0027] The Ras-Raf-MEK-ERK signaling pathway mediates cellular response to growth signals. Ras is mutated to an oncogenic form in ~15% of human cancer. The Raf family belongs to the serine/threonine protein kinase and it includes three members, A-Raf, B-Raf and c-Raf (or Raf-1). The focus on Raf being a drug target has centered on the relationship of Raf as a downstream effector of Ras. However, recent data suggests that B-Raf may have a prominent role in the formation of certain tumors with no requirement for an activated Ras allele (Nature 417, 949 - 954 (01 Jul 2002). In particular, B-Raf mutations have been detected in a large percentage of malignant melanomas.

[0028] Existing medical treatments for melanoma are limited in their effectiveness, especially for late stage melanomas. The compounds of the present invention also inhibit cellular processes involving b-Raf kinase, providing a new therapeutic opportunity for treatment of human cancers, especially for melanoma.

[0029] The compounds of the present invention also inhibit cellular processes involving c-Raf kinase. c-Raf is activated by the ras oncogene, which is mutated in a wide number of human cancers. Therefore inhibition of the kinase activity of c-Raf may provide a way to prevent ras mediated tumor growth [Campbell, S. L., Oncogene, 17, 1395 (1998)].

[0030] PDGF (Platelet-derived Growth Factor) is a very commonly occurring growth factor, which plays an important role both in normal growth and also in pathological cell proliferation, such as is seen in carcinogenesis and in diseases of the smooth-muscle cells of blood vessels, for example in atherosclerosis and thrombosis. Compounds of the invention can inhibit PDGF receptor (PDGFR) activity and are, therefore, suitable for the treatment of tumor diseases, such as gliomas, sarcomas, prostate tumors, and tumors of the colon, breast, and ovary.

[0031] Compounds of the present invention, can be used not only as a tumor-inhibiting substance, for example in small cell lung cancer, but also as an agent to treat non-malignant proliferative disorders, such as atherosclerosis, thrombosis, psoriasis, scleroderma and fibrosis, as well as for the protection of stem cells, for example to combat the hemotoxic effect of chemotherapeutic agents, such as 5-fluoruracil, and in asthma. Compounds of the invention can especially be used for the treatment of diseases, which respond to an inhibition of the PDGF receptor kinase.

27

[0032] Compounds of the present invention show useful effects in the treatment of disorders arising as a result of transplantation, for example, allogenic transplantation, especially tissue rejection, such as especially obliterative bronchiolitis (OB), i.e. a chronic rejection of allogenic lung transplants. In contrast to patients without OB, those with OB often show an elevated PDGF concentration in bronchoalveolar lavage fluids.

[0033] Compounds of the present invention are also effective in diseases associated with vascular smooth-muscle cell migration and proliferation (where PDGF and PDGF-R often also play a role), such as restenosis and atherosclerosis. These effects and the consequences thereof for the proliferation or migration of vascular smooth-muscle cells *in vitro* and *in vivo* can be demonstrated by administration of the compounds of the present invention, and also by investigating its effect on the thickening of the vascular intima following mechanical injury *in vivo*.

[0034] The *trk* family of neurotrophin receptors (*trkA*, *trkB*, *trkC*) promotes the survival, growth and differentiation of the neuronal and non-neuronal tissues. The *TrkB* protein is expressed in neuroendocrine-type cells in the small intestine and colon, in the alpha cells of the pancreas, in the monocytes and macrophages of the lymph nodes and of the spleen, and in the granular layers of the epidermis (Shibayama and Koizumi, 1996). Expression of the *TrkB* protein has been associated with an unfavorable progression of Wilms tumors and of neuroblastomas. *TrkB* is, moreover, expressed in cancerous prostate cells but not in normal cells. The signaling pathway downstream of the *trk* receptors involves the cascade of MAPK activation through the *Shc*, activated *Ras*, *ERK-1* and *ERK-2* genes, and the PLC-gammal transduction pathway (Sugimoto et al., 2001).

[0035] The kinase, *c-Src* transmits oncogenic signals of many receptors. For example, over-expression of *EGFR* or *HER2/neu* in tumors leads to the constitutive activation of *c-src*, which is characteristic for the malignant cell but absent from the normal cell. On the other hand, mice deficient in the expression of *c-src* exhibit an osteopetrotic phenotype, indicating a key participation of *c-src* in osteoclast function and a possible involvement in related disorders.

[0036] The *Tec* family kinase, *Bmx*, a non-receptor protein-tyrosine kinase, controls the proliferation of mammary epithelial cancer cells.

[0037] Fibroblast growth factor receptor 3 was shown to exert a negative

regulatory effect on bone growth and an inhibition of chondrocyte proliferation.

Thanatophoric dysplasia is caused by different mutations in fibroblast growth factor receptor 3, and one mutation, TDII FGFR3, has a constitutive tyrosine kinase activity which activates the transcription factor Stat1, leading to expression of a cell-cycle inhibitor, growth arrest and abnormal bone development (Su et al., Nature, 1997, 386, 288-292). FGFR3 is also often expressed in multiple myeloma-type cancers. Inhibitors of FGFR3 activity are useful in the treatment of T-cell mediated inflammatory or autoimmune diseases including but not limited to rheumatoid arthritis (RA), collagen II arthritis, multiple sclerosis (MS), systemic lupus erythematosus (SLE), psoriasis, juvenile onset diabetes, Sjogren's disease, thyroid disease, sarcoidosis, autoimmune uveitis, inflammatory bowel disease (Crohn's and ulcerative colitis), celiac disease and myasthenia gravis.

[0038] The activity of serum and glucocorticoid-regulated kinase (SGK), is correlated to perturbed ion-channel activities, in particular, those of sodium and/or potassium channels and compounds of the invention can be useful for treating hypertension.

[0039] Lin et al (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078 and P. Lin (1998) PNAS 95, 8829-8834, have shown an inhibition of tumor growth and vascularization and also a decrease in lung metastases during adenoviral infections or during injections of the extracellular domain of Tie-2 (Tek) in breast tumor and melanoma xenograft models. Tie2 inhibitors can be used in situations where neovascularization takes place inappropriately (i.e. in diabetic retinopathy, chronic inflammation, psoriasis, Kaposi's sarcoma, chronic neovascularization due to macular degeneration, rheumatoid arthritis, infantile haemangioma and cancers).

[0040] Lck plays a role in T-cell signaling. Mice that lack the Lck gene have a poor ability to develop thymocytes. The function of Lck as a positive activator of T-cell signaling suggests that Lck inhibitors may be useful for treating autoimmune disease such as rheumatoid arthritis.

[0041] JNKs, along with other MAPKs, have been implicated in having a role in mediating cellular response to cancer, thrombin-induced platelet aggregation, immunodeficiency disorders, autoimmune diseases, cell death, allergies, osteoporosis and heart disease. The therapeutic targets related to activation of the JNK pathway include

chronic myelogenous leukemia (CML), rheumatoid arthritis, asthma, osteoarthritis, ischemia; cancer and neurodegenerative diseases. As a result of the importance of JNK activation associated with liver disease or episodes of hepatic ischemia, compounds of the invention may also be useful to treat various hepatic disorders. A role for JNK in cardiovascular disease such as myocardial infarction or congestive heart failure has also been reported as it has been shown JNK mediates hypertrophic responses to various forms of cardiac stress. It has been demonstrated that the JNK cascade also plays a role in T-cell activation, including activation of the IL-2 promoter. Thus, inhibitors of JNK may have therapeutic value in altering pathologic immune responses. A role for JNK activation in various cancers has also been established, suggesting the potential use of JNK inhibitors in cancer. For example, constitutively activated JNK is associated with HTLV-1 mediated tumorigenesis [Oncogene 13:135-42 (1996)]. JNK may play a role in Kaposi's sarcoma (KS). Other proliferative effects of other cytokines implicated in KS proliferation, such as vascular endothelial growth factor (VEGF), IL-6 and TNF α , may also be mediated by JNK. In addition, regulation of the c-jun gene in p210 BCR-ABL transformed cells corresponds with activity of JNK, suggesting a role for JNK inhibitors in the treatment for chronic myelogenous leukemia (CML) [Blood 92:2450-60 (1998)].

[0042] Certain abnormal proliferative conditions are believed to be associated with raf expression and are, therefore, believed to be responsive to inhibition of raf expression. Abnormally high levels of expression of the raf protein are also implicated in transformation and abnormal cell proliferation. These abnormal proliferative conditions are also believed to be responsive to inhibition of raf expression. For example, expression of the c-raf protein is believed to play a role in abnormal cell proliferation since it has been reported that 60% of all lung carcinoma cell lines express unusually high levels of c-raf mRNA and protein. Further examples of abnormal proliferative conditions are hyperproliferative disorders such as cancers, tumors, hyperplasia, pulmonary fibrosis, angiogenesis, psoriasis, atherosclerosis and smooth muscle cell proliferation in the blood vessels, such as stenosis or restenosis following angioplasty. The cellular signaling pathway of which raf is a part has also been implicated in inflammatory disorders characterized by T-cell proliferation (T-cell activation and growth), such as tissue graft rejection, endotoxin shock, and glomerular nephritis, for example.

[0043] The stress activated protein kinases (SAPKs) are a family of protein kinases that represent the penultimate step in signal transduction pathways that result in activation of the c-jun transcription factor and expression of genes regulated by c-jun. In particular, c-jun is involved in the transcription of genes that encode proteins involved in the repair of DNA that is damaged due to genotoxic insults. Therefore, agents that inhibit SAPK activity in a cell prevent DNA repair and sensitize the cell to agents that induce DNA damage or inhibit DNA synthesis and induce apoptosis of a cell or that inhibit cell proliferation.

[0044] Mitogen-activated protein kinases (MAPKs) are members of conserved signal transduction pathways that activate transcription factors, translation factors and other target molecules in response to a variety of extracellular signals. MAPKs are activated by phosphorylation at a dual phosphorylation motif having the sequence Thr-X-Tyr by mitogen-activated protein kinase kinases (MKKs). In higher eukaryotes, the physiological role of MAPK signaling has been correlated with cellular events such as proliferation, oncogenesis, development and differentiation. Accordingly, the ability to regulate signal transduction via these pathways (particularly via MKK4 and MKK6) could lead to the development of treatments and preventive therapies for human diseases associated with MAPK signaling, such as inflammatory diseases, autoimmune diseases and cancer.

[0045] The family of human ribosomal S6 protein kinases consists of at least 8 members (RSK1, RSK2, RSK3, RSK4, MSK1, MSK2, p70S6K and p70S6 Kb). Ribosomal protein S6 protein kinases play important pleiotropic functions, among them is a key role in the regulation of mRNA translation during protein biosynthesis (Eur. J. Biochem 2000 November; 267(21): 6321-30, Exp Cell Res. Nov. 25, 1999; 253 (1):100-9, Mol Cell Endocrinol. May 25, 1999;151(1-2):65-77). The phosphorylation of the S6 ribosomal protein by p70S6 has also been implicated in the regulation of cell motility (Immunol. Cell Biol. 2000 August;78(4):447-51) and cell growth (Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 2000;65:101-27), and hence, may be important in tumor metastasis, the immune response and tissue repair as well as other disease conditions.

[0046] The SAPK's (also called "jun N-terminal kinases" or "JNK's") are a family of protein kinases that represent the penultimate step in signal transduction pathways that result in activation of the c-jun transcription factor and expression of genes regulated by c-

jun. In particular, c-jun is involved in the transcription of genes that encode proteins involved in the repair of DNA that is damaged due to genotoxic insults. Agents that inhibit, SAPK activity in a cell prevent DNA repair and sensitize the cell to those cancer therapeutic modalities that act by inducing DNA damage.

[0047] BTK plays a role in autoimmune and/or inflammatory disease such as systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, multiple vasculitides, idiopathic thrombocytopenic purpura (TTP), myasthenia gravis, and asthma. Because of BTK's role in B-cell activation, inhibitors of BTK are useful as inhibitors of B-cell mediated pathogenic activity, such as autoantibody production, and are useful for the treatment of B-cell lymphoma and leukemia.

[0048] CHK2 is a member of the checkpoint kinase family of serine/threonine protein kinases and is involved in a mechanism used for surveillance of DNA damage, such as damage caused by environmental mutagens and endogenous reactive oxygen species. As a result, it is implicated as a tumor suppressor and target for cancer therapy.

[0049] CSK influences the metastatic potential of cancer cells, particularly colon cancer.

[0050] Fes is a non-receptor protein tyrosine kinase that has been implicated in a variety of cytokine signal transduction pathways, as well as differentiation of myeloid cells. Fes is also a key component of the granulocyte differentiation machinery.

[0051] Flt3 receptor tyrosine kinase activity is implicated in leukemias and myelodysplastic syndrome. In approximately 25% of AML the leukemia cells express a constitutively active form of auto-phosphorylated (p) FLT3 tyrosine kinase on the cell surface. The activity of p-FLT3 confers growth and survival advantage on the leukemic cells. Patients with acute leukemia, whose leukemia cells express p-FLT3 kinase activity, have a poor overall clinical outcome. Inhibition of p-FLT3 kinase activity induces apoptosis (programmed cell death) of the leukemic cells.

[0052] Inhibitors of IKK α and IKK β (1 & 2) are therapeutics for diseases which include rheumatoid arthritis, transplant rejection, inflammatory bowel disease, osteoarthritis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, atherosclerosis, psoriasis, multiple sclerosis, stroke, systemic lupus erythematosus, Alzheimer's disease, brain ischemia, traumatic brain injury, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, subarachnoid hemorrhage or other

diseases or disorders associated with excessive production of inflammatory mediators in the brain and central nervous system.

[0053] Met is associated with most types of the major human cancers and expression is often correlated with poor prognosis and metastasis. Inhibitors of Met are therapeutics for diseases which include cancers such as lung cancer, NSCLC (non small cell lung cancer), bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head and neck, cutaneous or intraocular melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, gynecologic tumors (e. g., uterine sarcomas, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina or carcinoma of the vulva), Hodgkin's Disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system (e. g., cancer of the thyroid, parathyroid or adrenal glands), sarcomas of soft tissues, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, solid tumors of childhood, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter (e. g., renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis), pediatric malignancy, neoplasms of the central nervous system (e. g., primary CNS lymphoma, spinal axis tumors, brain stem glioma or pituitary adenomas), cancers of the blood such as acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia, etc, Barrett's esophagus (pre-malignant syndrome) neoplastic cutaneous disease, psoriasis, mycoses fungoides and benign prostatic hypertrophy, diabetes related diseases such as diabetic retinopathy, retinal ischemia and retinal neovascularization, hepatic cirrhosis, cardiovascular disease such as atherosclerosis, immunological disease such as autoimmune disease and renal disease. Preferably, the disease is cancer such as acute myeloid leukemia and colorectal cancer.

[0054] The Nima-related kinase 2 (Nek2) is a cell cycle-regulated protein kinase with maximal activity at the onset of mitosis that localizes to the centrosome. Functional studies have implicated Nek2 in regulation of centrosome separation and spindle formation. Nek2 protein is elevated 2- to 5-fold in cell lines derived from a range of human tumors including those of cervical, ovarian, prostate, and particularly breast.

[0055] p70S6K-mediated diseases or conditions include, but are not limited to, proliferative disorders, such as cancer and tuberous sclerosis.

[0056] In accordance with the foregoing, the present invention further provides a method for preventing or treating any of the diseases or disorders described above in a subject in need of such treatment, which method comprises administering to said subject a therapeutically effective amount (See, "*Administration and Pharmaceutical Compositions*", *infra*) of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof. For any of the above uses, the required dosage will vary depending on the mode of administration, the particular condition to be treated and the effect desired.

Administration and Pharmaceutical Compositions

[0057] In general, compounds of the invention will be administered in therapeutically effective amounts via any of the usual and acceptable modes known in the art, either singly or in combination with one or more therapeutic agents. A therapeutically effective amount may vary widely depending on the severity of the disease, the age and relative health of the subject, the potency of the compound used and other factors. In general, satisfactory results are indicated to be obtained systemically at daily dosages of from about 0.03 to 2.5mg/kg per body weight. An indicated daily dosage in the larger mammal, e.g. humans, is in the range from about 0.5mg to about 100mg, conveniently administered, e.g. in divided doses up to four times a day or in retard form. Suitable unit dosage forms for oral administration comprise from ca. 1 to 50mg active ingredient.

[0058] Compounds of the invention can be administered as pharmaceutical compositions by any conventional route, in particular enterally, e.g., orally, e.g., in the form of tablets or capsules, or parenterally, e.g., in the form of injectable solutions or suspensions, topically, e.g., in the form of lotions, gels, ointments or creams, or in a nasal or suppository form. Pharmaceutical compositions comprising a compound of the present invention in free form or in a pharmaceutically acceptable salt form in association with at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent can be manufactured in a conventional manner by mixing, granulating or coating methods. For example, oral compositions can be tablets or gelatin capsules comprising the active ingredient together with a) diluents, e.g., lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine; b) lubricants, e.g., silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol; for tablets

also c) binders, e.g., magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and or-polyvinylpyrrolidone; if desired d) disintegrants, e.g., starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures; and/or e) absorbents, colorants, flavors and sweeteners. Injectable compositions can be aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories can be prepared from fatty emulsions or suspensions. The compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. Suitable formulations for transdermal applications include an effective amount of a compound of the present invention with a carrier. A carrier can include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. For example, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the compound to the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin. Matrix transdermal formulations may also be used. Suitable formulations for topical application, e.g., to the skin and eyes, are preferably aqueous solutions, ointments, creams or gels well-known in the art. Such may contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

[0059] Compounds of the invention can be administered in therapeutically effective amounts in combination with one or more therapeutic agents (pharmaceutical combinations). For example, synergistic effects can occur with other immunomodulatory or anti-inflammatory substances, for example when used in combination with cyclosporin, rapamycin, or ascomycin, or immunosuppressant analogues thereof, for example cyclosporin A (CsA), cyclosporin G, FK-506, rapamycin, or comparable compounds, corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, brequinar, leflunomide, mizoribine, mycophenolic acid, mycophenolate mofetil, 15-deoxyspergualin, immunosuppressant antibodies, especially monoclonal antibodies for leukocyte receptors, for example MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45, CD58 or their ligands, or other immunomodulatory compounds, such as CTLA41g. Where the compounds of the invention are administered in conjunction with other therapies, dosages of the co-administered

compounds will of course vary depending on the type of co-drug employed; on the specific drug employed; on the condition being treated and so forth.

[0060] The invention also provides for a pharmaceutical combinations, e.g. a kit, comprising a) a first agent which is a compound of the invention as disclosed herein, in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, and b) at least one co-agent. The kit can comprise instructions for its administration.

[0061] The terms "co-administration" or "combined administration" or the like as utilized herein are meant to encompass administration of the selected therapeutic agents to a single patient, and are intended to include treatment regimens in which the agents are not necessarily administered by the same route of administration or at the same time.

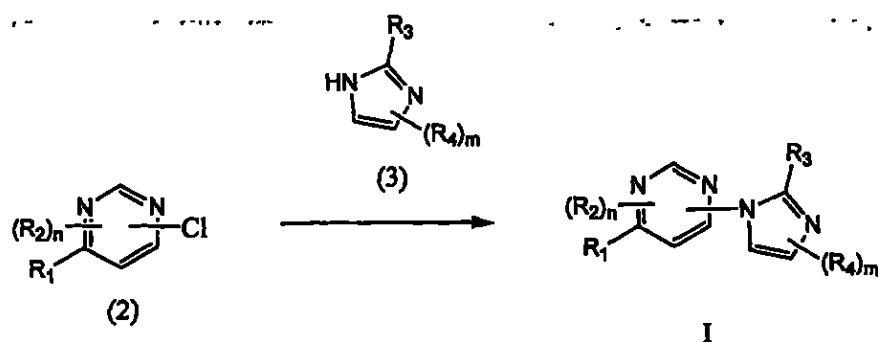
[0062] The term "pharmaceutical combination" as used herein means a product that results from the mixing or combining of more than one active ingredient and includes both fixed and non-fixed combinations of the active ingredients. The term "fixed combination" means that the active ingredients, e.g. a compound of Formula I and a co-agent, are both administered to a patient simultaneously in the form of a single entity or dosage. The term "non-fixed combination" means that the active ingredients, e.g. a compound of Formula I and a co-agent, are both administered to a patient as separate entities either simultaneously, concurrently or sequentially with no specific time limits, wherein such administration provides therapeutically effective levels of the 2 compounds in the body of the patient. The latter also applies to cocktail therapy, e.g. the administration of 3 or more active ingredients.

Processes for Making Compounds of the Invention

[0063] The present invention also includes processes for the preparation of compounds of the invention. In the reactions described, it can be necessary to protect reactive functional groups, for example hydroxy, amino, imino, thio or carboxy groups, where these are desired in the final product, to avoid their unwanted participation in the reactions. Conventional protecting groups can be used in accordance with standard practice, for example, see T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

[0064] Compounds of Formula I can be prepared by proceeding as in the following Reaction Scheme I:

Reaction Scheme I



in which R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n and m are as defined for Formula I in the Summary of the Invention. A compound of Formula I can be prepared by reacting a compound of formula 2 with a compound of formula 3 in the presence of a suitable base (e.g., DIPEA, or the like) and a suitable solvent (e.g., butanol, THF, DMF, or the like). The reaction proceeds in a temperature range of about 80 to about 120°C and can take up to about 20 hours to complete.

[0065] A detailed example of the synthesis of a compound of formula I can be found in the Examples, *infra*.

Additional Processes for Making Compounds of the Invention

[0066] A compound of the invention can be prepared as a pharmaceutically acceptable acid addition salt by reacting the free base form of the compound with a pharmaceutically acceptable inorganic or organic acid. Alternatively, a pharmaceutically acceptable base addition salt of a compound of the invention can be prepared by reacting the free acid form of the compound with a pharmaceutically acceptable inorganic or organic base. Alternatively, the salt forms of the compounds of the invention can be prepared using salts of the starting materials or intermediates.

[0067] The free acid or free base forms of the compounds of the invention can be prepared from the corresponding base addition salt or acid addition salt from, respectively.

For example a compound of the invention in an acid addition salt form can be converted to the corresponding free base by treating with a suitable base (e.g., ammonium hydroxide solution, sodium hydroxide, and the like). A compound of the invention in a base addition salt form can be converted to the corresponding free acid by treating with a suitable acid (e.g., hydrochloric acid, etc.).

[0068] Compounds of the invention in unoxidized form can be prepared from N-oxides of compounds of the invention by treating with a reducing agent (e.g., sulfur, sulfur dioxide, triphenyl phosphine, lithium borohydride, sodium borohydride, phosphorus trichloride, tribromide, or the like) in a suitable inert organic solvent (e.g. acetonitrile, ethanol, aqueous dioxane, or the like) at 0 to 80°C.

[0069] Prodrug derivatives of the compounds of the invention can be prepared by methods known to those of ordinary skill in the art (e.g., for further details see Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). For example, appropriate prodrugs can be prepared by reacting a non-derivatized compound of the invention with a suitable carbamylating agent (e.g., 1,1-acyloxyalkylcarbanochloridate, para-nitrophenyl carbonate, or the like).

[0070] Protected derivatives of the compounds of the invention can be made by means known to those of ordinary skill in the art. A detailed description of techniques applicable to the creation of protecting groups and their removal can be found in T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

[0071] Compounds of the present invention can be conveniently prepared, or formed during the process of the invention, as solvates (e.g., hydrates). Hydrates of compounds of the present invention can be conveniently prepared by recrystallization from an aqueous/organic solvent mixture, using organic solvents such as dioxin, tetrahydrofuran or methanol.

[0072] Compounds of the invention can be prepared as their individual stereoisomers by reacting a racemic mixture of the compound with an optically active resolving agent to form a pair of diastereoisomeric compounds, separating the diastereomers and recovering the optically pure enantiomers. While resolution of enantiomers can be carried out using covalent diastereomeric derivatives of the compounds of the invention,

dissociable complexes are preferred (e.g., crystalline diastereomeric salts). Diastereomers have distinct physical properties (e.g., melting points; boiling points; solubilities, reactivity, etc.) and can be readily separated by taking advantage of these dissimilarities. The diastereomers can be separated by chromatography, or preferably, by separation/resolution techniques based upon differences in solubility. The optically pure enantiomer is then recovered, along with the resolving agent, by any practical means that would not result in racemization. A more detailed description of the techniques applicable to the resolution of stereoisomers of compounds from their racemic mixture can be found in Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

[0073] In summary, the compounds of Formula I can be made by a process, which involves:

- (a) those of reaction schemes I and II, for example coupling compounds of formula 8 with R_6YOH according to reaction scheme I; and
- (b) optionally converting a compound of the invention into a pharmaceutically acceptable salt;
- (c) optionally converting a salt form of a compound of the invention to a non-salt form;
- (d) optionally converting an unoxidized form of a compound of the invention into a pharmaceutically acceptable N-oxide;
- (e) optionally converting an N-oxide form of a compound of the invention to its unoxidized form;
- (f) optionally resolving an individual isomer of a compound of the invention from a mixture of isomers;
- (g) optionally converting a non-derivatized compound of the invention into a pharmaceutically acceptable prodrug derivative; and
- (h) optionally converting a prodrug derivative of a compound of the invention to its non-derivatized form.

[0074] Insofar as the production of the starting materials is not particularly described, the compounds are known or can be prepared analogously to methods known in the art or as disclosed in the Examples hereinafter.

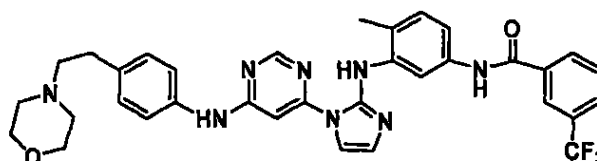
[0075] One of skill in the art will appreciate that the above transformations are only representative of methods for preparation of the compounds of the present invention, and that other well known methods can similarly be used.

Examples

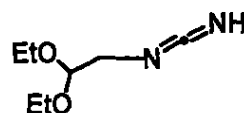
[0076] The present invention is further exemplified, but not limited, by the following examples that illustrate the preparation of compounds of Formula I according to the invention.

Example 1

N-[4-methyl-3-(1-{6-[4-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide



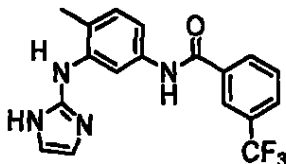
N-(2,2-Diethoxyethyl)carbodiimide



[0077] A solution of the aminoacetaldehyde diethyl acetal (13.16g, 99 mmol) in ether (35 mL) was added to a suspension of CNBr (10.47g, 99 mmol) in hexane (35 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solid was removed by filtration and washed with ether. The combined filtrate was concentrated. Purification by column chromatography (silica gel, eluting with dichloromethane to 4% methanol in dichloromethane, gradient) afforded the title compound (7.0 g, 44.7%, one half of the starting amine served as a sacrificial base in the reaction) (R_f 2.70, 4% methanol in dichloromethane, stain with 10% ethanolic molybdotophosphoric acid). ^1H NMR 400 MHz

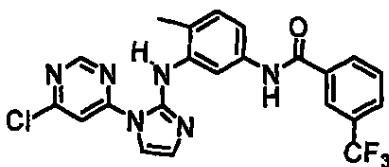
(CDCl₃) 8.4:58 (*t*, *J* = 5.2 Hz, 1H); 3.77–3.69 (*m*, 2H); 3.65 (*br s*, 1H); 3.60–3.52 (*m*, 2H); 3.16 (*t*, *J* = 5.6 Hz, 1H); 1.23 (*t*, 6H, *J* = 6.8 Hz).

N-[3-(1H-Imidazol-2-ylamino)-4-methyl-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide



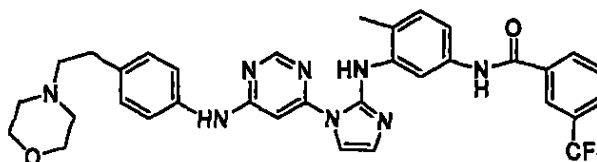
[0078] A mixture of N-(2,2-diethoxyethyl)carbodiimide (398 mg, 2.51 mmol), 3-amino-4-methyl-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide (649 mg, 2.20 mmol), methanesulfonic acid (143 μ L, 2.20 mmol) in ethanol (25 mL) is heated at reflux for 16 hours. An additional portion of N-(2,2-diethoxyethyl)carbodiimide (525 mg, 3.32 mmol) and methanesulfonic acid (143 μ L, 2.20 mmol) are added. After an additional 3 hours refluxing, the reaction mixture is concentrated. The residue is dissolved in HCl (6N, 5 mL) and ethanol (5 mL). After stirring overnight, the reaction mixture is concentrated and basified with 25% NaOH solution to a pH of 14. The mixture is stirred for 30 minutes, extracted with CH₂Cl₂, dried, concentrated and purified by column chromatography (silica gel, eluting with 7N NH₃ in methanol: dichloromethane from 2% to 4%) to give the title compound.

N-[3-[1-(6-chloro-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide



[0079] A mixture of N-[3-(1H-imidazol-2-ylamino)-4-methyl-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide (330 mg, 0.92 mmol), 4,6-dichloropyrimidine (409 mg, 2.75 mmol), N,N-diisopropylethyl amine (500 μ L, 2.87 mmol) in 2-butanol (20 mL) is heated at 110°C. After 16 hours, the reaction mixture is concentrated. The solid is washed with saturated sodium carbonate, water, ethyl acetate, and dried to give the title compound. ¹H NMR 600 MHz (DMSO-*d*₆) δ 10.71 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.38 (s, 3H); MS m/z 473.3 (M + 1).

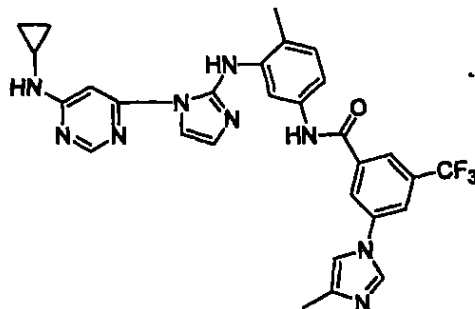
N-[4-methyl-3-(1-{6-[4-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide



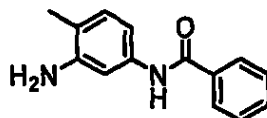
[0080] A Smith vial (2.5 mL) is charged with N-[3-[1-(6-chloro-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide (16.8 mg, 0.035 mmol), 4-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-phenylamine (22 mg, 0.11 mmol), p-toluenesulfonic acid monohydrate (4.4 mg, 0.023 mmol) and DMSO (0.5 mL). After purging with Argon, the vial is sealed and irradiated at 100°C for 1.5 hours in a Smith Synthesizer. The resulting solution is subjected to purification by reverse-phase LC-MS to yield the title compound. ¹H NMR 600 MHz (DMSO-*d*₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.03 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.13 (br, 2H), 2.98 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H); MS m/z 643.4 (M + 1).

Example 2

N-{3-[1-(6-Cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide



N-(3-Amino-4-methyl-phenyl)-benzamide



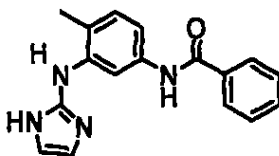
[0081] To a solution of 4-methyl-3-nitro-aniline (15.86 g, 104 mmol), pyridine (17.0 mL, 208 mmol) in CH_2Cl_2 (150 mL) at 0°C was added benzoyl chloride (13.30 mL, 114 mmol) dropwise. After stirring for 2h at room temperature, the reaction mixture was concentrated. The residue was washed with saturated sodium carbonate solution, water then ethyl ether to afford the desired nitro compound, which was used in the next step without any further purification. ^1H NMR 600 MHz (*Acetone- d_6*) δ 9.85 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 3H), 7.60 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.53 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 2.54 (s, 3H); MS m/z 257.3 ($M + 1$).

[0082] The nitro compound was dissolved in ethanol (250 mL). After hydrogenation on palladium (10 wt% on activated carbon, wet, Degussa type, 5 g) using Parr Shaker, 20 -30 psi H_2 , 16 h, the reaction mixture was filtered through a pad of celite and washed with ethanol. The combined filtrate and washings were concentrated to afford the title compound *N*-(3-Amino-4-methyl-phenyl)-benzamide (22.43 g, 95 % over two steps), which was used for next reaction without any further purification.

[0083] ^1H NMR 600 MHz (*Acetone- d_6*) δ 9.40 (s, 0.4H), 9.23 (s, 0.6H), 7.96 (t, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 7.55 - 7.52 (m, 1 H), 7.49 (d, 1 H, $J = 7.2$ Hz), 7.47 (d, 1 H, $J = 7.2$ Hz), 7.37

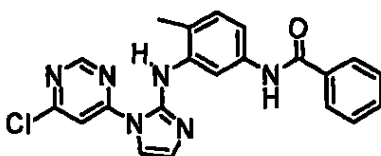
(*d*, 0.4 H, *J* = 8.4 Hz), 7.31 (*s*, 0.6 H), 7.17 (*s*, 0.4 H), 7.11 (*d*, 0.4 H, *J* = 8.4 Hz), 7.95 (*d*, 0.6 H, *J* = 8.4 Hz), 7.91 (*d*, 0.6 H, *J* = 8.4 Hz), 4.44 (*br s*, 1.2 H), 2.90 (*br s*, 0.8 H), 2.11 (*s*, 1.8 H), 1.98 (*s*, 1.2 H); MS *m/z* 227.3 (*M* + 1).

N-[3-(1*H*-imidazol-2-ylamino)-4-methyl-phenyl]-benzamide



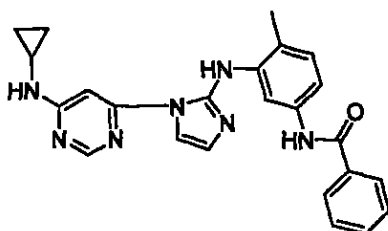
[0084] A mixture of *N*-(2,2-diethoxyethyl)carbodiimide (10.38 g, 65.6 mmol), 3-amino-4-methyl-phenyl]-benzamide (7.42 g, 32.8 mmol), methanesulfonic acid (3.20 mL, 49.3 mmol) in ethanol (200 mL) was heated at reflux for 19 h. The reaction mixture was concentrated (No purification was pursued in this step). The residue was dissolved in HCl solution (6N, 30 mL). After stirring for overnight, the reaction mixture was neutralized with 25% NaOH solution at 0°C to pH = 6, then basified with saturated sodium carbonate solution to pH = 11. The mixture was stirred for 30 minutes, and extracted with ethanol in CH₂Cl₂ (100 mL), then 10% ethanol in CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and dried under vacuum. The residue was triturated in CH₂Cl₂ (50 mL). The solid was collected by filtration and washed with CH₂Cl₂, dried to afford the title compound *N*-[3-(1*H*-imidazol-2-ylamino)-4-methyl-phenyl]-benzamide as a white solid (4.80 g, 50%). ¹H NMR 600 MHz (DMSO-*d*₆) δ 10.79 (*s*, 1H), 10.11 (*s*, 1H), 8.00 (*d*, 1 H, *J* = 2.4 Hz), 7.94 (*d*, 2 H, *J* = 7.2 Hz), 7.60 (*s*, 1H), 7.56 (*t*, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.49 (*t*, 2H, *J* = 7.2 Hz), 7.25 (*dd*, 1H, *J* = 2.4, 8.4 Hz), 7.04 (*d*, 1H, *J* = 7.8 Hz), 6.80 (*br s*, 1H), 6.65 (*br s*, 1H), 2.20 (*s*, 3H), MS *m/z* 293.4 (*M* + 1).

N-{3-[1-(6-chloro-pyrimidin-4-yl)-1*H*-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-benzamide



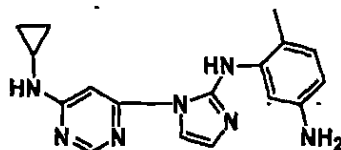
[0085] A mixture of *N*-[3-(1*H*-imidazol-2-ylamino)-4-methyl-phenyl]-3-benzamide (3.41 g, 11.7 mmol), 4,6-dichloropyrimidine (5.20 g, 34.9 mmol), *N,N*-diisopropylethyl amine (6.10 mL, 35.0 mmol) in 2-butanol (150 mL) was heated at 100 °C. After 16h, the reaction mixture was concentrated. The residue was washed with saturated sodium carbonate, water, ethyl acetate, dried to afford the title compound (2.65 g, 56%), the ethyl acetate filtrate was condensed, flash chromatography (silica gel, eluting with methanol in dichloromethane from 1% to 5%, gradient) to afford an additional portion of the title compound (500 mg, 10%). ¹H NMR 600 MHz (DMSO-*d*₆) δ 10.66 (*s*, 1H), 10.26 (*s*, 1H), 9.08 (*s*, 1H), 8.80 (*s*, 1H), 8.16 (*s*, 1H), 7.98 (*d*, 2H, *J* = 7.2 Hz), 7.82 (*m*, 1H), 7.58 (*t*, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.52 (*t*, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.39 (*d*, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.18 (*d*, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.93 (*m*, 1H), 2.36 (*s*, 3H); MS *m/z* 405.1 (*M* + 1).

N-{3-[1-(6-Cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1*H*-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-benzamide



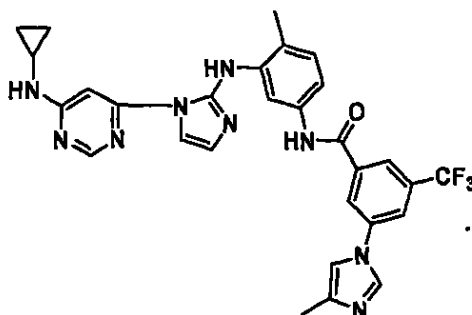
[0086] A mixture of *N*-{3-[1-(6-chloro-pyrimidin-4-yl)-1*H*-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-benzamide (2.65 g, 6.55 mmol), cyclopropylamine (8.8 mL, 124.43 mmol) in 2-propanol (30 mL) was heated at 65 °C for 16 h. The reaction mixture was then cooled down to room temperature and concentrated. The residue yellow solid was washed with water, dried under vacuum to afford the title compound. The obtained crude title compound was directly used for the next step reaction without any further purification. ¹H NMR 600 MHz (DMSO-*d*₆) δ 11.13 (*bs*, 1H), 10.24 (*s*, 1H), 8.77 (*s*, 1H), 8.48 (*bs*, 1H), 8.10 (*bs*, 1H), 7.98 (*d*, 2H, *J* = 6.0 Hz), 7.71 (*bs*, 1H), 7.57 (*s*, 1H), 7.52 (*s*, 2H), 7.34 (*d*, 1H, *J* = 6.6 Hz), 7.15 (*d*, 1H, *J* = 6.6 Hz), 6.88 (*s*, 1H), 6.74 (*bs*, 1H), 2.61 (*bs*, 1H), 2.33 (*s*, 3H), 0.82 (*s*, 2H), 0.53 (*s*, 2H); MS *m/z* 426.5 (*M* + 1).

N-3-[1-(6-Cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methyl-benzene-1,3-diamine



[0087] The crude product of N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-benzamide was dissolved in aqueous HCl solution (6 N, 50 mL) and heated at 105 °C for 6 hours. The reaction mixture was then cooled down to room temperature. The white precipitate was filtered off and washed with water. The combined filtrate solution was concentrated to viscous oil. Addition of saturated sodium carbonate aqueous solution to the oil crushed out the title compound¹ as a yellow solid, which was collected by filtration, washed with water and air dried (1.6 g, 74% over two steps). ¹H NMR 600 MHz (DMSO-*d*₆) δ 10.91 (*bs*, 1H), 8.44 (*bs*, 1H), 8.06 (*bs*, 1H), 7.84 (*s*, 1H), 7.64 (*bs*, 1H), 6.84 (*s*, 1H), 6.80 (*d*, 1H, *J* = 7.8 Hz), 6.70 (*bs*, 1H), 6.08 (*d*, 1H, *J* = 8.4 Hz), 4.82 (*bs*, 2H), 2.61 (*bs*, 1H), 2.18 (*s*, 3H), 0.81 (*s*, 2H) 0.52 (*s*, 2H); MS *m/z* 322.4 (*M* + 1)

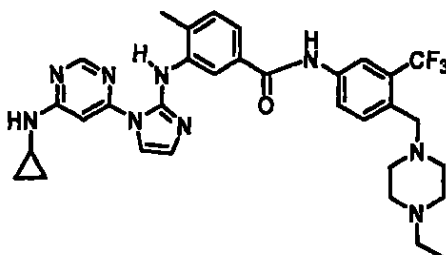
N-{3-[1-(6-Cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide



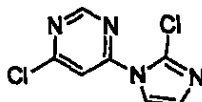
[0088] To a solution of N-3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]-4-methyl-benzene-1,3-diamine (1.38 g, 4.28 mmol), 3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzoic acid (1.18 g, 4.37 mmol) and DIPEA (3 mL, 17.2 mmol) in DMF (20 mL), was added HATU (1.68 g, 4.42 mmol) as solid. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The solvent was evaporated and the residue oil was treated with saturated sodium bicarbonate aqueous solution. The precipitated off white solid was collected by filtration and washed with water. The solid was then slurried in methanol at 50 °C for 30 min. The solid was collected by filtration, washed with MeOH, dried under vacuum to afford the title compound (2.14 g, 87%). ¹H NMR 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 10.21 (*bs*, 1H), 10.52 (*s*, 1H), 8.78 (*s*, 1H), 8.54-8.44 (*m*, 2H), 8.42 (*s*, 1H), 8.23 (*s*, 1H), 8.19 (*s*, 1H), 8.11 (*bs*, 1H), 7.72 (*s*, 2H), 7.40 (*dd*, 1H, *J* = 8.0 Hz, 1.2 Hz), 7.20 (*d*, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.89 (*d*, 1H, *J* = 1.2 Hz), 6.74 (*bs*, 1H), 2.66 (*bs*, 1H), 2.35 (*s*, 3H), 2.19 (*s*, 3H), 0.82 (*bs*, 2H), 0.53 (*bs*, 2H); MS *m/z* 574.2 (*M* + 1).

Example 3

Synthesis of 3-[1-(6-Cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-N-[4-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-4-methyl-benzamide



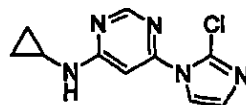
4-Chloro-6-(2-chloro-imidazol-1-yl)-pyrimidine



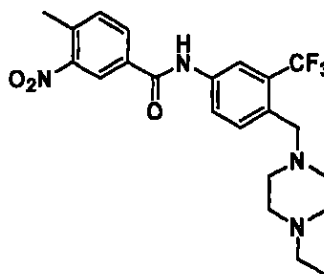
[0089] 2-Chloro-1H-imidazole (2.0 g, 20 mmol), 4, 6-dichloropyrimidine (6 g, 40 mmol) and DIEA (10.4 ml, 60 mmol) were mixed in 40 mL butanol and refluxed at 120°C for 24 hours. The solvent was removed by rotary evaporation. The crude product was purified by flash

chromatography on silica-gel (0% EtOAc/hexanes to 20% EtOAc/hexanes gradient), afforded the title compound (2.6 g, 62 % yield) as yellow solid: $R_f = 0.25$ (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.17 (d, 1H); MS m/z 215.4 (M + 1).

[6-(2-Chloro-imidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-cyclopropyl-amine

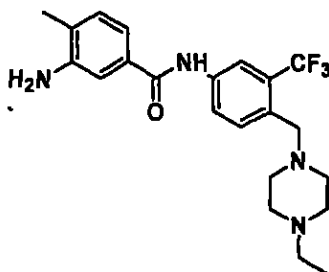


[0090] 4-Chloro-6-(2-chloro-imidazol-1-yl)-pyrimidine (0.85 g, 4 mmol) and cyclopropylamine (1.4 mL, 20 mmol) were mixed in 10 mL methanol and stirred at 50°C for 12 hours. After reaction was complete, the solvent was removed by rotary evaporation. The crude product was washed with water and taken to dryness to give the title compound (0.84 g, 90%); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.34 (s, 1H), 0.78 (br, 2H), 0.52 (br, 2H); MS m/z 236.4 (M+1).



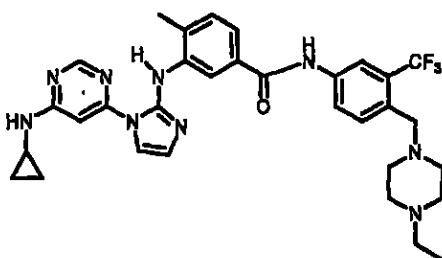
[0091] Into a solution of 4-(4-Ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-phenylamine (3.0 g, 1.04 mmol, 1.0 eq.) in dichloromethane (5.2 ml) was added diisopropylethyl amine (2.00 ml, 1.14 mmol, 1.1 eq.). The solution was cooled to 0 °C, after which 4-Methyl-3-nitrobenzoylchloride (2.13 g, 1.07 mmol, 1.03 eq.) was added in portions into the reaction mixture which was further equilibrated for 30 minutes. The reaction mixture was then partitioned between dichloromethane and saturated sodium carbonate solution. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with water, brine, dried over

Na₂SO₄, filtered and concentrated to afford the desired product (4.58 g, 98%). The desired compound was used in the next step without further purification.



[0092] Into a solution N-[4-(4-Ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-4-methyl-3-nitro-benzamide (4.5 g, 1.00 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (50 ml) was added Raney Nickel (0.45 g, 10wt%). The suspension was stirred under hydrogen atmosphere (1 atm) for 24 hours. At the end of reaction as indicated by HPLC, the reaction mass was filtered over celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield the desired product (4.1 g, 97%) ¹H NMR 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.37 (m, 10H) 2.11 (s, 3H), 1.05 (t, 3H).

3-[1-(6-Cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-N-[4-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-4-methyl-benzamide



[0093] A mixture of [6-(2-chloro-imidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-cyclopropylamine (2.24 g, 9.53 mmol), xxxx (2.00 g, 4.76 mmol) and MeSO₃H (930 μL, 14.3 mol) in 1,3-dimethyl-imidazolidin-2-one (4 mL) was heated at 90 °C in a sealed tube. After overnight, the reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with CHCl₃ and washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution. The organic layer was dried over Na₂SO₄

48
49

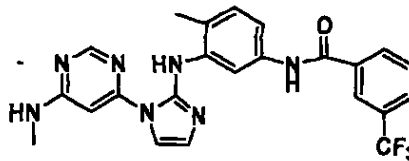
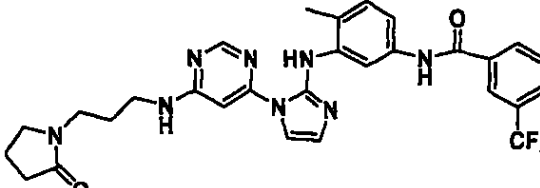
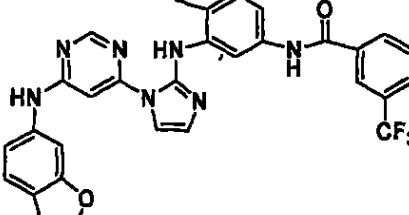
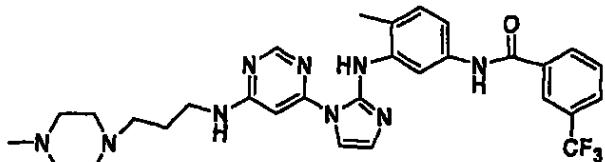
and concentrated. The residue was dissolved in CHCl₃ and purified by column chromatography (EtOAc/Hex/MeOH = 9/3/1) to give the product as a white powder which was recrystallized from CHCl₃/MeOH to afford the title compound (1.15 g, 39 % yield). ¹H NMR 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 11.29 (bs, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.50 (bs, 1H), 8.23 (bs, 1H), 8.08 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 7.69 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.71 – 7.69 (bs, 1H), 7.46 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.36 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 6.91 (s, 1H), 6.75 (bs, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.65 (br, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.43 – 2.33 (m, 10H), 0.98 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz), 0.82 (bs, 2H), 0.53 (bs, 2H); MS *m/z* 620.3 (M + 1).

[0094] By repeating the procedures described in the above examples, using appropriate starting materials, the following compounds of Formula I, as identified in Table 1, are obtained.

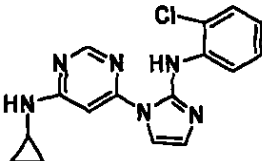
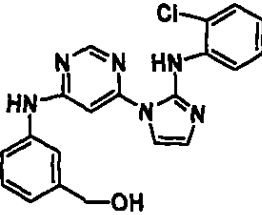
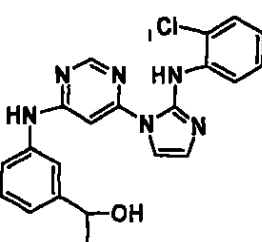
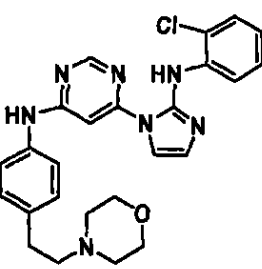
Table 1

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (<i>m/z</i>)
3		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.09 (bs, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.94 (bs, 1H), 8.58 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (bs, 0.5H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (bs, 0.5H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.08–3.92 (m, 2H), 3.84–3.64 (m, 4H), 3.60–3.48 (m, 2H), 3.40–3.28 (m, 2H), 3.24–3.08 (m, 2H), 2.31 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 567.4 (M + 1)
4		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.33 (bs, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.80 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (bs, 1H), 6.88 (bs, 1H), 2.30 (s, 3H), 0.84 (bs, 2H), 0.55 (bs, 2H); MS <i>m/z</i> 494.4 (M + 1)

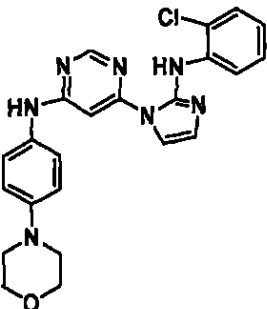
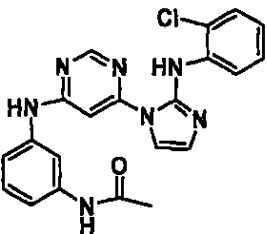
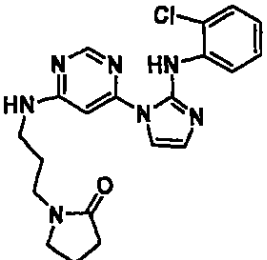
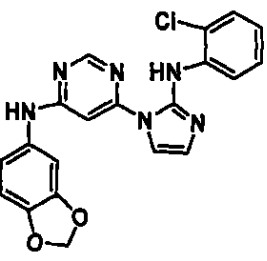
44
50

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
5		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- d ₆) 11.42(bs, 0.5H), 11.14(bs, 0.5H), 10.56(s, 1H), 8.54(bs, 0.5H), 8.43(bs, 0.5H), 8.30(s, 1H), 8.27(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.98(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.96-7.84(m, 1H), 7.79(t, J = 7.2Hz, 1H), 7.72-7.60(m, 1H), 7.58(d, J = 7.2Hz, 1H), 7.33(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 6.69(s, 1H), 2.89(d, J = 16.4Hz, 3H), 2.29(s, 3H), MS 468.4 m/z (M + 1).
6		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- d ₆) 11.40(bs, 0.5H), 11.12(bs, 0.5H), 10.56(s, 1H), 8.52(bs, 0.5H), 8.43(bs, 0.5H), 8.30(s, 1H), 8.27(d, J = 8.2Hz, 1H), 8.21(bs, 1H), 7.98(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.90(bs, 1H), 7.80(t, J = 8.2Hz, 1H), 7.64(bs, 1H), 7.59(d, J = 7.2Hz, 1H), 7.33(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.20-7.08(m, 1H), 6.80-6.68(m, 1H), 3.44-3.32(m, 4H), 3.30-3.22(m, 2H), 2.29(s, 3H), 2.22(t, J = 7.2Hz, 2H), 1.98-1.88(m, 2H), 1.78-1.70(m, 2H), MS m/z 579.4 (M + 1).
7		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- d ₆) 11.03(s, 1H), 10.56(s, 1H), 9.93(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.27(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.98(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.79(t, J = 8.2Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.58(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.33(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.13(s, 1H), 6.97(d, J = 8.2Hz, 1H), 6.93(d, J = 8.2Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 6.03(s, 2H), 2.30(s, 3H); MS m/z 574.4 (M + 1).
8		MS m/z 394.5 (M + 1).

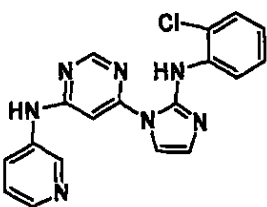
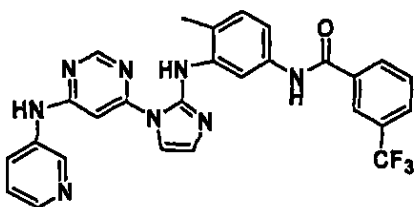
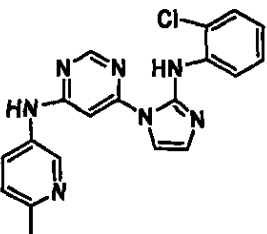
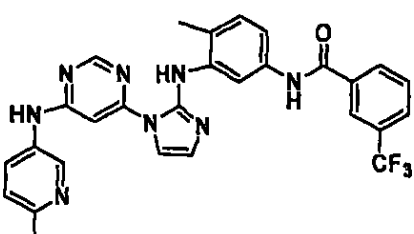
60
51

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
9		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) 8.11.81 (bs, 1H), 8.60-8.44 (m, 1H), 8.19 (bs, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.80 (bs, 1H), 0.83 (bs, 2H), 0.53 (bs, 2H), MS m/z 327.10 (M + 1)
10		MS m/z 393.12 (M + 1)
11		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) 8.11.58 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.53 (bs, 1H), 7.60-7.48 (m, 4H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.72 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 3H), MS m/z 407.13 (M + 1)
12		MS m/z 475.19 (M + 1)

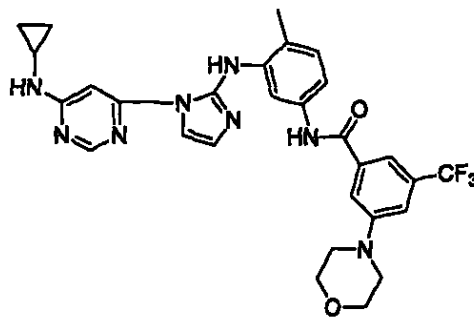
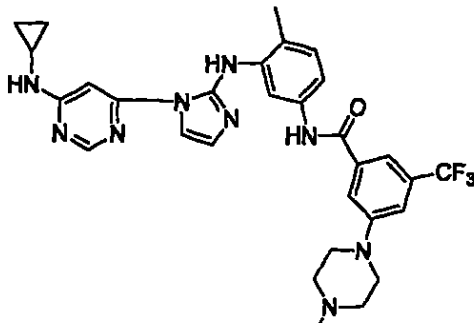
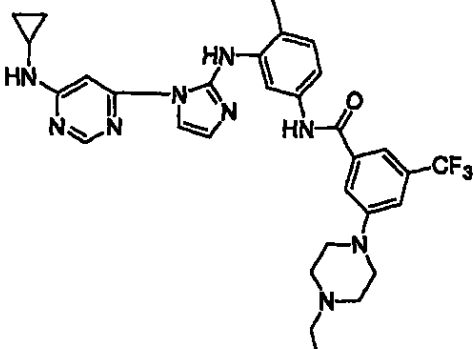
51
52

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
13		MS m/z 447.26 (M + 1)
14		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) 8.11.57 (s, 1H), 10.02 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.28 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.06- 7.00 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), MS m/z 420.13 (M + 1)
15		MS m/z 412.16 (M + 1).
16		MS m/z 407.05 (M + 1).

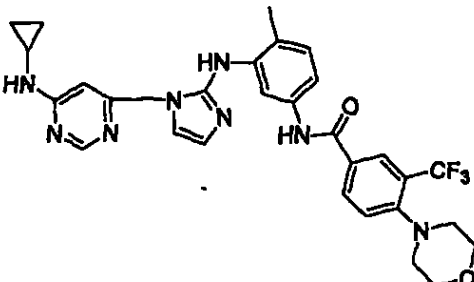
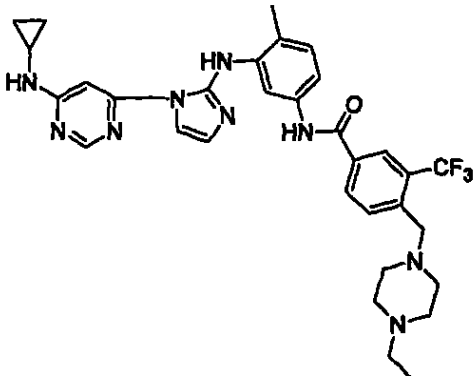
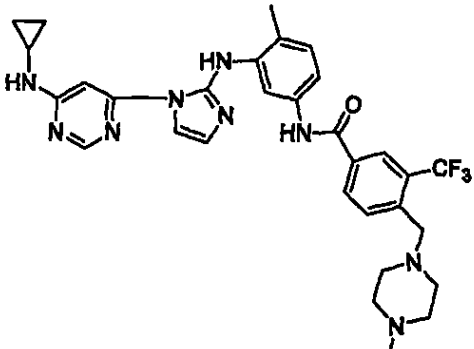
5t
53

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
17		MS m/z 364 10 (M + 1)
18		MS m/z 531 10 (M + 1)
19		MS m/z 378 10 (M + 1)
20		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) 6.10 9.99 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33-8.25 (m, 3H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), MS m/z 545.20 (M + 1)

83
54

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
21		MS m/z 578.20 (M + 1).
22		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- d ₆) 8.11 (bs, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.91 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.40 (bs, 1H), 8.22 (bs, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.84 (bs, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.60-3.44 (m, 2H), 3.24-3.04 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 0.84 (s, 2H), 0.54 (s, 2H), MS m/z 591.30 (M + 1)
23		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- d ₆) 8.11.29 (bs, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.73 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.23 (bs, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.84 (bs, 1H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.27 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 0.84 (s, 2H), 0.54 (s, 2H), MS m/z 605.30 (M + 1).

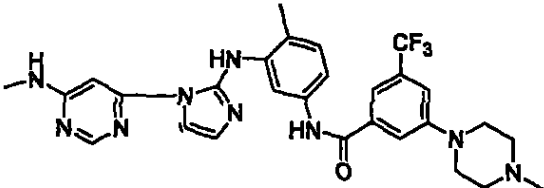
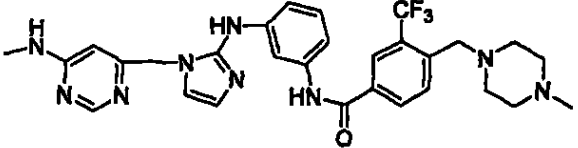
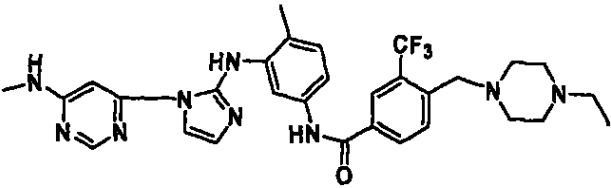
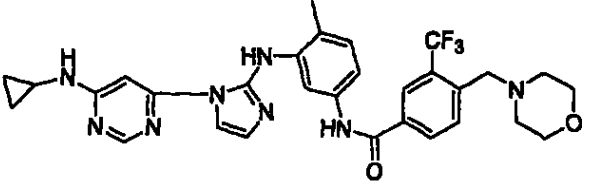
54
55

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (<i>m/z</i>)
24		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.32 (bs, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.36-8.12 (m, 4H), 7.98 (bs, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (bs, 1H), 6.89 (bs, 1H), 3.76-3.70 (m, 4H), 2.98-2.94 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 0.84 (s, 2H), 0.55 (s, 2H), MS <i>m/z</i> 578.30 (M + 1).
25		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.30 (bs, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.46 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.40-8.16 (m, 4H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (bs, 1H), 6.85 (bs, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.22 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.84 (s, 2H), 0.54 (s, 2H), MS <i>m/z</i> 619.30 (M + 1).
26		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.31 (bs, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.67 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.40-8.20 (m, 4H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.86 (bs, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 0.84 (s, 2H), 0.54 (s, 2H), MS <i>m/z</i> 603.30 (M + 1).

55
56

Compound Number	Structure	Physical Data, ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
27		¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) (Free base) 8.11 (d, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56-8.44 (m, 3H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (bs, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.41 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.74 (bs, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 0.82 (s, 2H), 0.53 (s, 2H); MS m/z 574.30 (M + 1).
29		MS m/z 547.20 (M + 1)
30		¹ H NMR 600 MHz (DMSO-d ₆) 8.11 (d, 0.5H), 11.13 (bs, 0.5H), 10.47 (s, 1H), 8.54 (s, 0.5H), 8.43 (s, 0.5H), 8.25 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22-8.12 (m, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (bs, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.74 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.96 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.89 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H); MS m/z 552.30 (M + 1).
31		¹ H NMR 600 MHz (DMSO-d ₆) 8.11.39 (bs, 0.5H), 11.13 (bs, 0.5H), 10.46 (s, 1H), 8.54 (bs, 0.5H), 8.43 (s, 0.5H), 8.34 (bs, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (bs, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 4H), 2.96-2.84 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.27 (t, J = 8.2 Hz, 3H); MS m/z 579.30 (M + 1).

56
57

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (m/z)
32		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11.39 (bs, 0.5H), 11.13 (bs, 0.5H), 10.45 (s, 1H), 8.53 (bs, 0.5H), 8.43 (s, 0.5H), 8.33 (bs, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (bs, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 4H), 2.96-2.84 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), MS m/z 565.30 (M + 1).
33		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11.40 (bs, 0.5H), 11.14 (bs, 0.5H), 10.56 (s, 1H), 9.78 (bs, 1H), 8.54 (s, 0.5H), 8.43 (bs, 0.5H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (bs, 0.5H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (bs, 0.5H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.42 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.07 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.43 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), MS m/z 579.30 (M + 1).
34		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11.41 (bs, 0.5H), 11.14 (bs, 0.5H), 10.56 (s, 1H), 9.55 (bs, 1H), 8.54 (bs, 0.5H), 8.43 (bs, 0.5H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (bs, 0.5H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (bs, 0.5H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.48 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 3.16 (g, J = 7.2 Hz, 2H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 4H), 2.44 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), MS m/z 593.30 (M + 1).
35		MS m/z 593.30 (M + 1).

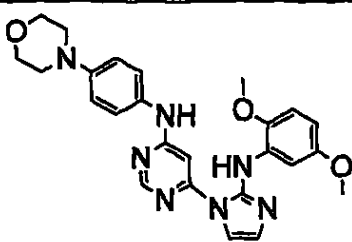
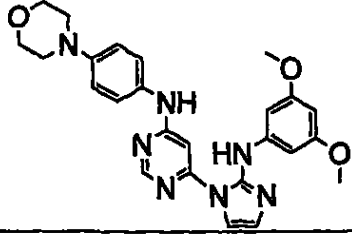
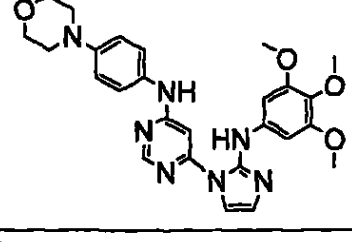
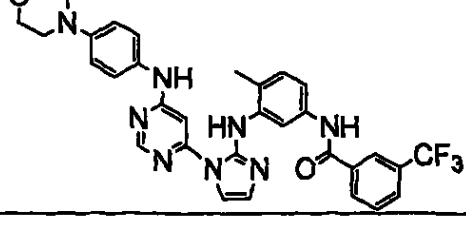
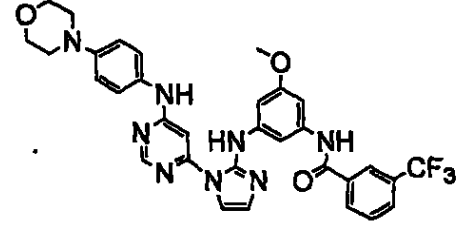
57
58

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (<i>m/z</i>)
36		MS <i>m/z</i> 567.30 (<i>M</i> + 1)
37		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 2H), 3.08-2.92 (m, 4H), 2.48-2.36 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.21 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), MS <i>m/z</i> 580.30 (<i>M</i> + 1)
38		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.26 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.12-3.10 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.46-2.34 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), MS <i>m/z</i> 566.30 (<i>M</i> + 1)
39		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50-8.40 (m, 4H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), MS <i>m/z</i> 534.20 (<i>M</i> + 1)
40		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18-8.10 (m, 2H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.96 (t, <i>J</i> = 4.1 Hz, 4H), 2.92 (t, <i>J</i> = 4.1 Hz, 4H), 2.28 (s, 3H), MS <i>m/z</i> 539.20 (<i>M</i> + 1)

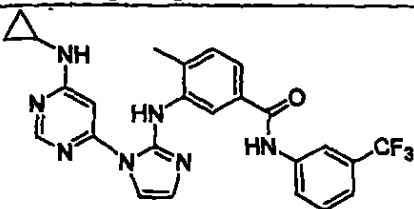
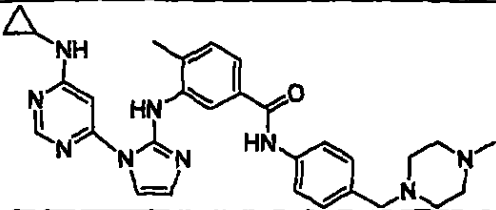
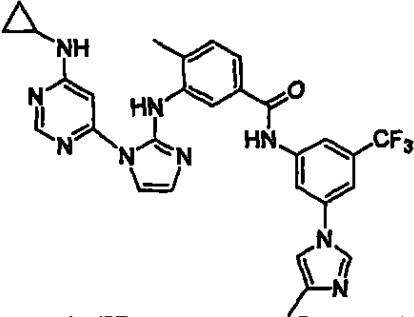
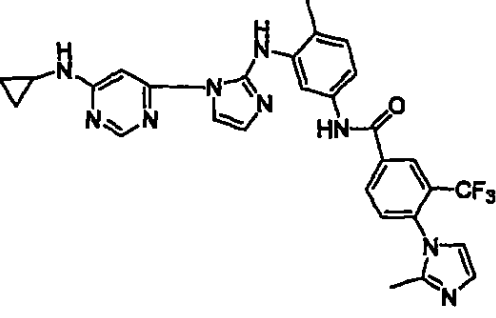
68
59

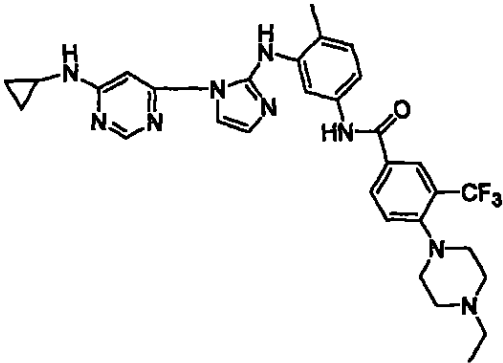
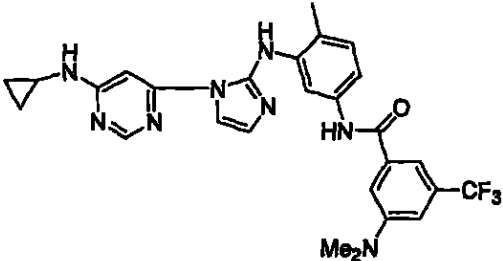
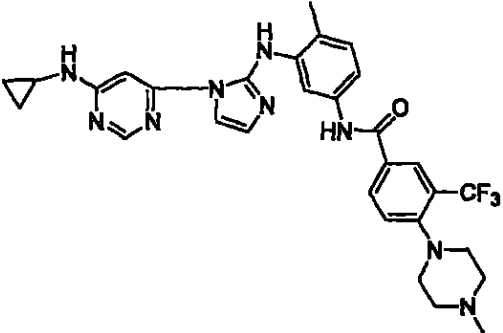
Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (<i>m/z</i>)
41		MS <i>m/z</i> 366.30 (<i>M</i> + 1).
42		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.64-3.48 (m, 2H), 3.24-3.04 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), MS <i>m/z</i> 352.30 (<i>M</i> + 1).
43		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40-8.24 (m, 3H), 8.03 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.82-3.68 (m, 4H), 3.20-2.80 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), MS <i>m/z</i> 353.30 (<i>M</i> + 1).
44		MS <i>m/z</i> 353.40 (<i>M</i> + 1).
45		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11 (bs, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.80 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (bs, 1H), 6.83 (bs, 1H), 3.79 (s, 3H), 0.82 (s, 2H), 0.53 (s, 2H); MS <i>m/z</i> 510.10 (<i>M</i> + 1).

50
60

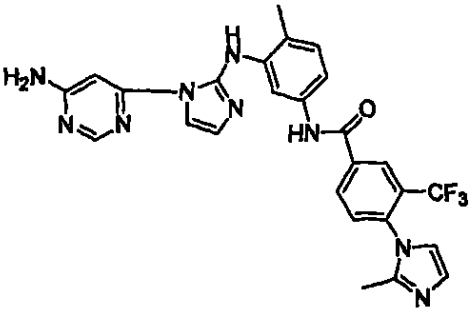
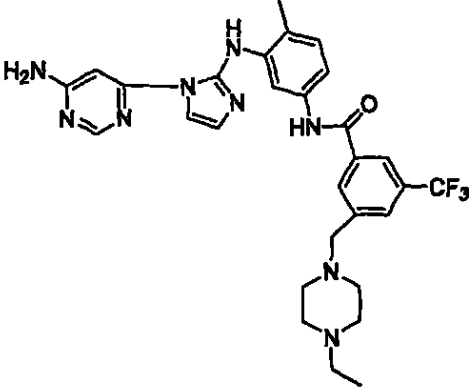
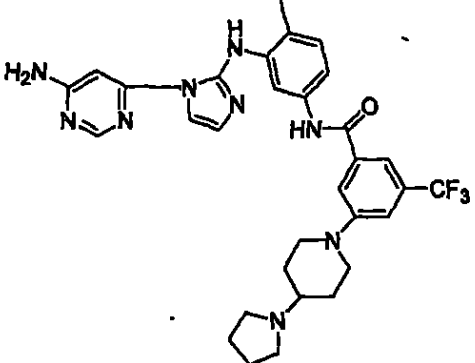
Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (<i>m/z</i>)
46		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.30(s, 1H), 9.81(s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.46(d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 7.02-6.96(m, 3H), 6.77(s, 1H), 6.61(dd, <i>J</i> = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.78-3.73(m, 4H), 3.72(s, 3H), 3.13-3.07(m, 4H); MS <i>m/z</i> 474.30 (<i>M</i> + 1)
47		MS <i>m/z</i> 474.30 (<i>M</i> + 1).
48		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.86(s, 1H), 9.93(s, 1H), 8.61(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.46(d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.21(d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.88(s, 1H), 6.86(s, 2H), 3.79(s, 6H), 3.78-3.73(m, 4H), 3.67(s, 3H), 3.13-3.07(m, 4H); MS <i>m/z</i> 504.30 (<i>M</i> + 1)
49		MS <i>m/z</i> 615.30 (<i>M</i> + 1)
50		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.86(s, 1H), 10.55(s, 1H), 9.88(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.26(d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.99(d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.80(t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.50-7.40(m, 2H), 7.23(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.02-6.94(m, 3H), 6.86(s, 1H), 3.79(s, 3H), 3.78-3.71(m, 4H), 3.12-3.05(m, 4H); MS <i>m/z</i> 631.30 (<i>M</i> + 1)

60
61

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (<i>m/z</i>)
51		MS <i>m/z</i> 494.30 (<i>M</i> + 1)
52		MS <i>m/z</i> 538.30 (<i>M</i> + 1).
53		MS <i>m/z</i> 574.30 (<i>M</i> + 1)
54		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.31 (bs, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (bs, 1H), 8.24 (bs, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (bs, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.86 (bs, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 0.85 (bs, 2H), 0.55 (bs, 2H); MS <i>m/z</i> 573.22 (<i>M</i> + 1)

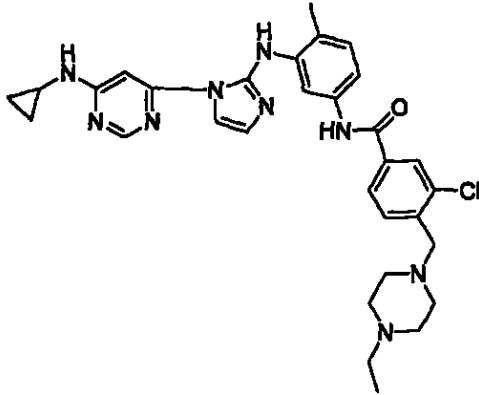
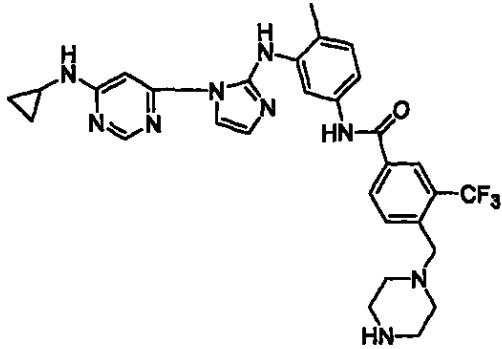
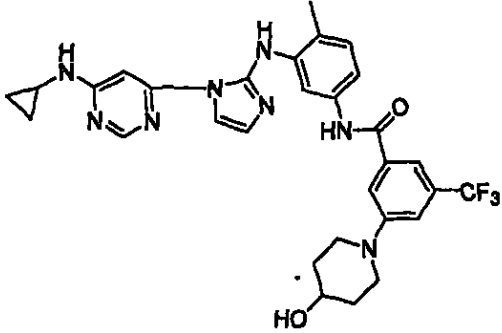
Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
55		MS m/z 605.28(M + 1).
56		MS m/z 536.23(M + 1)
57		MS m/z 591.27(M + 1).

62
63

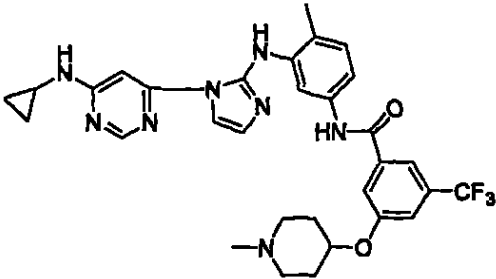
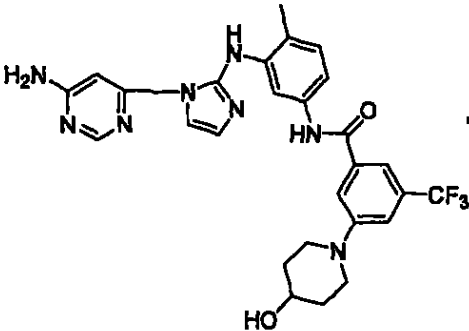
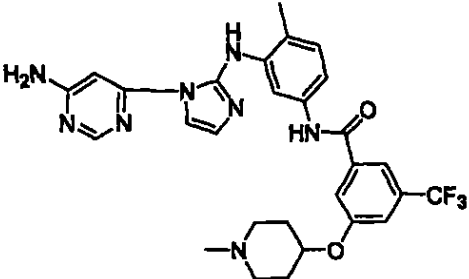
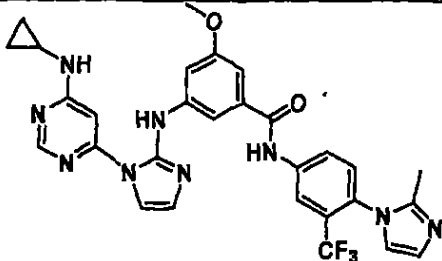
Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (<i>m/z</i>)
58		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11.19 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), MS <i>m/z</i> 533.19 (M + 1).
59		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11.19 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.13 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.08- 3.96 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), MS <i>m/z</i> 579.27 (M + 1)
60		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11.18 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 0.5H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (s, 0.5H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.16- 3.06 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), MS <i>m/z</i> 605.28 (M + 1)

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (<i>m/z</i>)
61		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11 19 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.16- 3.10 (m, 4H), 2.66-2.60 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), MS <i>m/z</i> 551.24 (M + 1)
62		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11 31 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.49 (bs, 1H), 8.34 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.86 (bs, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.52-3.44 (m, 4H), 3.14 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.08-2.96 (m, 4H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.83 (bs, 2H), 0.55 (bs, 2H), MS <i>m/z</i> 619.30 (M + 1)
63		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11 30 (bs, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.86 (bs, 1H), 4.06 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 3.40-3.28 (m, 2H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.88 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 0.84 (bs, 2H), 0.54 (bs, 2H), MS <i>m/z</i> 645.32 (M + 1)

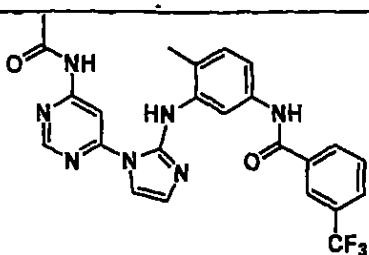
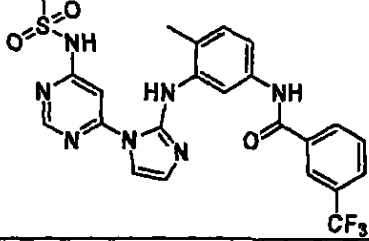
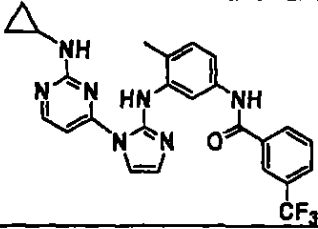
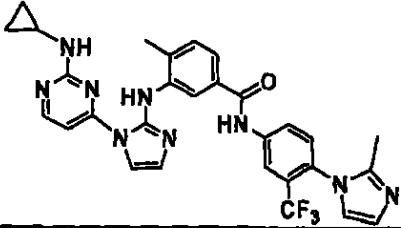
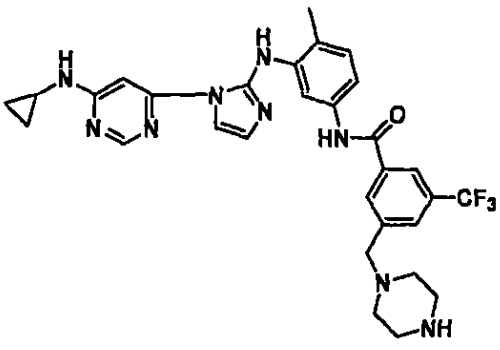
6A
6S

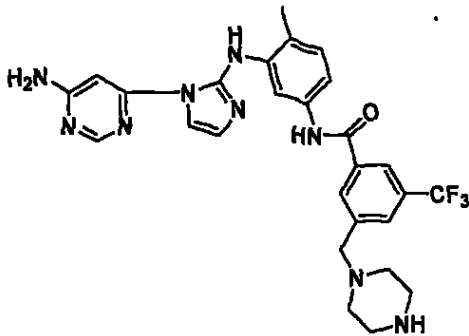
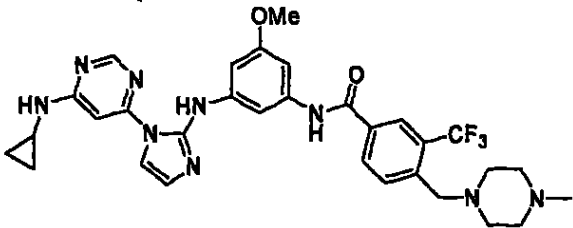
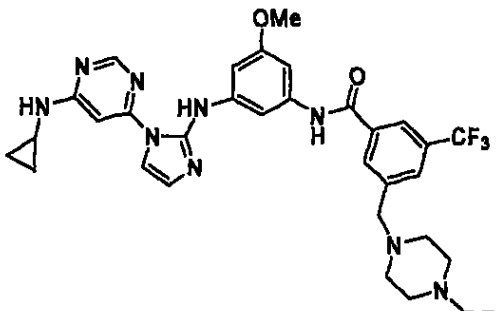
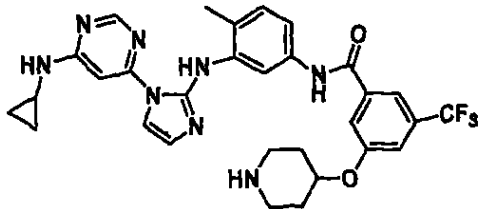
Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (<i>m/z</i>)
64		MS <i>m/z</i> 585.27 (<i>M</i> + 1)
65		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 6.11.30 (bs, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.86 (bs, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.16-3.10 (m, 4H), 2.66-2.60 (m, 4H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 0.85 (bs, 2H), 0.54 (bs, 2H), MS <i>m/z</i> 591.27 (<i>M</i> + 1)
66		MS <i>m/z</i> 592.25 (<i>M</i> + 1).

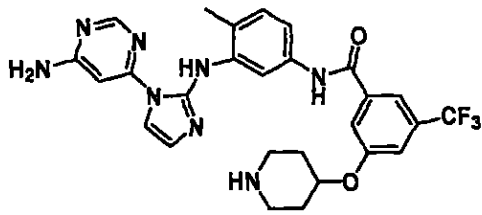
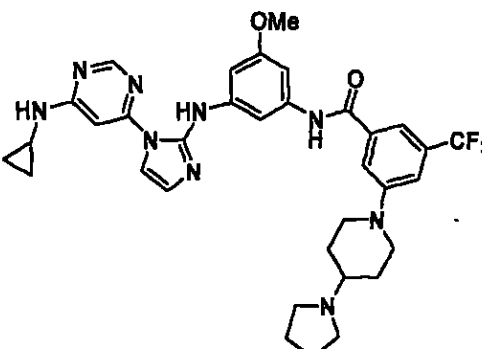
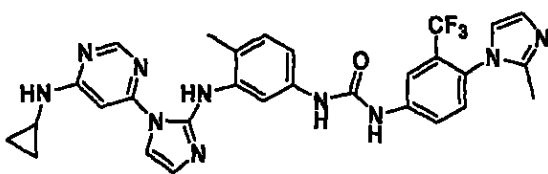
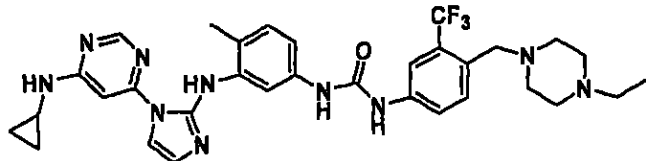
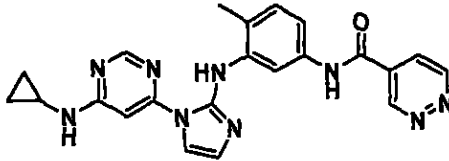
65
66

Compound Number	Structure	Physical Data, ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) and/or MS (m/z)
67		MS m/z 606 27 (M + 1).
68		MS m/z 552 22 (M + 1)
69		MS m/z 566 24(M + 1)
70		MS m/z 590 22(M + 1).

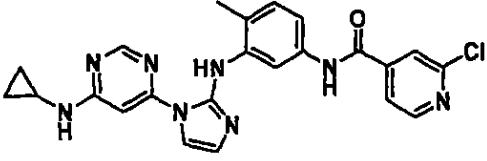
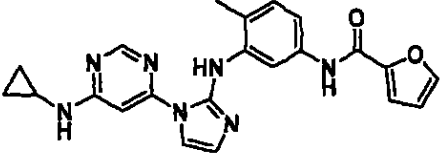
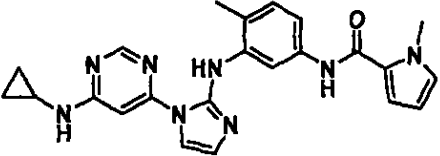
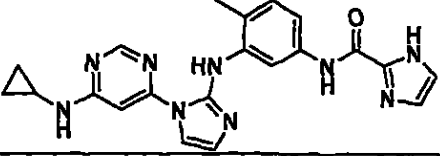
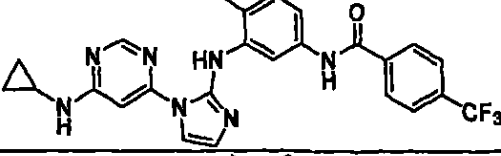
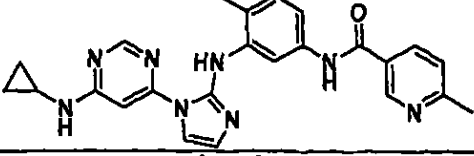
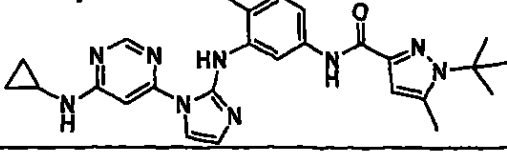
66
67

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
71		MS m/z 496.16 (M + 1)
72		MS m/z 532.13 (M + 1)
73		MS m/z 494.18 (M + 1).
74		MS m/z 574.22 (M + 1)
75		MS m/z 592.27 (M + 1)

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
76		MS m/z 552.24 (M + 1).
77		MS m/z 622.28 (M + 1)
78		MS m/z 636.29 (M + 1)
79		MS m/z 593.25 (M + 1).

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
80		MS m/z 553.22 (M + 1).
81		MS m/z 662.30 (M + 1)
82		MS m/z 589.23 (M + 1).
83		MS m/z 635.31 (M + 1).
84		MS m/z 428.5 (M + 1)

69
70

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
85		MS m/z 461.2 (M + 1)
86		MS m/z 416.4 (M + 1).
87		MS m/z 429.5 (M + 1).
88		MS m/z 416.5 (M + 1).
89		MS m/z 494.5 (M + 1).
90		MS m/z 441.5 (M + 1).
91		MS m/z 486.6 (M + 1)

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
92		MS m/z 693.8 (M + 1)
93		MS m/z 647.7 (M + 1)
94		MS m/z 647.7 (M + 1)
95		MS m/z 680.8 (M + 1).
96		MS m/z 428.5 (M + 1)
97		MS m/z 442.3 (M + 1)
98		MS m/z 478.5 (M + 1).

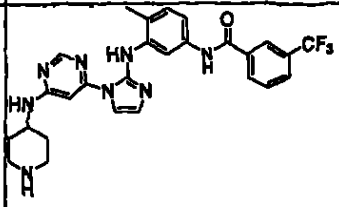
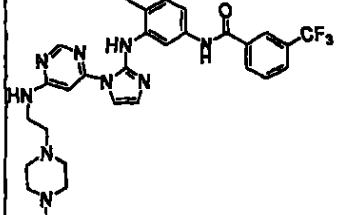
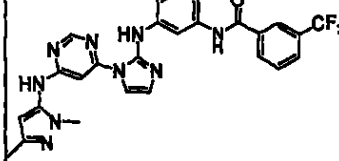
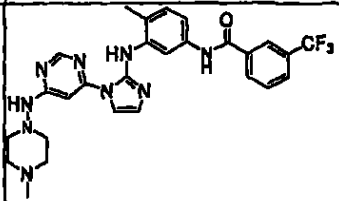
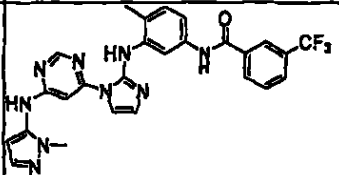
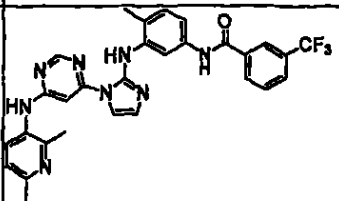
71
72

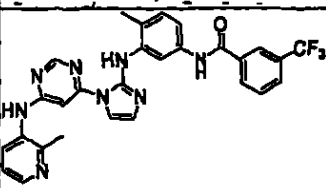
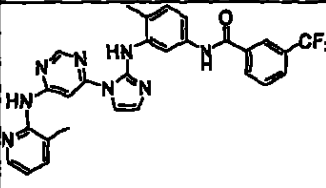
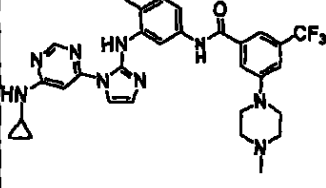
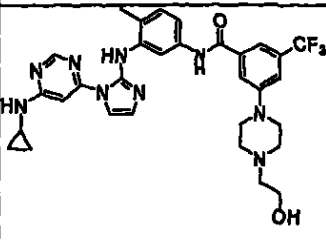
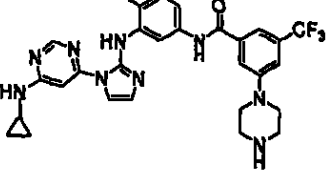
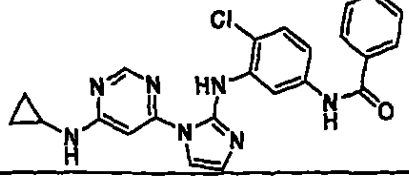
Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
99		MS m/z 585.7 (M + 1)
100		MS m/z 486.6 (M + 1)
101		MS m/z 562.7 (M + 1)
102		MS m/z 592.6 (M + 1)
103		MS m/z 593.6 (M + 1)
104		MS m/z 486.6 (M + 1)
105		MS m/z 486.6 (M + 1)

72
73

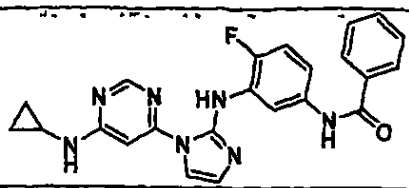
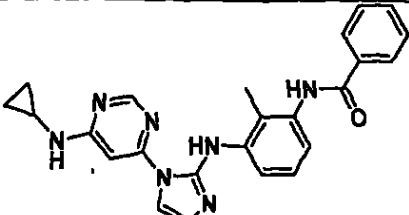
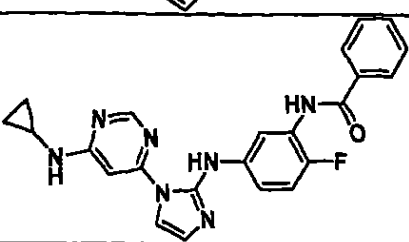
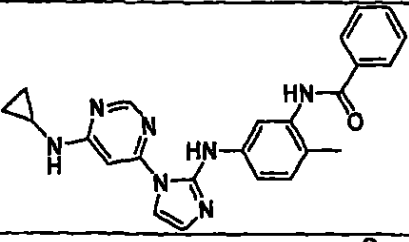
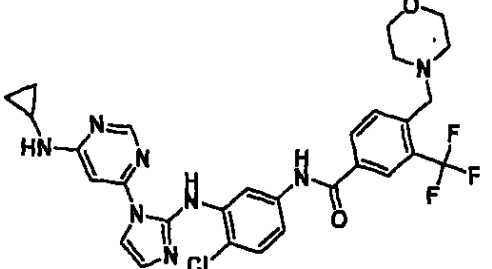
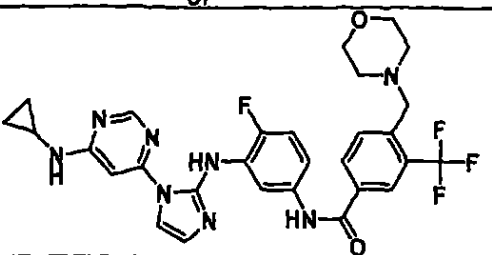
Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
106		MS m/z 543.7 (M + 1)
107		MS m/z 557.7 (M + 1)
108		MS m/z 488.6 (M + 1)
109		MS m/z 559.7 (M + 1)
110		MS m/z 561.7 (M + 1)
111		MS m/z 559.7 (M + 1).
112		MS m/z 551.2 (M + 1).

73
74

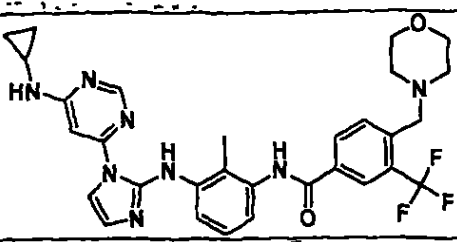
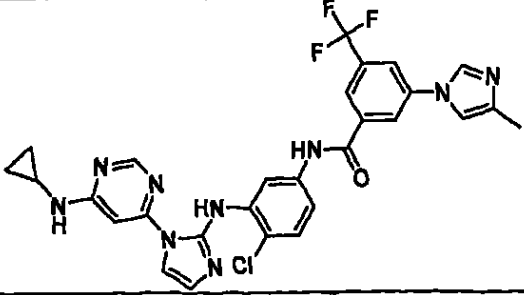
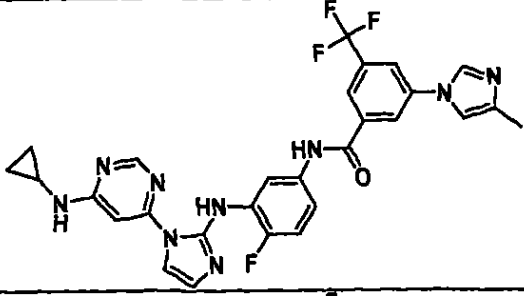
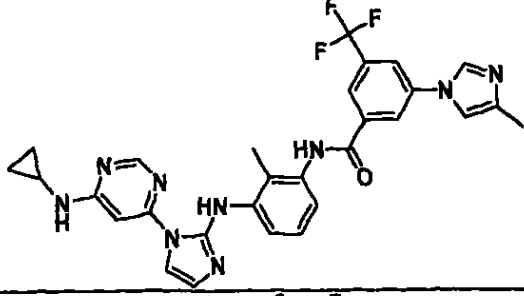
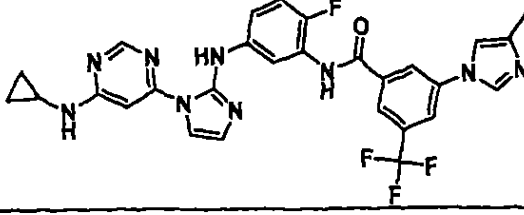
Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
113		MS m/z 537.2 (M + 1).
114		MS m/z 580.3 (M + 1).
115		MS m/z 548.2 (M + 1)
116		MS m/z 552.2 (M + 1)
117		MS m/z 534.2 (M + 1)
118		MS m/z 559.2 (M + 1).

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
119		MS m/z 545.2 (M + 1)
120		MS m/z 545.2 (M + 1)
121		¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) 11.17 (br, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (br, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.36 (br, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (br, 1H), 3.33 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 0.82 (m, 2H), 0.53 (m, 2H); MS m/z 592.3 (M + 1)
122		¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) 11.14 (br, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (br, 1H), 7.74 (br, 2H), 7.65 (b, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.48 (br, 1H), 3.56 (br, 1H), 3.34 (m, 6H), 2.60, 2.50 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 0.83 (m, 2H), 0.53 (m, 2H); MS m/z 622.3 (M + 1)
123		MS m/z 578.3 (M + 1)
124		MS m/z 446.2 (M + 1)

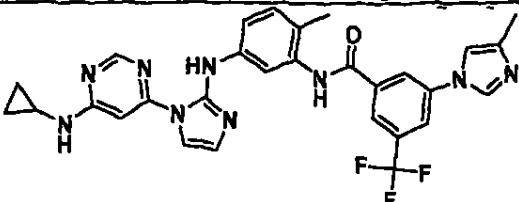
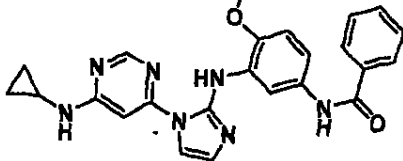
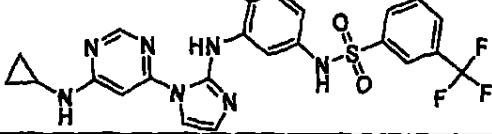
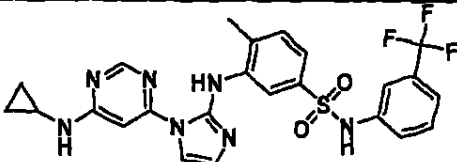
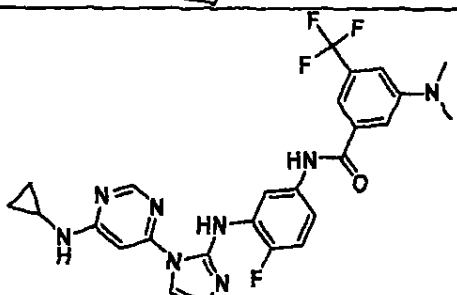
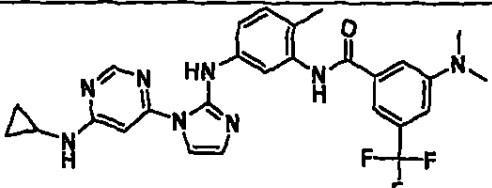
25
26

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
125		MS m/z 430.2 (M + 1)
126		MS m/z 426.2 (M + 1)
127		MS m/z 430.2 (M + 1)
128		MS m/z 426.2 (M + 1)
129		MS m/z 613.3 (M + 1)
130		MS m/z 597.3 (M + 1)

26
77

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
131		MS m/z 593.3 (M + 1)
132		MS m/z 594.3 (M + 1)
133		MS m/z 578.3 (M + 1)
134		MS m/z 574.3 (M + 1)
135		MS m/z 577.3 (M + 1)

77
78

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
136		MS m/z 574.3 (M + 1)
137		MS m/z 442.3 (M + 1)
138		MS m/z 530.3 (M + 1)
139		MS m/z 530.3 (M + 1)
140		MS m/z 541.3 (M + 1)
141		MS m/z 537.3 (M + 1)

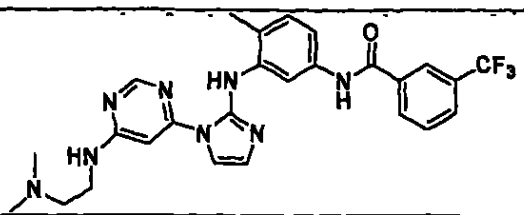
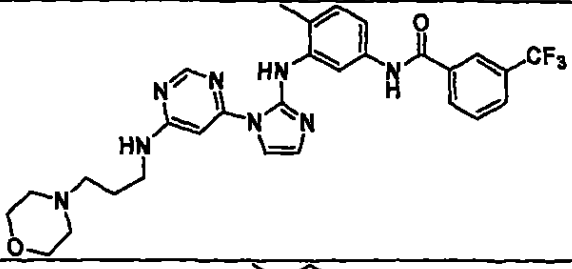
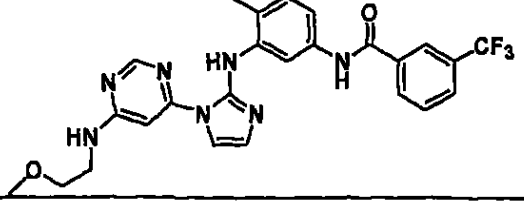
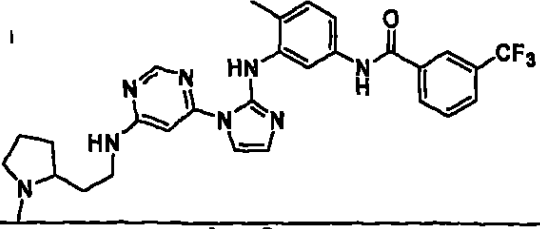
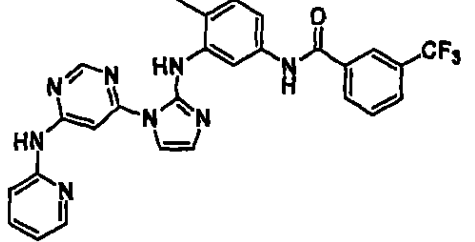
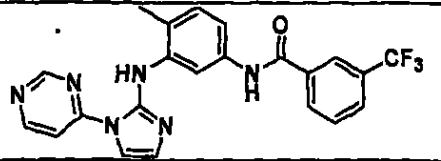
28
74

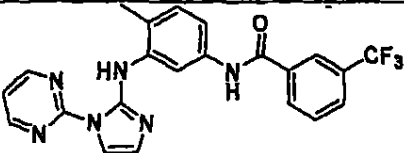
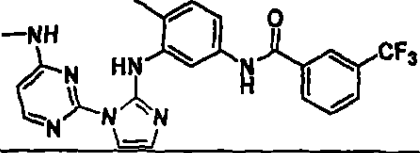
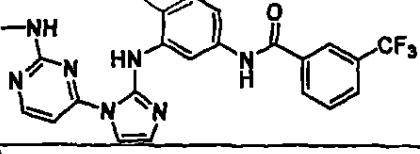
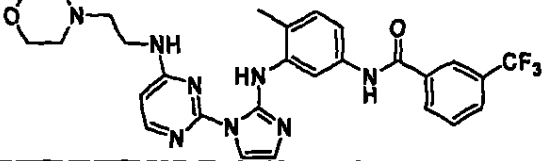
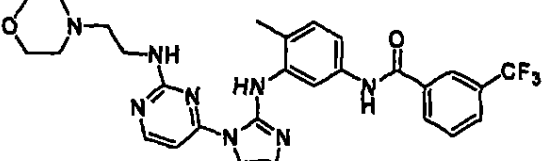
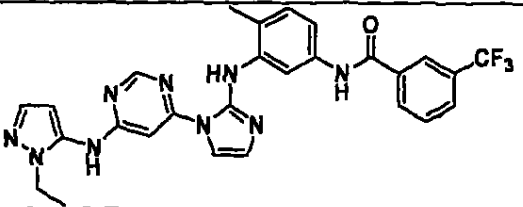
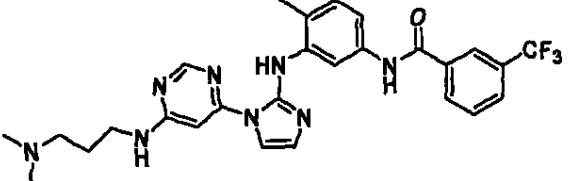
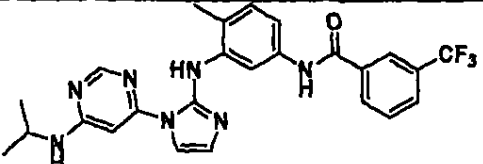
Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
142		MS m/z 557.3 (M + 1)
143		MS m/z 611.3 (M + 1)
144		MS m/z 657.3 (M + 1)
145		MS m/z 643.3 (M + 1)
146		MS m/z 565.3 (M + 1)
147		MS m/z 643.3 (M + 1)

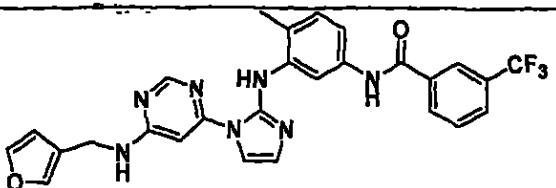
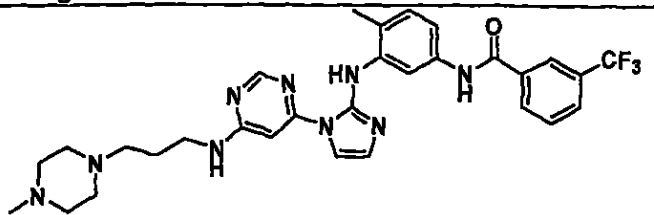
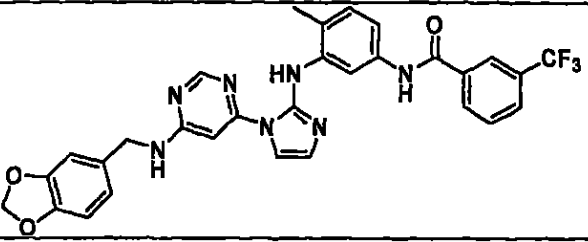
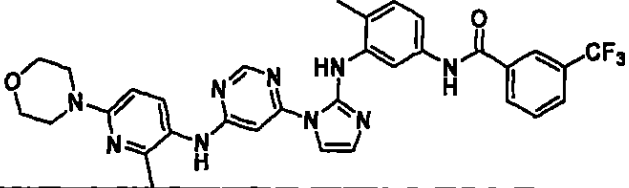
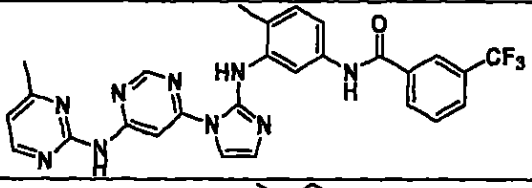
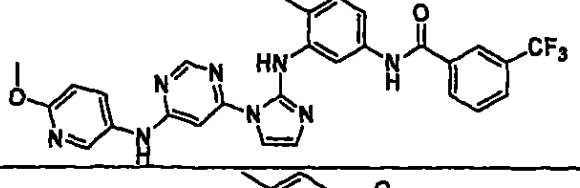
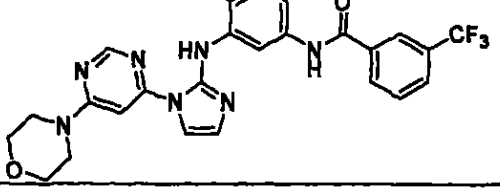
27
80

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
148		MS m/z 545.3 (M + 1)
149		MS m/z 559.3 (M + 1)
150		MS m/z 574.3 (M + 1)
151		MS m/z 545.3 (M + 1)
152		MS m/z 556.3 (M + 1)
153		MS m/z 528.3 (M + 1)
154		MS m/z 601.3 (M + 1)
155		MS m/z 559.3 (M + 1)

81

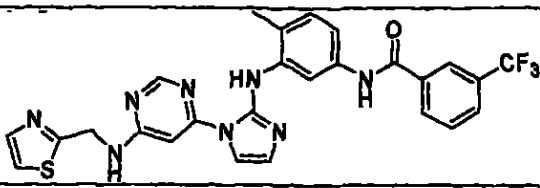
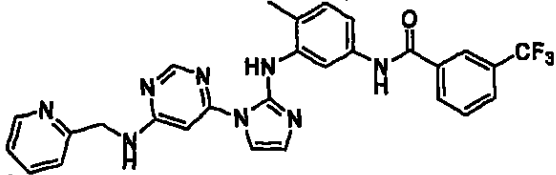
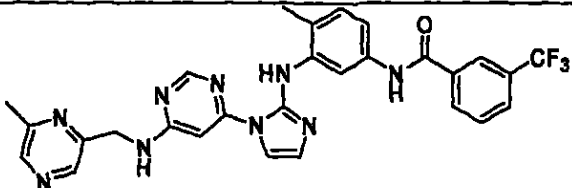
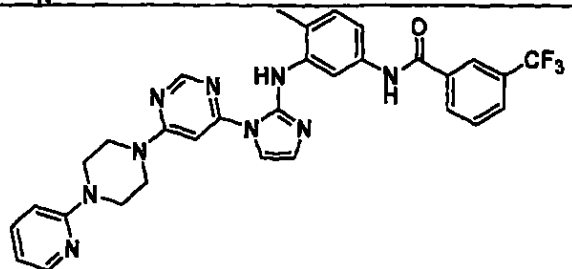
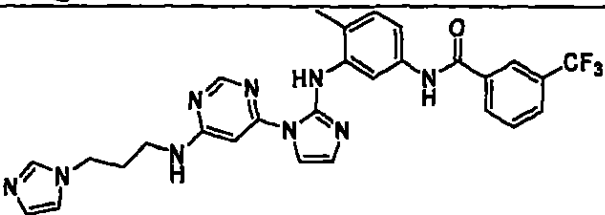
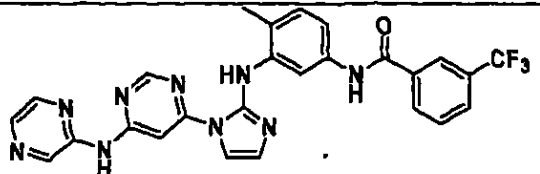
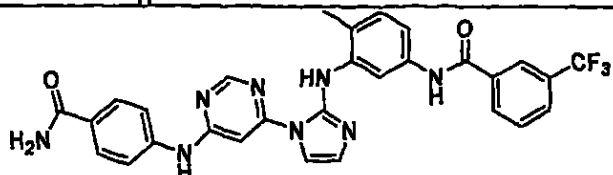
Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
156		MS m/z 525.3 (M + 1)
157		MS m/z 581.3 (M + 1)
158		MS m/z 512.3 (M + 1)
159		MS m/z 565.3 (M + 1)
160		MS m/z 531.3 (M + 1)
161		MS m/z 439.3 (M + 1)

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
162		MS m/z 439.3 (M + 1)
163		MS m/z 468.3 (M + 1)
164		MS m/z 468.3 (M + 1)
165		MS m/z 567.3 (M + 1)
166		MS m/z 567.3 (M + 1)
167		MS m/z 548.3 (M + 1)
168		MS m/z 539.3 (M + 1)
169		MS m/z 496.3 (M + 1)

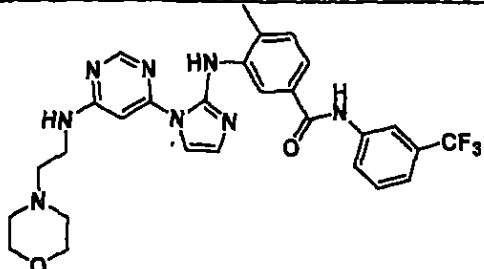
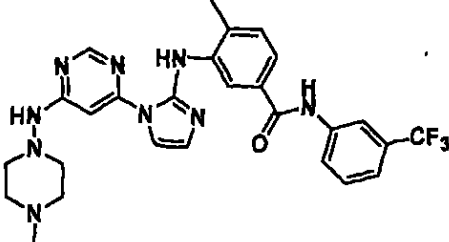
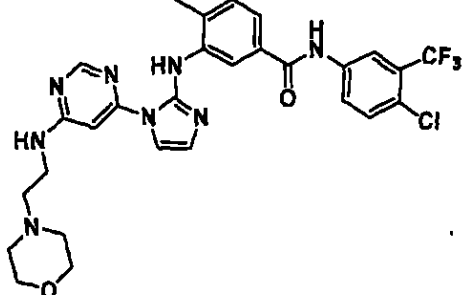
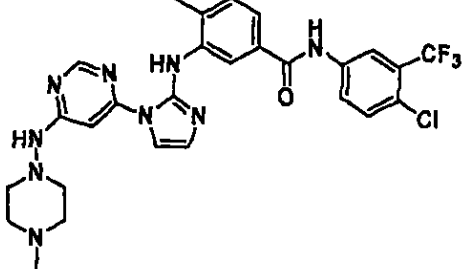
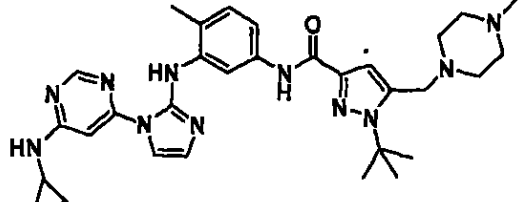
Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
170		MS m/z 534.3 (M + 1)
171		MS m/z 594.3 (M + 1)
172		MS m/z 588.3 (M + 1)
173		MS m/z 630.3 (M + 1)
174		MS m/z 546.3 (M + 1)
175		MS m/z 561.3 (M + 1)
176		MS m/z 524.3 (M + 1)

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (<i>m/z</i>)
177		MS <i>m/z</i> 551.3 (M + 1)
178		MS <i>m/z</i> 548.3 (M + 1)
179		MS <i>m/z</i> 644.3 (M + 1)
180		MS <i>m/z</i> 545.3 (M + 1)
181		MS <i>m/z</i> 545.3 (M + 1)
182		MS <i>m/z</i> 607.3 (M + 1)

84
85

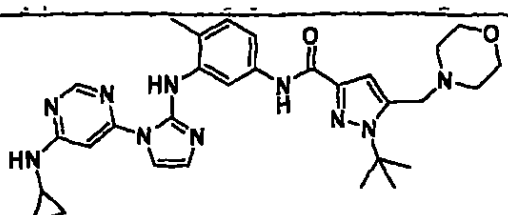
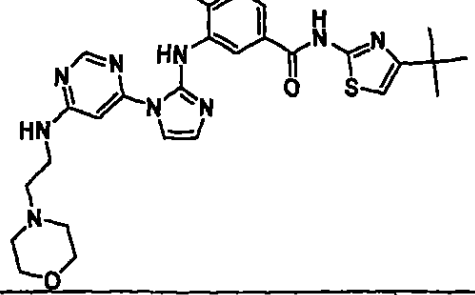
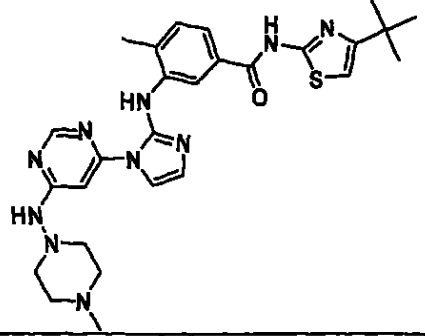
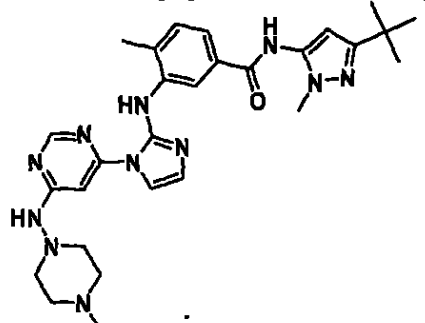
Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
183		MS m/z 551.3 (M + 1)
184		MS m/z 545.3 (M + 1)
185		MS m/z 560.3 (M + 1)
186		MS m/z 600.3 (M + 1)
187		MS m/z 562.3 (M + 1)
188		MS m/z 532.3 (M + 1)
189		MS m/z 573.3 (M + 1)

85
86

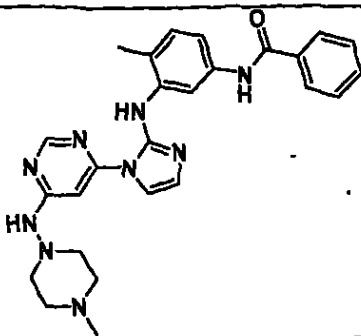
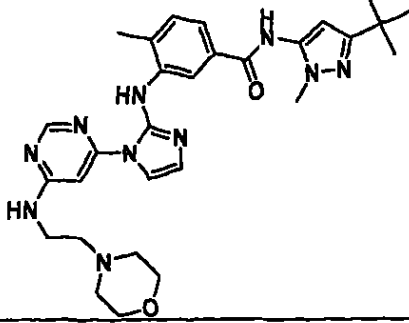
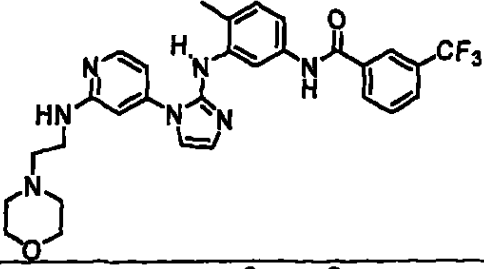
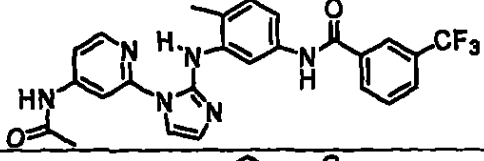
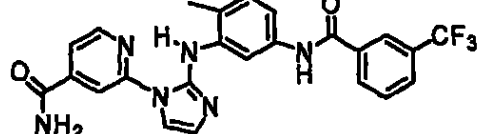
Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
190		MS m/z 367.2 (M + 1)
191		MS m/z 352.2 (M + 1)
192		MS m/z 601.2 (M + 1)
193		MS m/z 586.2 (M + 1)
194		MS m/z 584.4 (M + 1)

86

87

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
195		MS m/z 571.3 (M + 1)
196		MS m/z 562.3 (M + 1)
197		MS m/z 547.3 (M + 1)
198		MS m/z 544.3 (M + 1)

87
88

Compound Number	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d ₆) and/or MS (m/z)
199		MS m/z 484.3 (M + 1)
200		MS m/z 559.3 (M + 1)
201		MS m/z 566.2 (M + 1)
202		MS m/z 495.2 (M + 1)
203		MS m/z 481.2 (M + 1)

Assays

[0095] Compounds of the present invention are assayed to measure their capacity to selectively inhibit cell proliferation of 32D cells expressing BCR-Abl (32D-p210)

88
89

compared with parental 32D cells. Compounds selectively inhibiting the proliferation of these BCR-Abl transformed cells are tested for anti-proliferative activity on Ba/F3 cells expressing either wild type or the mutant forms of Bcr-abl. In addition, compounds are assayed to measure their capacity to inhibit FGFR3, b-RAF, Abl, BMX, BTK, CHK2, c-RAF, CSK, c-SRC, Fes, Flt3, IKK α , IKK β , JNK2 α 2, Lck, Met, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, p70S6K, PDGFR α , PKA, PKB α , PKD2, Rsk1, SAPK2 α , SAPK2 β , SAPK3, SGK, Tie2 and TrkB kinases.

Inhibition of cellular BCR-Abl dependent proliferation (High Throughput method)

[0096] The murine cell line used is the 32D hemopoietic progenitor cell line transformed with BCR-Abl cDNA (32D-p210). These cells are maintained in RPMI/10% fetal calf serum (RPMI/FCS) supplemented with penicillin 50 μ g/mL, streptomycin 50 μ g/mL and L-glutamine 200 mM. Untransformed 32D cells are similarly maintained with the addition of 15% of WEHI conditioned medium as a source of IL3.

[0097] 50 μ l of a 32D or 32D-p210 cells suspension are plated in Greiner 384 well microplates (black) at a density of 5000 cells per well. 50nl of test compound (1 mM in DMSO stock solution) is added to each well (STI571 is included as a positive control). The cells are incubated for 72 hours at 37 °C, 5% CO₂. 10 μ l of a 60% Alamar Blue solution (Tek diagnostics) is added to each well and the cells are incubated for an additional 24 hours. The fluorescence intensity (Excitation at 530 nm, Emission at 580 nm) is quantified using the Acquest™ system (Molecular Devices).

Inhibition of cellular BCR-Abl dependent proliferation

[0098] 32D-p210 cells are plated into 96 well TC plates at a density of 15,000 cells per well. 50 μ L of two fold serial dilutions of the test compound (C_{max} is 40 μ M) are added to each well (STI571 is included as a positive control). After incubating the cells for 48 hours at 37 °C, 5% CO₂, 15 μ L of MTT (Promega) is added to each well and the cells are incubated for an additional 5 hours. The optical density at 570nm is quantified spectrophotometrically and IC₅₀ values, the concentration of compound required for 50% inhibition, determined from a dose response curve.

89
90**Effect on cell cycle distribution**

[0099] 32D and 32D-p210 cells are plated into 6 well TC plates at 2.5×10^6 cells per well in 5 ml of medium and test compound at 1 or 10 μ M is added (STI571 is included as a control). The cells are then incubated for 24 or 48 hours at 37 °C, 5% CO₂. 2 ml of cell suspension is washed with PBS, fixed in 70% EtOH for 1 hour and treated with PBS/EDTA/RNase A for 30 minutes. Propidium iodide (Cf= 10 μ g/ml) is added and the fluorescence intensity is quantified by flow cytometry on the FACScalibur™ system (BD Biosciences). Test compounds of the present invention demonstrate an apoptotic effect on the 32D-p210 cells but do not induce apoptosis in the 32D parental cells.

Effect on Cellular BCR-Abl Autophosphorylation

[00100] BCR-Abl autophosphorylation is quantified with capture Elisa using a c-abl specific capture antibody and an antiphosphotyrosine antibody. 32D-p210 cells are plated in 96 well TC plates at 2×10^5 cells per well in 50 μ L of medium. 50 μ L of two fold serial dilutions of test compounds (C_{max} is 10 μ M) are added to each well (STI571 is included as a positive control). The cells are incubated for 90 minutes at 37 °C, 5% CO₂. The cells are then treated for 1 hour on ice with 150 μ L of lysis buffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl, 5 mM EDTA, 1 mM EGTA and 1% NP-40) containing protease and phosphatase inhibitors. 50 μ L of cell lysate is added to 96 well optiplates previously coated with anti-abl specific antibody and blocked. The plates are incubated for 4 hours at 4 °C. After washing with TBS-Tween 20 buffer, 50 μ L of alkaline-phosphatase conjugated anti-phosphotyrosine antibody is added and the plate is further incubated overnight at 4 °C. After washing with TBS-Tween 20 buffer, 90 μ L of a luminescent substrate are added and the luminescence is quantified using the Acquest™ system (Molecular Devices). Test compounds of the invention that inhibit the proliferation of the BCR-Abl expressing cells, inhibit the cellular BCR-Abl autophosphorylation in a dose-dependent manner.

Effect on proliferation of cells expressing mutant forms of Bcr-abl

[00101] Compounds of the invention are tested for their antiproliferative effect on Ba/F3 cells expressing either wild type or the mutant forms of BCR-Abl (G250E, E255V, T315I, F317L, M351T) that confers resistance or diminished sensitivity to STI571. The antiproliferative effect of these compounds on the mutant-BCR-Abl expressing cells and on

90
91

the non transformed cells were tested at 10, 3.3, 1.1 and 0.37 μM as described above (in media lacking IL3). The IC_{50} values of the compounds lacking toxicity on the untransformed cells were determined from the dose response curves obtained as describe above.

FGFR3 (Enzymatic Assay)

[00102] Kinase activity assay with purified FGFR3 (Upstate) is carried out in a final volume of 10 μL containing 0.25 $\mu\text{g/mL}$ of enzyme in kinase buffer (30 mM Tris-HCl pH7.5, 15 mM MgCl_2 , 4.5 mM MnCl_2 , 15 μM Na_3VO_4 and 50 $\mu\text{g/mL}$ BSA), and substrates (5 $\mu\text{g/mL}$ biotin-poly-EY(Glu, Tyr) (CIS-US, Inc.) and 3 μM ATP). Two solutions are made: the first solution of 5 μL contains the FGFR3 enzyme in kinase buffer was first dispensed into 384- format ProxiPlate® (Perkin-Elmer) followed by adding 50 nL of compounds dissolved in DMSO, then 5 μL of second solution contains the substrate (poly-EY) and ATP in kinase buffer was added to each wells. The reactions are incubated at room temperature for one hour, stopped by adding 10 μL of HTRF detection mixture, which contains 30 mM Tris-HCl pH7.5, 0.5 M KF, 50 mM ETDA, 0.2 mg/mL BSA, 15 $\mu\text{g/mL}$ streptavidin-XL665 (CIS-US, Inc.) and 150 ng/mL cryptate conjugated anti-phosphotyrosine antibody (CIS-US, Inc.). After one hour of room temperature incubation to allow for streptavidin-biotin interaction, time resolved florescent signals are read on Analyst GT (Molecular Devices Corp.). IC_{50} values are calculated by linear regression analysis of the percentage inhibition of each compound at 12 concentrations (1:3 dilution from 50 μM to 0.28 nM). In this assay, compounds of the invention have an IC_{50} in the range of 10 nM to 2 μM .

FGFR3 (Cellular Assay)

[00103] Compounds of the invention are tested for their ability to inhibit transformed Ba/F3-TEL-FGFR3 cells proliferation, which is depended on FGFR3 cellular kinase activity Ba/F3-TEL-FGFR3 are cultured up to 800,000 cells/mL in suspension, with RPMI 1640 supplemented with 10% fetal bovine serum as the culture medium. Cells are dispensed into 384-well format plate at 5000 cell/well in 50 μL culture medium. Compounds of the invention are dissolved and diluted in dimethylsulfoxide (DMSO). Twelve points 1:3 serial dilutions are made into DMSO to create concentrations gradient

21
92

ranging typically from 10 mM to 0.05 μ M. Cells are added with 50 nL of diluted compounds and incubated for 48 hours in cell culture incubator. AlamarBlue® (TREK Diagnostic Systems), which can be used to monitor the reducing environment created by proliferating cells, are added to cells at final concentration of 10%. After additional four hours of incubation in a 37 °C cell culture incubator, fluorescence signals from reduced AlamarBlue® (Excitation at 530 nm, Emission at 580 nm) are quantified on Analyst GT (Molecular Devices Corp.). IC₅₀ values are calculated by linear regression analysis of the percentage inhibition of each compound at 12 concentrations.

FLT3 and PDGFR β (Cellular Assay)

[00104] The effects of compounds of the invention on the cellular activity of FLT3 and PDGFR β are conducted using identical methods as described above for FGFR3 cellular activity, except that instead of using Ba/F3-TEL-FGFR3, Ba/F3-FLT3-ITD and Ba/F3-Tel-PDGFR β are used, respectively.

b-Raf – enzymatic assay

[00105] Compounds of the invention are tested for their ability to inhibit the activity of b-Raf. The assay is carried out in 384-well MaxiSorp plates (NUNC) with black walls and clear bottom. The substrate, I κ B α is diluted in DPBS (1:750) and 15 μ l is added to each well. The plates are incubated at 4°C overnight and washed 3 times with TBST (25 mM Tris, pH 8.0, 150 mM NaCl and 0.05% Tween-20) using the EMBLA plate washer. Plates are blocked by Superblock (15 μ l/well) for 3 hours at room temperature, washed 3 times with TBST and pat-dried. Assay buffer containing 20 μ M ATP (10 μ l) is added to each well followed by 100nl or 500nl of compound. B-Raf is diluted in the assay buffer (1 μ l into 25 μ l) and 10 μ l of diluted b-Raf is added to each well (0.4 μ g/well). The plates are incubated at room temperature for 2.5 hours. The kinase reaction is stopped by washing the plates 6 times with TBST. Phosph-I κ B α (Ser32/36) antibody is diluted in Superblock (1:10,000) and 15 μ l is added to each well. The plates are incubated at 4°C overnight and washed 6 times with TBST. AP-conjugated goat-anti-mouse IgG is diluted in Superblock (1:1,500) and 15 μ l is added to each well. Plates are incubated at room temperature for 1 hour and washed 6 times with TBST. 15 μ l of fluorescent Attophos AP substrate (Promega) is added to each well and plates are incubated at room temperature for 15 minutes. Plates are read on

92
93

Acquest or Analyst-GT using a Fluorescence Intensity Program (Excitation 455 nm, Emission 580-nm).

b-Raf – cellular assay

[00106] Compounds of the invention are tested in A375 cells for their ability to inhibit phosphorylation of MEK. A375 cell line (ATCC) is derived from a human melanoma patient and it has a V599E mutation on the B-Raf gene. The levels of phosphorylated MEK are elevated due to the mutation of B-Raf. Sub-confluent to confluent A375 cells are incubated with compounds for 2 hours at 37°C in serum free medium. Cells are then washed once with cold PBS and lysed with the lysis buffer containing 1% Triton X100. After centrifugation, the supernatants are subjected to SDS-PAGE, and then transferred to nitrocellulose membranes. The membranes are then subjected to western blotting with anti-phospho-MEK antibody (ser217/221) (Cell Signaling). The amount of phosphorylated MEK is monitored by the density of phospho-MEK bands on the nitrocellulose membranes.

Upstate KinaseProfiler™ – Radio-enzymatic filter binding assay

[00107] Compounds of the invention are assessed for their ability to inhibit individual members of the kinase panel. The compounds are tested in duplicates at a final concentration of 10 µM following this generic protocol. Note that the kinase buffer composition and the substrates vary for the different kinases included in the "Upstate KinaseProfiler™" panel. Kinase buffer (2.5µL, 10x - containing MnCl₂ when required), active kinase (0.001-0.01 Units; 2.5µL), specific or Poly(Glu4-Tyr) peptide (5-500µM or .01mg/ml) in kinase buffer and kinase buffer (50µM; 5µL) are mixed in an eppendorf on ice. A Mg/ATP mix (10µL; 67.5 (or 33.75) mM MgCl₂, 450 (or 225) µM ATP and 1 µCi/µl [γ -³²P]-ATP (3000Ci/mmol)) is added and the reaction is incubated at about 30°C for about 10 minutes. The reaction mixture is spotted (20µL) onto a 2cm x 2cm P81 (phosphocellulose, for positively charged peptide substrates) or Whatman No. 1 (for Poly (Glu4-Tyr) peptide substrate) paper square. The assay squares are washed 4 times, for 5 minutes each, with 0.75% phosphoric acid and washed once with acetone for 5 minutes. The assay squares are transferred to a scintillation vial, 5 ml scintillation cocktail are added and ³²P incorporation

93
94

:(cpm) to the peptide substrate is quantified with a Beckman scintillation counter. Percentage inhibition is calculated for each reaction.

- [00108] Compounds of Formula I, in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, exhibit valuable pharmacological properties, for example, as indicated by the *in vitro* tests described in this application. For example, compounds of Formula I preferably show an IC_{50} in the range of 1×10^{-10} to 1×10^{-5} M, preferably less than 50nM for wild type BCR-Abl and G250E, E255V, T315I, F317L and M351T BCR-Abl mutants. Compounds of Formula I preferably, at a concentration of 10nM, preferably show a percentage inhibition of greater than 50%, preferably greater than about 70%, against Abl, Bcr-abl, c-RAF, c-SRC, JNK2 α 2, lck, MKK6, PDGFR α , SAPK2 α , SAPK2 β , Tie2 and TrkB kinases. For example:
- a). N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide (Compound 27) has an IC_{50} of <0.5 nM, 20 nM, 36 nM, 59 nM <0.5 nM and <0.5 nM for wild type, G250E, E255V, T315I, F317L and M351T Bcr-abl, respectively;
- b). N-{3-[1-(6-Cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-4-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-benzamide (Compound 25) has an IC_{50} of 130nM and 34nM for the FGFR3 enzyme and cellular assays, respectively, and 149nM and 2nM for FLT3 and PDGFR β , respectively;
- c). N-{3-[1-(6-Cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-benzamide (Compound 26) has an IC_{50} of 65nM and 37nM for the FGFR3 enzyme and cellular assays, respectively, and 89nM and 2nM for FLT3 and PDGFR β , respectively;
- d). N-(4-Methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide (Compound 3), at a concentration of 10 μ M, inhibits the following kinases by the percentage shown in brackets (for example, 100% means complete inhibition, 0% means no inhibition): wild-type Abl (97%), c-RAF (100%), c-SRC (99%), JNK2 α 2 (97%), lck (100%), MKK6 (100%), PDGFR α (97%), SAPK2 α (100%), SAPK2 β (100%), Tie2 (99%) and TrkB (97%).

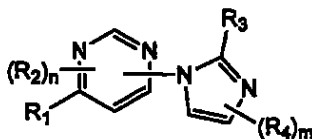
94
95

[00109] It is understood that the examples and embodiments described herein are for illustrative purposes only and that various modifications or changes in light thereof will be suggested to persons skilled in the art and are to be included within the spirit and purview of this application and scope of the appended claims. All publications, patents, and patent applications cited herein are hereby incorporated by reference for all purposes.

95
96

WE CLAIM:

1. A compound of Formula I:



I

in which:

m and n are independently selected from 0, 1 and 2;

R₁ is selected from -XNR₅R₆, -XOR₅, -XC(O)R₅, -XR₅ and -XS(O)_{0.2}R₅;

wherein X is a bond or C₁₋₄alkylene optionally substituted by 1 to 2 C₁₋₄alkyl radicals; R₅ is selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl-C₀₋₄alkyl, C₅₋₁₀heteroaryl-C₀₋₄alkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl-C₀₋₄alkyl and C₃₋₁₀heterocycloalkyl-C₀₋₄alkyl; and R₆ is selected from hydrogen and C₁₋₄alkyl; or R₅ and R₆ together with the nitrogen to which R₅ and R₆ are both attached form heteroaryl or heterocycloalkyl;

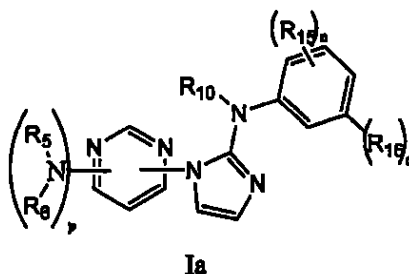
wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocycloalkyl of R₅ or the combination of R₅ and R₆ can be optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, halo-substituted-alkyl, halo-substituted-alkoxy, -XNR₇R₈, -XOR₇, -XNR₇S(O)₂R₈, -XNR₇S(O)R₈, -XNR₇SR₈, -XC(O)NR₇R₈, -XC(O)NR₇XNR₇R₈, -XNR₇C(O)NR₇R₈, -XNR₇XNR₇R₈, -XNR₇XOR₇, -XNR₇C(=NR₇)NR₇R₈, -XS(O)₂R₉, -XNR₇C(O)R₉, -XNR₇C(O)R₉, -XR₉, -XC(O)OR₉, -XS(O)₂NR₇R₈, -XS(O)NR₇R₈ and -XSNR₇R₈; wherein X is a bond or C₁₋₄alkylene; R₇ and R₈ are independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁₋₄alkyl; and R₉ is selected from C₃₋₁₀heterocycloalkyl and C₅₋₁₀heteroaryl; wherein said heterocycloalkyl or heteroaryl of R₉ is optionally substituted with a radical selected from the group consisting of C₁₋₄alkyl, -XNR₇XNR₇R₇, XNR₇XOR₇ and -XOR₇;

R₂ and R₄ are independently selected from halo, hydroxy, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, halo-substituted-C₁₋₄alkyl and halo-substituted-C₁₋₄alkoxy;

96
92

R_3 is selected from $-NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)R_{11}$, $-NR_{10}S(O)_{0-2}R_{11}$ and $-NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$; wherein R_{10} is selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl; R_{11} is selected from C_{6-10} aryl, C_{5-10} heteroaryl, C_{3-10} cycloalkyl and C_{3-10} heterocycloalkyl; wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl of R_{11} is optionally substituted by 1 to 3 radicals selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted-alkyl, halo-substituted-alkoxy, $-NR_{12}C(O)R_{13}$, $-NR_{12}C(O)NR_{12}R_{13}$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{12}S(O)_{0-2}R_{13}$ and $-S(O)_{0-2}NR_{12}R_{13}$; wherein R_{12} is selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl; R_{13} is selected from C_{6-10} aryl, C_{5-10} heteroaryl, C_{3-10} cycloalkyl and C_{3-10} heterocycloalkyl; wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl of R_{13} is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, halo-substituted- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted- C_{1-6} alkoxy, $-XNR_7R_8$, C_{6-10} aryl- C_{0-4} alkyl, C_{5-10} heteroaryl- C_{0-4} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{0-4} alkyl, C_{3-10} heterocycloalkyl- C_{0-4} alkoxy and C_{3-10} heterocycloalkyl- C_{0-4} alkyl; wherein X, R_7 and R_8 are as described above and wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl substituent of R_{13} is further optionally substituted by 1 to 3 radicals independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, halo-substituted- C_{1-6} alkyl, hydroxy-substituted- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-10} heterocycloalkyl and halo-substituted- C_{1-6} alkoxy; and the pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and isomers thereof.

2. The compound of claim 1 of Formula Ia:



in which:

- p is selected from 0 and 1;
- n is selected from 0, 1, 2 and 3;
- q is selected from 0 and 1;

97
98

R_5 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl- C_{0-4} alkyl, C_{5-10} heteroaryl- C_{0-4} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{0-4} alkyl and C_{3-10} heterocycloalkyl- C_{0-4} alkyl; and R_6 is selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl; or R_5 and R_6 together with the nitrogen to which R_5 and R_6 are both attached form heteroaryl or heterocycloalkyl;

wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocycloalkyl of R_5 or the combination of R_5 and R_6 can be optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted-alkyl, halo-substituted-alkoxy, $-XNR_7R_8$, $-XOR_7$, $-XNR_7S(O)_2R_8$, $-XNR_7S(O)R_8$, $-XNR_7SR_8$, $-XC(O)NR_7R_8$, $-XC(O)NR_7XNR_7R_8$, $-XNR_7C(O)NR_7R_8$, $-XNR_7XNR_7R_8$, $-XNR_7XOR_7$, $-XNR_7C(=NR_7)NR_7R_8$, $-XS(O)_2R_9$, $-XNR_7C(O)R_9$, $-XNR_7C(O)R_9$, $-XR_9$, $-XC(O)OR_9$, $-XS(O)_2NR_7R_8$, $-XS(O)NR_7R_8$ and $-XSNR_7R_8$; wherein X is a bond or C_{1-4} alkylene; R_7 and R_8 are independently selected from the group consisting of hydrogen and C_{1-4} alkyl, and R_9 is selected from C_{3-10} heterocycloalkyl and C_{5-10} heteroaryl; wherein said heterocycloalkyl or heteroaryl of R_9 is optionally substituted with a radical selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, $-XNR_7XNR_7R_7$, XNR_7XOR_7 and $-XOR_7$; wherein X and R_7 are as described above;

R_{10} is selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl;

R_{15} is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted-alkyl and halo-substituted-alkoxy; and

R_{16} is selected from $-NR_{12}C(O)R_{13}$, $-NR_{12}C(O)NR_{12}R_{13}$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{12}S(O)_{0-2}R_{13}$ and $-S(O)_{0-2}NR_{12}R_{13}$; wherein R_{12} is selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl; R_{13} is selected from C_{6-10} aryl, C_{5-10} heteroaryl, C_{3-10} cycloalkyl and C_{3-10} heterocycloalkyl; wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl of R_{13} is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, halo-substituted- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted- C_{1-6} alkoxy, $-XNR_7R_8$, C_{6-10} aryl- C_{0-4} alkyl, C_{5-10} heteroaryl- C_{0-4} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{0-4} alkyl, C_{3-10} heterocycloalkyl- C_{0-4} alkoxy and C_{3-10} heterocycloalkyl- C_{0-4} alkyl; wherein X , R_7 and R_8 are as described above and wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl substituent of R_{13} is further optionally substituted by 1 to 3 radicals independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, halo-substituted- C_{1-6} alkyl, hydroxy-substituted- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-10} heterocycloalkyl and halo-substituted- C_{1-6} alkoxy.

98
99

3. The compound of claim 2 in which R_5 is selected from hydrogen; morpholino-ethyl, cyclopropyl, methyl, 3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl, benzo[1,3]dioxol-5-yl; 3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl, hydroxymethyl-phenyl, (1-hydroxyethyl)-phenyl, morpholino, pyridinyl, methyl-carbonyl, methyl-sulfonyl, methyl-pyridinyl, amino-cyclohexyl, piperidinyl, methyl-piperazinyl-ethyl, dimethyl-pyrazolyl, methyl-pyrazolyl, dimethyl-pyridinyl, methyl-pyridinyl, ethyl-piperazinyl-pyridinyl, amino-carbonyl-pyridinyl, cyano-pyridinyl, dimethyl-amino-ethyl, methoxy-ethyl, methyl-pyrrolidinyl-ethyl, ethyl-pyrazolyl, dimethyl-amino-propyl, isopropyl, furanyl-methyl, methyl-piperazinyl-propyl, benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl, 2-methyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl, methyl-pyrimidinyl, methoxy-pyridinyl, fluoro-phenyl, dimethyl-amino-ethyl-aminocarbonyl, pyridinyl-methyl, thiazolyl-methyl, methyl-pyrazinyl-methyl, imidazolyl-propyl, amino-carbonyl-phenyl, ; or R_5 and R_6 together with the nitrogen atom to which they are both attached form a group selected from morpholino, piperidinyl and piperazinyl optionally substituted with a group selected from ethyl, pyridinyl and morpholino.

4. The compound of claim 3 in which R_{16} is selected from $-NHC(O)R_{13}$, $-NHC(O)NHR_{13}$, $-C(O)NHR_{13}$, $-NHS(O)_2R_{13}$ and $-S(O)_2NHR_{13}$; wherein R_{13} is selected from phenyl, pyridazinyl, pyridinyl, furanyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, quinoxalinyl, thienyl and thiazolyl; wherein R_{13} is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from methyl, t-butyl, halo, trifluoromethyl, diethyl-amino, dimethyl-amino, benzyl, piperidinyl-amino, pyrrolidinyl-methoxy, ethyl-piperazinyl-methyl, morpholino, methyl-piperazinyl, methyl-piperazinyl-methyl, ethyl-piperazinyl, methyl-imidazolyl, morpholino-methyl, pyrrolidinyl-piperidinyl, piperazinyl-methyl, hydroxy-piperidinyl, 1-methyl-piperidin-4-yloxy, piperidinyl-oxy, methyl-pyrazinyl, pyrazinyl and hydroxyethyl-piperazinyl.

5. The compound of claim 1 selected from N-[4-methyl-3-(1-{6-[4-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-

99
100

phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-[1-(6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-(1-{6-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(benzo[1,3]dioxol-5-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-(1-{6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, {6-[2-(2-chloro-phenylamino)-imidazol-1-yl]-pyrimidin-4-yl}-cyclopropylamine, (3-{6-[2-(2-chloro-phenylamino)-imidazol-1-yl]-pyrimidin-4-ylamino}-phenyl)-methanol, 1-(3-{6-[2-(2-chloro-phenylamino)-imidazol-1-yl]-pyrimidin-4-ylamino}-phenyl)-ethanol, {6-[2-(2-chloro-phenylamino)-imidazol-1-yl]-pyrimidin-4-yl}-[4-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-phenyl]-amine, {6-[2-(2-chloro-phenylamino)-imidazol-1-yl]-pyrimidin-4-yl}-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-amine, N-(3-{6-[2-(2-chloro-phenylamino)-imidazol-1-yl]-pyrimidin-4-ylamino}-phenyl)-acetamide, 1-(3-{6-[2-(2-chloro-phenylamino)-imidazol-1-yl]-pyrimidin-4-ylamino}-propyl)-pyrrolidin-2-one, benzo[1,3]dioxol-5-yl-{6-[2-(2-chloro-phenylamino)-imidazol-1-yl]-pyrimidin-4-yl}-amine, {6-[2-(2-chloro-phenylamino)-imidazol-1-yl]-pyrimidin-4-yl}-pyridin-3-yl-amine, N-(4-methyl-3-{1-[6-(pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, {6-[2-(2-chloro-phenylamino)-imidazol-1-yl]-pyrimidin-4-yl}-(6-methyl-pyridin-3-yl)-amine, N-(4-methyl-3-{1-[6-(6-methyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-morpholin-4-yl-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-4-morpholin-4-yl-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-4-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-

100
101

methyl-phenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, 3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-N-{4-methyl-3-[1-(6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{4-methyl-3-[1-(6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-4-morpholin-4-yl-3-trifluoromethyl-benzamide, 3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-N-{4-methyl-3-[1-(6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{4-methyl-3-[1-(6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, 3-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-N-{4-methyl-3-[1-(6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-4-morpholin-4-ylmethyl-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{4-methyl-3-[1-(6-methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-4-morpholin-4-ylmethyl-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-4-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-4-morpholin-4-yl-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-morpholin-4-ylmethyl-5-trifluoromethyl-benzamide, 3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-5-methoxy-N-[4-(2-methyl-imidazol-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-benzamide, N-{3-[1-(6-acetylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-methanesulfonylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(2-

101
102

-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, 3-[1-(2-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-N-[4-(2-methyl-imidazol-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-piperazin-1-ylmethyl-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-piperazin-1-ylmethyl-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-5-methoxy-phenyl}-4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-5-methoxy-phenyl}-3-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(piperidin-4-yloxy)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-amino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(piperidin-4-yloxy)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-5-methoxy-phenyl}-3-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, 1-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-[4-(2-methyl-imidazol-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-urea, 1-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-[4-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-urea, pyridazine-4-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 2-chloro-N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-isonicotinamide, furan-2-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 1-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 1H-imidazole-2-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-4-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-6-methyl-nicotinamide, 1-tert-butyl-5-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, N-[4-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-

102
103

1H-imidazol-2-ylamino)-benzamide, 3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-N-(4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-5-trifluoromethyl-benzamide, 4-methyl-N-[4-(2-methyl-imidazol-1-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-5-trifluoromethyl-benzamide, pyrazine-2-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 5-methyl-pyrazine-2-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, quinoxaline-6-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 5-tert-butyl-2-methyl-4-morpholin-4-ylmethyl-furan-3-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 2-benzyl-5-tert-butyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(piperidin-4-ylamino)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(pyrrolidin-2-ylmethoxy)-5-trifluoromethyl-benzamide, 5-tert-butyl-2-methyl-furan-3-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 5-tert-butyl-3-methyl-furan-2-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 5-tert-butyl-2-diethylamino-furan-3-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 5-tert-butyl-4-diethylamino-2-methyl-furan-3-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 5-tert-butyl-thiophene-2-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 5-tert-butyl-3-methyl-furan-2-carboxylic acid (4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-amide, 5-tert-butyl-thiophene-2-carboxylic acid (4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-amide, 5-tert-butyl-2-methyl-furan-3-carboxylic acid

103
104

(4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-amide; N-(3-{1-[6-(4-amino-cyclohexylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(piperidin-4-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-(1-{6-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(2-methyl-2H-pyrazol-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(2,6-dimethyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(2-methyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-piperazin-1-yl-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{4-chloro-3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-fluoro-phenyl}-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-2-methyl-phenyl}-benzamide, N-{5-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-2-fluoro-phenyl}-benzamide, N-{5-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-2-methyl-phenyl}-benzamide, N-{4-chloro-3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-4-morpholin-4-ylmethyl-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-fluoro-phenyl}-4-morpholin-4-ylmethyl-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-2-methyl-phenyl}-4-morpholin-4-ylmethyl-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{4-chloro-3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-

104
105

cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-2-methyl-phenyl}-3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{5-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-2-fluoro-phenyl}-3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{5-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-2-methyl-phenyl}-3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methoxy-phenyl}-benzamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide, 3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzenesulfonamide, N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-fluoro-phenyl}-3-dimethylamino-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{5-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-2-methyl-phenyl}-3-dimethylamino-5-trifluoromethyl-benzamide, N-{4-chloro-3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-3-dimethylamino-5-trifluoromethyl-benzamide, 3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-N-(4-methyl-3-[1-[6-(pyridin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl)-5-trifluoromethyl-benzamide, 4-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-N-(4-methyl-3-[1-[6-(pyridin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, 3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-N-(4-methyl-3-[1-[6-(pyridin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl)-5-trifluoromethyl-benzamide, 4-chloro-N-(4-methyl-3-[1-[6-(pyridin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[3-(1-[6-[5-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino)-4-methyl-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-[1-[6-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-[1-[6-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, 6-(6-{2-[2-methyl-5-(3-trifluoromethyl-benzoylamino)-phenylamino]-imidazol-1-yl}-pyrimidin-4-ylamino)-nicotinamide, N-(4-methyl-3-[1-[6-(5-methyl-pyridin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-[1-[6-(5-cyano-pyridin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-

105
106

benzamide, 4-chloro-N-{3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide, 4-chloro-N-(4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, 5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid (4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-amide, N-(3-{1-[6-(2-dimethylamino-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(3-morpholin-4-yl-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(2-methoxy-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-{1-[6-(2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(pyridin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-(1-pyrimidin-4-yl-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-(1-pyrimidin-2-yl-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{4-methyl-3-[1-(4-methylamino-pyrimidin-2-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide, N-{4-methyl-3-[1-(2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[4-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-2-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[2-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(2-ethyl-2H-pyrazol-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(3-dimethylamino-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-[1-(6-isopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[3-(1-{6-[(furan-3-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-4-methyl-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-(1-{6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[3-(1-{6-[(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-4-methyl-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(2-methyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-

imidazol-2-ylamino)-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(4-methyl-
pyrimidin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl)-3-trifluoromethyl-
benzamide, N-(3-{1-[6-(6-methoxy-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-
ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-[1-(6-morpholin-
4-yl-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-
{1-[6-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-
3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(3-fluoro-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-
imidazol-2-ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-{1-[6-(3-
dimethylamino-ethyl-formamide-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-
methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-(1-{6-[(pyridin-3-ylmethyl)-
amino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-
[4-methyl-3-(1-{6-[(pyridin-4-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-
phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-
yl)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-
methyl-3-(1-{6-[(thiazol-2-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-
phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-methyl-3-(1-{6-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-
pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-[4-
methyl-3-(1-{6-[(6-methyl-pyrazin-2-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yl}-1H-imidazol-2-
ylamino)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(4-pyridin-2-yl-
piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl)-3-trifluoromethyl-
benzamide, N-(3-{1-[6-(3-imidazol-1-yl-propylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-
ylamino}-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(pyrazin-2-
ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino)-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide,
N-(3-{1-[6-(3-formamide-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-4-methyl-
phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, 4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-
pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamide, 4-
methyl-3-{1-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-
N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamide, N-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-4-methyl-
3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-
benzamide, N-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-4-methyl-3-{1-[6-(4-methyl-piperazin-1-
ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-benzamide, 1-tert-butyl-5-(4-methyl-

107
108

piperazin-1-ylmethyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, 1-tert-butyl-5-morpholin-4-ylmethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {3-[1-(6-cyclopropylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl}-amide, N-(4-tert-butyl-thiazol-2-yl)-4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-benzamide, N-(4-tert-butyl-thiazol-2-yl)-4-methyl-3-{1-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-benzamide, N-(5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methyl-3-{1-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-benzamide, N-(5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methyl-3-{1-[6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-benzamide, N-(4-methyl-3-{1-[2-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-pyridin-4-yl]-1H-imidazol-2-ylamino}-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide, N-(3-[1-(4-acetylamino-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-ylamino]-4-methyl-phenyl)-3-trifluoromethyl-benzamide and 2-{2-[2-Methyl-5-(3-trifluoromethyl-benzoylamino)-phenylamino]-imidazol-1-yl}-isonicotinamide.

6. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable excipient.

7. A method for treating a disease in an animal in which inhibition of kinase activity can inhibit or ameliorate the pathology and/or symptomology of the kinase mediated disease, which method comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

8. The method of claim 5 in which the kinase is selected from the group consisting of Abl, BCR-Abl, PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, b-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK2 α and SAPK2 β .

9. The use of a compound of claim 1 in the manufacture of a medicament for treating a disease in an animal in which the kinase activity of Abl, BCR-Abl, PDGF-R, trkB,

108
109

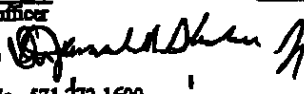
c-SRC, BMX, FGFR3, b-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK2 α

and/or SAPK2 β contributes to the pathology and/or symptomology of the disease.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2005/020371

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07D 403/04, A61K 31/4178 US CL : 544/122, 328; 514/235.8, 252.19, 256 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 544/122, 328; 514/235.8, 252.19, 256 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	US 6,747,031 B2 (ARNAIZ et al) 08 June 2004 (08 06.2004), see the entire document.	1-6
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"B" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"4" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 05 September 2005 (05.09.2005)	Date of mailing of the international search report 24 OCT 2005	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Deepak Rao  Telephone No. 571-272-1600	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2005/020371

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) C07D 403/04, A61K 31/4178
US CL 544/122, 328, 514/235 8, 252 19, 256

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U S : 544/122, 328, 514/235 8, 252 19, 256

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	US 6,747,031 B2 (ARNAIZ et al) 08 June 2004 (08 06 2004), see the entire document	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C

☐ See patent family annex

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier application or patent published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document number of the entire patent family

Date of the actual completion of the international search

05 September 2005 (05.09 2005)

Date of mailing of the international search report

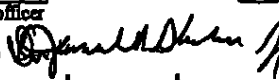
24 OCT 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Deepak Rao 
Telephone No. 571-272-1600

112

COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE LA PROTEINA QUINASA

Referencia a las Solicitudes Relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud de Patente Provisional Norteamericana Número 60/578,491, presentada el 10 de junio de 2004. La descripción completa de esta solicitud se incorpora a la presente como referencia en su totalidad y para todos los propósitos.

10 Campo de la Invención

 La invención proporciona una clase novedosa de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y métodos para utilizar tales compuestos con el fin de tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con la actividad de quinasa anormal o desregulada, en particular enfermedades o trastornos que involucren la activación anormal de las quinasas Abl, BCR-Abl, PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, b-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK α y SAPK2 β .

Antecedentes de la Invención

20 Las proteínas quinasas representan una gran familia de proteínas, las cuales tienen un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, y en el mantenimiento del control sobre la función celular. Una lista parcial, no limitante, de estas quinasas, incluye quinasas de tirosina receptoras, tales como quinasa receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), la receptora

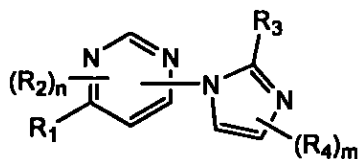
25

del factor de crecimiento de nervios, trkB, y la receptora del factor de crecimiento de fibroblastos, FGFR3, B-RAF, las quinasas de tirosina no receptoras, tales como Abl, y la quinasa de fusión BCR-Abl, Lck, Bmx, y c-src; y las quinasas de serina/treonina, tales como c-RAF, sgk, quinasas MAP (por ejemplo, MKK4, MKK6, etcétera), y SAPK2 α y SAPK2 β . Se ha observado una actividad de quinasa aberrante en muchos estados de enfermedad, incluyendo trastornos proliferativos benignos y malignos, así como enfermedades resultantes de una activación inapropiada de los sistemas inmune y nervioso.

Los compuestos novedosos de esta invención inhiben la actividad de una o más proteína quinasas, y por consiguiente, se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con quinasa

Breve Descripción de la Invención

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I



I

en donde

m y n se seleccionan independientemente a partir de 0, 1, y 2,

R_1 se selecciona a partir de $-XNR_5R_6$, $-XOR_5$, $-XC(O)R_5$, $-XR_5$ y $-XS(O)_{0.2}R_5$, en donde X es un enlace o alquileo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno a dos radicales de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R_5 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo

de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, y R_6 se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ó R_5 y R_6 , junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos R_5 y R_6 entre sí, forman heteroarilo ó heterocicloalquilo;

en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo de R_5 , o la combinación de R_5 y R_6 , pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo sustituido por halógeno, alcoxilo sustituido por halógeno, $-XNR_7R_8$, $-XOR_7$, $-XNR_7S(O)_2R_8$, $XNR_7S(O)R_8$, $-XNR_7SR_8$, $-XC(O)NR_7R_8$, $-XC(O)NR_7XNR_7R_8$, $-XNR_7(O)NR_7R_8$, $-XNR_7XNR_7R_8$, $-XNR_7XOR_7$, $-XNR_7C(=NR_7)NR_7R_8$, $-XS(O)_2R_9$, $XNR_7C(O)R_8$, $-XNR_7C(O)R_9$, $-XR_9$, $-XC(O)OR_8$, $-XS(O)_2NR_7R_8$, $-XS(O)NR_7R_8$, y $-XSNR_7R_8$, en donde X es un enlace o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono; R_7 y R_8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_9 se selecciona a partir de heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono y heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, en donde el heterocicloalquilo ó heteroarilo de R_9 está opcionalmente sustituido con un radical seleccionado a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

-XNR₇XNR₇R₇, XNR₇XOR₇, y XOR₇,

R₂ y R₄ se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno;

R₃ se selecciona a partir de -NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀S(O)₀₋₂R₁₁, y -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁; en donde R₁₀ se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R₁₁ se selecciona a partir de arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo de R₁₁ está opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo sustituido por halógeno, alcoxilo sustituido por halógeno, -NR₁₂C(O)R₁₃, -NR₁₂C(O)NR₁₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₂S(O)₀₋₂R₁₃ y -S(O)₀₋₂NR₁₂R₁₃, en donde R₁₂ se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R₁₃ se selecciona a partir de arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo de R₁₃ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxilo de

1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, $-XNR_7R_8$, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alcoxilo de 0 a 4 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, en donde X, R_7 , y R_8 son como se describen anteriormente, y en donde cualquier sustituyente de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo de R_{13} está además opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y los derivados de N-óxido, derivados de profármaco, derivados protegidos, isómeros individuales, y mezclas de isómeros de los mismos, y las sales y solvatos (por ejemplo, hidratos) farmacéuticamente aceptables de estos compuestos

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la Fórmula I ó un derivado de N-óxido, isómeros individuales, y mezclas de isómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con uno o más excipientes adecuados.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un

método para el tratamiento de una enfermedad en un animal en el que la inhibición de la actividad de quinasa, en particular de la actividad de Abl, BCR-Abl, PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, B-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK α y/o SAPK2 β , pueda prevenir, 5 inhibir, o reducir la patología y/o sintomatología de las enfermedades, cuyo método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I ó un derivado de N-óxido, isómeros individuales, y mezclas de isómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en un animal en el que la actividad de quinasa, en particular la actividad de Abl, BCR-Abl, PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, B-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, 15 MKK6, SAPK α y SAPK2 β , contribuya a la patología y/o sintomatología de la enfermedad

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de la Fórmula I y los derivados de N-óxido, derivados de profármaco, derivados protegidos, 20 isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

Descripción Detallada de la Invención

Definiciones

25 "Alquilo" como un grupo o como un elemento estructural de otros grupos, por ejemplo alquilo sustituido por halógeno y alcoxilo, puede ser

de cadena recta o ramificada Alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono incluye metoxilo, etoxilo, y similares Alquilo sustituido por halógeno incluye trifluorometilo, pentafluoroetilo, y similares

5 "Ariilo" significa un montaje de anillo aromático monocíclico ó bicíclico fusionado que contiene de 6 a 10 átomos de carbono del anillo. Por ejemplo, ariilo puede ser fenilo o naftilo, de preferencia fenilo "Arieno" significa un radical divalente derivado a partir de un grupo ariilo.

10 "Heteroarilo" es como se define para ariilo anteriormente, en donde uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo, heteroarilo incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, benzo-[1,3]-dioxol, imidazolilo, benzo-imidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etc

15 "Cicloalquilo" significa un montaje de anillo monocíclico, bicíclico fusionado, o policíclico puenteado, saturado o parcialmente insaturado, que contiene el número de átomos del anillo indicado Por ejemplo, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc

20 "Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, como se define en esta solicitud, proporciona que uno o más de los átomos de carbono del anillo indicados, son reemplazados por una fracción seleccionada a partir de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, ó -S(O)₂-, en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo protector de
25 nitrógeno Por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,

como se utiliza en esta solicitud para describir los compuestos de la invención, incluye morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]-dec-8-ilo, etc

5 "Halógeno" o (halo) de preferencia representa cloro o flúor, pero también puede ser bromo o yodo.

"Formas mutantes de BCR-Abl" significa cambios de aminoácidos individuales o múltiples de la secuencia de tipo silvestre. Se han reportado más de 22 mutaciones hasta la fecha, siendo las más comunes G250E, E225V, T315I, F317L, y M351T

10 "Tratar", "tratando" y "tratamiento", se refieren a un método para aliviar o abatir una enfermedad y/o sus síntomas aunados

Descripción de las Modalidades Preferidas

La proteína de fusión BCR-Abl es un resultado de una translocación recíproca que fusiona el proto-oncogén Abl con el gen Bcr

15 Entonces, BCR-Abl es capaz de transformar las células-B a través del aumento de la actividad mitogénica. Este aumento da como resultado una reducción de la sensibilidad a la apoptosis, así como altera la adhesión y el regreso de las células progenitoras CML. La presente invención proporciona compuestos, composiciones, y métodos para el

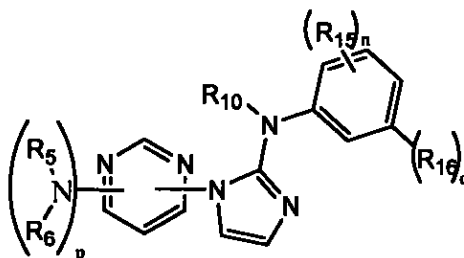
20 tratamiento de una enfermedad relacionada con quinasa, en particular enfermedades relacionadas con quinasa Abl, BCR-Abl, PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, B-RAF, b-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2α2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPKα y SAPK2β. Por ejemplo, la leucemia y otros trastornos de proliferación relacionados con BCR-Abl, se puede tratar

25 mediante la inhibición de las formas de tipo silvestre y mutante de

Bcr-Abl.

En una modalidad, con referencia a los compuestos de la Fórmula I, están los compuestos de la Fórmula Ia:

5



Ia

en donde

10

p se selecciona a partir de 0 y 1,

n se selecciona a partir de 0, 1, 2, y 3,

q se selecciona a partir de 0 y 1;

15

R₅ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, y R₆ se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ó R₅, R₆, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos R₅ y R₆ entre sí, forman heteroarilo o heterocicloalquilo;

20

en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo de R₅, o la combinación de R₅ y R₆, pueden estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a

25

6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo
sustituido por halógeno, alcoxilo sustituido por halógeno, $-XNR_7R_8$,
 $-XOR_7$, $-XNR_7S(O)_2R_8$, $XNR_7S(O)R_8$, $-XNR_7SR_8$, $-XC(O)NR_7R_8$,
 $-XC(O)NR_7XNR_7R_8$, $-XNR_7C(O)NR_7R_8$, $-XNR_7XNR_7R_8$, $-XNR_7XOR_7$,
5 $-XNR_7C(=NR_7)NR_7R_8$, $-XS(O)_2R_9$, $XNR_7C(O)R_8$, $-XNR_7C(O)R_9$, $-XR_9$,
 $-XC(O)OR_8$, $-XS(O)_2NR_7R_8$, $-XS(O)NR_7R_8$, y $-XSNR_7R_8$, en donde X es un
enlace o alquileo de 1 a 4 átomos de carbono; R_7 y R_8 se seleccionan
independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R_9 se selecciona a partir de
10 heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono y heteroarilo de 5 a 10
átomos de carbono, en donde éste heterocicloalquilo ó heteroarilo de R_9
está opcionalmente sustituido con un radical seleccionado a partir del
grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -
 $XNR_7XNR_7R_7$, XNR_7XOR_7 , y XOR_7 , en donde X y R_7 son como se
15 describen anteriormente;

R_{10} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos
de carbono;

R_{15} se selecciona a partir de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo,
alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de
20 carbono, alquilo sustituido por halógeno, y alcoxilo sustituido por
halógeno, y

R_{16} se selecciona a partir de $-NR_{12}C(O)R_{13}$, $-NR_{12}C(O)NR_{12}R_{13}$,
 $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{12}S(O)_{0-2}R_{13}$, y $-S(O)_{0-2}NR_{12}R_{13}$, en donde R_{12} se
selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
25 R_{13} se selecciona a partir de arilo de 6 a 10 átomos de carbono,

heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono; en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo de R_{13} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, $-XNR_7R_8$, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alcoxilo de 0 a 4 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, en donde X, R_7 , y R_8 son como se describen anteriormente, y en donde cualquier sustituyente de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo de R_{13} está además opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno.

En otra modalidad, R_5 se selecciona a partir de hidrógeno, morfolino-etilo, ciclopropilo, metilo, 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilo, benzo-[1,3]-dioxol-5-ilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, hidroximetil-

fenilo, (1-hidroxietil)-fenilo, morfolino, piridinilo, metil-carbonilo, metil-sulfonilo, metil-piridinilo, amino-ciclohexilo, piperidinilo, metil-piperazinil-etilo, dimetil-pirazolilo, metil-pirazolilo, dimetil-piridinilo, metil-piridinilo, etil-piperazinil-piridinilo, amino-carbonil-piridinilo, ciano-
5 piridinilo, dimetil-amino-etilo, etoxi-etilo, metil-pirrolidinil-etilo, etil-pirazolilo, dimetil-amino-propilo, isopropilo, furanil-metilo, metil-piperazinil-propilo, benzo-[1,3]-dioxol-5-ilmetilo, 2-metil-6-morfolin--4-il-piridin-3-ilo, metil-pirimidinilo, metoxi-piridinilo, fluoro-fenilo, dimetil-amino-etil-aminocarbonilo, piridinil-metilo, tiazolil-metilo, metil-pirazinil-
10 metilo, imidazolil-propilo, amino-carbonil-fenilo, ó R_5 y R_6 , junto con el átomo de nitrógeno con el que están ambos unidos, forman un grupo seleccionado a partir de morfolino, piperidinilo, y piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado a partir de etilo, piridinilo, y morfolino.

15 En una modalidad adicional, R_{16} se selecciona a partir de -NHC(O) R_{13} , -NHC(O)NHR $_{13}$, -C(O)NHR $_{13}$, -NHS(O) $_2R_{13}$, y -S(O) $_2$ NHR $_{13}$; en donde R_{13} se selecciona a partir de fenilo, piridazinilo, piridinilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, quinoxalinilo, tienilo, y tiazolilo; en donde R_{13} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales
20 independientemente seleccionados a partir de metilo, butilo terciario, halógeno, trifluorometilo, dietil-amino, dimetil-amino, bencilo, piperidinil-amino, pirrolidinil-metoxilo, etil-piperazinil-metilo, morfolino, metil-piperazinilo, metil-piperazinil-metilo, etil-piperazinilo, metil-imidazolilo, morfolino-metilo, pirrolidinil-piperidinilo, piperazinil-metilo, hidroxipiperidinilo, 1-metil-piperidin-4-iloxilo, piperidinil-oxilo, metil-pirazinilo,
25

pirazinilo, e hidroxietil-piperazinilo.

Los compuestos preferidos de la invención se seleccionan a partir de N-[4-metil-3-(1-{6-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-etil-piperazin-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etil-amino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclo-propil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{4-metil-3-[1-(6-metil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-{6-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(benzo-[1,3]-dioxol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, {6-[2-(2-cloro-fenil-amino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-ciclopropil-amina, (3-{6-[2-(2-cloro-fenil-amino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-metanol, 1-(3-{6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-etanol, {6-[2-(2-cloro-fenil-amino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-amina, {6-[2-(2-cloro-fenil-amino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina, N-(3-{6-[2-(2-cloro-fenil-amino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-acetamida, 1-(3-{6-[2-(2-cloro-fenil-amino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propil)-pirrolidin-2-ona, benzo-[1,3]-dioxol-5-il-{6-[2-(2-cloro-fenil-amino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-amina,

- {6-[2-(2-cloro-fenil-amino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-piridin-3-il-amina, N-(4-metil-3-[1-[6-(piridin-3-il-amino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-il-amino]-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, {6-[2-(2-cloro-fenil-amino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-(6-metil-piridin-3-il)-amina, N-(4-metil-3-[1-[6-(6-metil-piridin-3-il-amino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-il-amino]-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclo-propil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il-amino]-4-metil-fenil}-3-morfolin-4-il-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il-amino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il-amino]-4-metil-fenil}-3-(4-etil-piperazin-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il-amino]-4-metil-fenil}-4-morfolin-4-il-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il-amino]-4-metil-fenil}-4-(4-etil-piperazin-1-il-metil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il-amino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il-amino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-{4-metil-3-[1-(6-metil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il-amino]-fenil}-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{4-metil-3-[1-(6-metil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il-amino]-fenil}-4-morfolin-4-il-3-trifluoro-metil-benzamida, 3-(4-etil-piperazin-1-il)-N-{4-metil-3-[1-(6-metil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il-amino]-fenil}-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{4-metil-3-[1-(6-metil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il-amino]-

- fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-metil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluoro-metil-benzamida, 3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[1-(6-metil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{4-metil-3-[1-(6-metil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-morfolin-4-il-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-etil-piperazin-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-morfolin-4-ilmetil-5-trifluoro-metil-benzamida, 3-[1-(6-ciclo-propil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-5-metoxi-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluoro-metil-fenil]-benzamida, N-{3-[1-(6-acetil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-metansulfonil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-

(2-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-
 3-trifluoro-metil-benzamida, 3-[1-(2-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-
 imidazol-2-ilamino]-4-metil-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluoro-metil-
 fenil]-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-
 5 imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-piperazin-1-ilmetil-5-trifluoro-metil-
 benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-
 metil-fenil}-3-piperazin-1-ilmetil-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-
 ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-5-metoxi-fenil}-4-
 (4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-
 10 ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-5-metoxi-fenil}-3-
 (4-etil-piperazin-1-ilmetil)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-
 ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-
 (piperidin-4-iloxi)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-
 4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(piperidin-4-iloxi)-5-trifluoro-
 15 metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-
 2-ilamino]-5-metoxi-fenil}-3-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-5-trifluoro-
 metil-benzamida, 1-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-
 2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluoro-metil-
 fenil]-urea, 1-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-
 20 ilamino]-4-metil-fenil}-3-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluoro-metil-
 fenil]-urea, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-
 ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido piridazin-4-carboxílico, 2-cloro-N-
 {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-
 fenil}-isonicotinamida, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-
 25 imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido furan-2-carboxílico, {3-

[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-
 fenil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, {3-[1-(6-
 ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-
 amida del ácido 1H-imidazol-2-carboxílico, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-
 5 pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-trifluoro-metil-
 benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-
 ilamino]-4-metil-fenil}-6-metil-nicotinamida, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-
 pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido 1-
 terbutil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, N-{4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-
 10 3-trifluoro-metil-fenil}-4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-
 4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida, 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-(4-
 metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-
 ilamino}-fenil)-5-trifluoro-metil-benzamida, 4-metil-N-[4-(2-metil-
 imidazol-1-il)-3-trifluoro-metil-fenil]-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-
 15 pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(2-
 morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-(1-
 metil-piperidin-4-iloxi)-5-trifluoro-metil-benzamida, {3-[1-(6-ciclopropil-
 amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del
 ácido pirazin-2-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-
 20 imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido 5-metil-pirazin-2-
 carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropil-metil-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-
 ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido quinoxalin-6-carboxílico, {3-[1-(6-
 ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-
 amida del ácido 5-terbutil-2-metil-4-morfolin-4-ilmetil-furan-3-carboxílico,
 25 {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-

- fenil}-amida del ácido 5-terbutil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-
 amida del ácido 2-bencil-5-terbutil-2H-pirazol-3-carboxílico, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-
 5 (piperidin-4-ilamino)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-5-trifluoro-metil-benzamida, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido 5-terbutil-2-metil-furan-3-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido 5-terbutil-3-metil-furan-2-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido 5-terbutil-2-dietil-amino-furan-3-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido 5-terbutil-4-dietilamino-2-metil-furan-3-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido 5-terbutil-tiofen-2-carboxílico, (4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido 5-terbutil-3-metil-furan-2-carboxílico, (4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido 5-terbutil-tiofen-2-carboxílico, (4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido 5-terbutil-2-metil-furan-3-carboxílico, N-(3-{1-[6-(4-amino-ciclohexil-amino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-
- 10
- 15
- 20
- 25

- fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{4-metil-3-(1-[6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil}-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-
- 5 benzamida, N-(4-metil-3-{1[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(2,6-dimetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-
- 10 metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-
- 15 [4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-piperazin-1-il-5-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-cloro-3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil)-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-fluoro-fenil}-
- 20 benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metil-fenil}-benzamida, N-{5-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-fluoro-fenil}-benzamida, N-{5-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metil-fenil}-
- 25 benzamida, N-(4-cloro-3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil)-4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluoro-metil-benzamida,

- N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-fluoro-fenil}-4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metil-fenil}-4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{4-cloro-3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-fluoro-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metil-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{5-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-fluoro-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{5-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metil-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metoxi-fenil}-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluoro-metil-bencen-sulfonamida, 3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-N-(3-trifluoro-metil-fenil)-bencen-sulfonamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-fluoro-fenil}-3-dimetil-amino-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{5-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metil-fenil}-3-dimetil-amino-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{4-cloro-3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-dimetil-amino-5-trifluoro-metil-benzamida, 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-(4-metil-3-[1-[6-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil)-5-

- trifluoro-metil-benzamida, 4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, 3-(4-etil-piperazin-1-il)-N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-5-trifluoro-metil-
- 5 benzamida, 4-cloro-N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[3-(1-{6-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-4-metil-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-
- 10 trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(4,6-dimetil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, 6-(6-{2-[2-metil-5-(3-trifluoro-metil-benzoilamino)-fenil-amino]-imidazol-1-il)-pirimidin-4-ilamino)-nicotinamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(5-metil-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-
- 15 3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, 4-cloro-N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluoro-metil-benzamida, 4-cloro-N-(4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etil-amino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-
- 20 ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, (4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido 5-terbutil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, N-(3-{1-[6-(2-dimetil-amino-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(3-morfolin-4-il-propil-amino)-
- 25 pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida,

- N-(3-{1-[6-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-pirimidin-2-il-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{4-metil-3-[1-(4-metil-amino-pirimidin-2-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{4-metil-3-[1-(2-metil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(2-etil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(3-dimetil-amino-propil-amino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-isopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[3-(1-{6-[(furan-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[3-(1-{6-[(benzo-[1,3]-dioxol-5-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(2-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-

- ilamino)-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(4-metil-pirimidin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(6-metoksi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-
- 5 benzamida, N-{4-metil-3-[1-(6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(3-fluoro-fenil-amino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(3-
- 10 dimetilamino-etil-formamida-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-{6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-{6-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida,
- 15 N-(4-metil-3-{1-[6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-{6-[(tiazol-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-{6-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida,
- 20 N-[4-metil-3-(1-{6-[(6-metil-pirazin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(3-imidazol-1-il-propil-amino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-
- 25 benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(pirazin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-

- imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(3-formamida-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, 4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-N-(3-trifluoro-metil-
- 5 fenil)-benzamida, 4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-N-(3-trifluoro-metil-fenil)-benzamida, N-(4-cloro-3-trifluoro-metil-fenil)-4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida, N-(4-cloro-3-trifluoro-metil-fenil)-4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-
- 10 1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido 1-terbutil-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del
- ácido 1-terbutil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirazol-3-carboxílico, N-(4-
- 15 terbutil-tiazol-2-il)-4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida, N-(4-terbutil-tiazol-2-il)-4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida, N-(5-terbutil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida, N-
- 20 (4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-benzamida, N-(5-terbutil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-4-il]-1H-
- imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{[1-(4-acetil-
- 25 amino-piridin-2-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluoro-metil-

benzamida, y 2-{2-[2-metil-5-(3-trifluoro-metil-benzoil-amino)-fenil-amino]-imidazol-1-il}-isonicotinamida

Los compuestos preferidos adicionales de la invención se detallan en los Ejemplos y en la Tabla I, más adelante

5 **Farmacología y Utilidad**

Los compuestos de la invención modulan la actividad de las quinasas, y como tales, son útiles para el tratamiento de de enfermedades o trastornos en donde las quinasas contribuyan a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Los ejemplos de las

10 quinasas que son inhibidas por los compuestos y composiciones descritos en la presente, y contra las cuales son útiles los métodos descritos en la presente, incluyen, pero no se limitan a, Abl, BCR-Abl (las formas de tipo silvestre y mutante), PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, b-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK α y

15 SAPK2 β

La quinasa de tirosina de Abelson (es decir, Abl, c-Abl), está involucrada en la regulación del ciclo celular, en la respuesta celular a la tensión genotóxica, y en la transmisión de información acerca del medio ambiente celular a través de la señalización de integrina.

20 Sobre todo, parece que la proteína Abl sirve para un complejo papel como un módulo celular que integra las señales a partir de diferentes fuentes extracelulares e intracelulares, y que tiene influencia en las decisiones con respecto al ciclo celular y a la apoptosis. La quinasa de tirosina de Abelson incluye los subtipos derivados tales como la BCR-

25 Abl de fusión quimérica (oncoproteína) con una actividad de quinasa de

tirosina desregulada, o la v-Abl es crítica en la patogénesis del 95 por ciento de la leucemia mielógena crónica (CML), y del 10 por ciento de la leucemia linfocítica aguda STI-571 (Gleevec) es un inhibidor de la quinasa de tirosina BCR-Abl oncogénica, y se utiliza para el tratamiento de leucemia mieloide crónica (CML) Sin embargo, algunos pacientes en la etapa de crisis explosiva de leucemia mieloide crónica, son resistentes al STI-571, debido a las mutaciones en la quinasa BCR-Abl. Se han reportado más de 22 mutaciones hasta la fecha, siendo las más comunes G250E, E255V, T315I, F317L y M351T

Los compuestos de la presente invención inhiben la quinasa Abl, en especial la quinasa v-abl. Los compuestos de la presente invención también inhiben la quinasa BCR-Abl de tipo silvestre, y las mutaciones de quinasa BCR-Abl, y por consiguiente, son adecuados para el tratamiento de cáncer positivo para Bcr-abl y enfermedades tumorales tales como leucemias (en especial leucemia mieloide crónica y leucemia linfoblástica aguda, en donde se encuentran en especial mecanismos de acción apoptóticos), y también muestra efectos sobre el subgrupo de las células totipotentes leucémicas, así como un potencial para la purificación de estas células *in vitro* después de removerse de estas células (por ejemplo, remoción de médula ósea), y la reimplantación de las células una vez que se han liberado de las células de cáncer (por ejemplo, reimplantación de células de médula ósea purificadas)

La trayectoria de señalización Ras-Raf-MEK-ERK media la respuesta celular a las señales de crecimiento. Ras se muta hasta una forma oncogénica en aproximadamente el 15 por ciento del cáncer

humano. La familia Ras pertenece a la proteína quinasa serina/treonina, e incluye tres miembros, A-Raf, B-Raf, y c-Raf (ó Raf-1). Siendo Raf un objetivo de fármaco, el enfoque se ha centrado en la relación de Raf como un efecto corriente abajo de Ras Sin embargo, los datos recientes
5 sugieren que B-Raf puede tener un papel prominente en la formación de ciertos tumores, sin requerir de un alelo Ras activado (Nature 417,949 - 954 (01 de julio de 2002)) En particular, se han detectado mutaciones de B-Raf en un gran porcentaje de melanomas malignos.

Los tratamientos médicos existentes para melanoma están
10 limitados en su efectividad, en especial para los melanomas en etapa tardía Los compuestos de la presente invención también inhiben los procesos celulares que involucran a la quinasa B-Raf, proporcionando una nueva oportunidad terapéutica para el tratamiento de cánceres humanos, en especial para melanoma.

15 Los compuestos de la presente invención también inhiben los procesos celulares que involucran a la quinasa c-Raf c-Raf es activada por el oncogén ras, el cual se muta en un amplio número de cánceres humanos. Por consiguiente, la inhibición de la actividad de quinasa de c-Raf puede proporcionar una manera de prevenir el crecimiento tumoral
20 mediado por ras [Campbell, S L , Oncogene, 17, 1395 (1998)]

El PDGF (Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas) es un factor de crecimiento que se presenta muy comúnmente, que tiene un papel importante tanto en el crecimiento normal como en la proliferación celular patológica, tal como se ve en la carcinogénesis, y en las
25 enfermedades de las células de músculo liso de los vasos sanguíneos,

por ejemplo en aterosclerosis y trombosis. Los compuestos de la invención pueden inhibir la actividad del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), y por consiguiente, son adecuados para el tratamiento de enfermedades tumorales, tales como gliomas, sarcomas, tumores de próstata, y tumores del colon, mama, y ovario.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar no solamente como una sustancia inhibidora de tumor, por ejemplo en el cáncer pulmonar de células pequeñas, sino también como un agente para tratar trastornos proliferativos no malignos, tales como aterosclerosis, trombosis, psoriasis, escleroderma, y fibrosis, así como para la protección de las células totipotentes, por ejemplo para combatir el efecto hemotóxico de los agentes quimioterapéuticos, tales como 5-fluorouracilo, y en asma. Los compuestos de la invención se pueden utilizar en especial para el tratamiento de enfermedades que respondan a la inhibición de la quinasa receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Los compuestos de la presente invención muestran efectos útiles en el tratamiento de trastornos que se presentan como un resultado de trasplante, por ejemplo trasplante alogénico, en especial rechazo de tejido, tal como especial bronquiolitis obliterativa (OB), es decir, un rechazo crónico de trasplantes pulmonares alogénicos. En contraste con los pacientes sin bronquiolitis obliterativa, aquéllos con bronquiolitis obliterativa con frecuencia muestran una concentración elevada de factor de crecimiento derivado de plaquetas en los fluidos de lavado

bronquioalveolar

Los compuestos de la presente invención también son efectivos en las enfermedades asociadas con la migración y proliferación de células de músculo liso vasculares (en donde con frecuencia también tienen un papel el PDGF y el PDGF-R), tales como restenosis y ateroesclerosis. Estos efectos, y sus consecuencias para la proliferación o migración de las células de músculo liso vasculares *in vitro* e *in vivo*, se pueden demostrar mediante la administración de los compuestos de la presente invención, pero también mediante la investigación de su efecto sobre el engrosamiento de la íntima vascular en seguida de lesión mecánica *in vivo*.

La familia trk de receptores de neurotrofina (trkA, trkB, trkC) promueve la sobrevivencia, crecimiento, y diferenciación de los tejidos neuronales y no neuronales. La proteína trkB se expresa en las células tipo neuroendocrino en el intestino delgado y en el colon, y en las células alfa del páncreas, en los monocitos y macrófagos de los nodos linfáticos y del bazo, y en las capas granulares de la epidermis (Shibayama y Koizumi, 1996). La expresión de la proteína TrkB se ha asociado con un progreso desfavorable de tumores de Wilms y de neuroblastomas. Más aún, la TrkB se expresa en las células de próstata cancerosas, pero no en las células normales. La trayectoria de señalización corriente abajo de los receptores de trk involucra la cascada de activación MAPK a través de los genes Shc, Ras activado, ERK-1, y ERK-2, y la trayectoria de transducción PLC-gamma-1 (Sugimoto y colaboradores, 2001).

La quinasa, c-Src, transmite señales oncogénicas de muchos receptores. Por ejemplo, la sobre-expresión del EGFR ó de HER2/neu en tumores, conduce a la activación constitutiva de c-src, que es característica de las células malignas, pero que está ausente de las células normales. Por otra parte, los ratones deficientes en la expresión de c-src, exhiben un fenotipo osteopetrótico, indicando una participación clave de c-src en la función de los osteoclastos, y una posible involucreción en los trastornos relacionados.

La quinasa de la familia Tec, Bmx, una proteína quinasa tirosina no receptora, controla la proliferación de las células de cáncer epiteliales mamarias

Se mostró que el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos ejerce un efecto amortiguador negativo sobre el crecimiento óseo, y una inhibición de la proliferación de condrocitos. La displasia tanatofórica es causada por diferentes mutaciones en el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos, y una mutación, TDII FGFR3, tiene una actividad de quinasa de tirosina constitutiva que activa el factor de transcripción Stat1, conduciendo a la expresión de un inhibidor del ciclo celular, detención del crecimiento, y desarrollo anormal de huesos (Su y colaboradores, Nature, 1997, 386, 288-292). El FGFR3 también se expresa con frecuencia en múltiples cánceres de tipo mieloma. Los inhibidores de la actividad de FGFR3 son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunes mediadas por células-T, incluyendo, pero no limitándose a, artritis reumatoide (RA), artritis de colágeno II, esclerosis múltiple (MS), lupus eritematoso sistémico (SLE).

psoriasis, diabetes de establecimiento juvenil, enfermedad de Sjogren, enfermedad de la tiroides, sarcoidosis, uveítis autoinmune, enfermedad inflamatoria del intestino (de Crohn y colitis ulcerativa), enfermedad celiaca, y miastenia gravis

5 La actividad de la quinasa de suero y regulada por glucocorticoide (SGK), está correlacionada con actividades perturbadas del canal de iones, en particular aquéllas de los canales de sodio y/o potasio, y los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de hipertensión

10 Lin y colaboradores (1997) *J. Clin Invest* 100, 8 2072-2078 y P Lin (1998) *PNAS* 95, 8829-8834, han mostrado una inhibición del crecimiento tumoral y vascularización, y también una reducción en las metástasis pulmonares durante infecciones adenovirales, o durante las inyecciones del dominio extracelular de Tie-2 (Tek) en modelos de

15 xenoinjerto de tumor de mama y melanoma. Los inhibidores de Tie2 se pueden utilizar en situaciones en donde la neovascularización tenga lugar de una manera inapropiada (es decir, en retinopatía diabética, inflamación crónica, psoriasis, sarcoma de Kaposi, neovascularización crónica debido a degeneración macular, artritis reumatoide, hemangioma

20 infantil, y cánceres)

 Lck tiene un papel en la señalización de células-T. Los ratones que carecen del gen Lck tienen una mala capacidad para desarrollar timocitos. La función de Lck como un activador positivo de la señalización de células-T, sugiere que los inhibidores de Lck pueden ser

25 útiles para el tratamiento de enfermedad autoinmune, tal como artritis

reumatoide

Los JNKs, junto con otros MAPKs, se han implicado por tener un papel en la mediación de la respuesta celular al cáncer, la acumulación de plaquetas inducida por trombina, trastornos de inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunes, muerte celular, alergias, osteoporosis, y enfermedad cardíaca. Los objetivos terapéuticos relacionados con la activación de la trayectoria de JNK incluyen leucemia mielógena crónica (CML), artritis reumatoide, asma, osteoartritis, isquemia, cáncer, y enfermedades neurodegenerativas. Como un resultado de la importancia de la activación de JNK asociada con la enfermedad del hígado o con episodios de isquemia hepática, los compuestos de la invención también pueden ser útiles para tratar diferentes trastornos hepáticos. También se ha reportado un papel de JNK en la enfermedad cardiovascular, tal como infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva, debido a que se ha demostrado que JNK media las respuestas hipertróficas a diferentes formas de tensión cardíaca. Se ha demostrado que la cascada de JNK también tiene un papel en la activación de células-T, incluyendo la activación del promotor IL-2. Por consiguiente, los inhibidores de JNK pueden tener valor terapéutico para alterar las respuestas inmunes patológicas. También se ha establecido un papel para la activación de JNK en diferentes cánceres, sugiriendo el uso potencial de inhibidores de JNK en cáncer. Por ejemplo, el JNK constitutivamente activado está asociado con la tumorigénesis mediada por HTLV-1 [Oncogene 13:135-42 (1996)]. JNK puede tener un papel en el sarcoma de Kaposi (KS). Otros efectos proliferativos de otras citoquinas implicadas en la

proliferación de sarcoma de Kaposi, tales como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), IL-6, y TNF α , también pueden ser mediados por JNK. En adición, la regulación del gen c-jun en las células transformadas p210 BCR-ABL corresponde a la actividad de JNK, sugiriendo un papel de los inhibidores de JNK en el tratamiento de leucemia mielógena crónica (CML) [Blood 92 2450-60 (1998)].

Se cree que ciertas condiciones proliferativas anormales están asociadas con la expresión de raf, y por consiguiente, se cree que responden a la inhibición de la expresión de raf. Los niveles anormalmente altos de expresión de la proteína raf también están implicados en la transformación y proliferación de células anormales. También se cree que estas condiciones proliferativas anormales responden a la inhibición de la expresión de raf. Por ejemplo, se cree que la expresión de la proteína c-raf tiene un papel en la proliferación celular anormal, debido a que se ha reportado que el 60 por ciento de todas las líneas celulares de carcinoma pulmonar expresan niveles inusualmente altos de ARNm y proteína de c-raf. Otros ejemplos de condiciones proliferativas anormales son trastornos hiperproliferativos, tales como cánceres, tumores, hiperplasia, fibrosis pulmonar, angiogénesis, psoriasis, aterosclerosis, y proliferación de células de músculo liso en los vasos sanguíneos, tal como estenosis o restenosis en seguida de angioplastia. La trayectoria de señalización celular de la cual raf es una parte, también se ha implicado en trastornos inflamatorios caracterizados por proliferación de células-T (activación y crecimiento de células-T), tales como rechazo de injerto de tejido,

choque por endotoxina, y nefritis glomerular, por ejemplo

Las proteína quinasas activadas por tensión (SAPKs) son una familia de proteína quinasas que representan la penúltima etapa en las trayectorias de transducción de señales que dan como resultado la
5 activación del factor de transcripción c-jun y la expresión de genes regulados por c-jun. En particular, c-jun está involucrado en la transcripción de genes que codifican proteínas involucradas en la reparación del ADN que esté dañado debido a agresiones genotóxicas. Por consiguiente, los agentes que inhiban la actividad de SAPK en una
10 célula, previenen la reparación del ADN, y sensibilizan a la célula a los agentes que induzcan daño del ADN, o que inhiban la síntesis del ADN e induzcan apoptosis de una célula, o que inhiban la proliferación celular.

Las proteína quinasas activadas por mitógeno (MAPKs) son miembros de trayectorias de transducción de señales que activan los
15 factores de transcripción, los factores de traducción, y otras moléculas objetivo, en respuesta a una variedad de señales extracelulares. Las proteína quinasas activadas por mitógeno se activan mediante la fosforilación en un motivo de fosforilación doble que tenga la secuencia Thr-X-Tyr, por parte de las quinasas de proteína quinasa activada por
20 mitógeno (MKKs). En los eucariotes superiores, el papel fisiológico de la señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno se ha correlacionado con eventos celulares, tales como proliferación, oncogénesis, desarrollo, y diferenciación. De conformidad con lo anterior, la capacidad para regular la transducción de señal por medio
25 de estas trayectorias (en particular por medio de MKK4 y MKK6) podría

conducir al desarrollo de tratamientos y terapias preventivas para enfermedades humanas asociadas con la señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno, tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, y cáncer

5 La familia de proteína quinasas ribosomal S6 humana consiste en cuando menos ocho miembros (RSK1, RSK2, RSK3, RSK4, MSK1, MSK2, p70S6K, y p70S6 Kb) Las proteína quinasas ribosomal S6 tienen importantes funciones pleotrópicas, entre ellas un papel clave en la regulación de la traducción del ARNm durante la biosíntesis de proteína
10 (*Eur J Biochem*, Noviembre de 2000, 267(21): 6321-30, *Exp Cell Res* 25 de noviembre de 1999, 253 (1) 100-9, *Mol Cell Endocrinol* 25 de mayo de 1999, 151(1-2) 65-77) La fosforilación de la proteína ribosomal S6 mediante p70S6 también se ha implicado en la regulación de la patología celular (*Immunol. Cell Biol* Agosto de 2000, 78(4) 447-51) y
15 del crecimiento celular (*Prog Nucleic Acid Res Mol. Biol* , 2000,65:101-27), y por consiguiente, puede ser importante en la metástasis tumoral, la respuesta inmune, y la reparación de tejido, así como en otras condiciones de enfermedad

 Las SAPKs (también denominadas "quinasas N-terminales jun" o
20 "JNKs") son una familia de proteína quinasas que representan la penúltimo etapa en las trayectorias de traducción de señales que dan como resultado la activación del factor de transcripción c-jun y la expresión de genes amortiguadores por c-jun En particular, c-jun está involucrado en la transcripción de genes que codifican proteínas
25 involucradas en la reparación del ADN que esté dañado debido a

agresiones genotóxicas Los agentes que inhiben la actividad de SAPK en una célula, previenen la reparación del ADN y sensibilizan a la célula a las modalidades terapéuticas de cáncer que actúan mediante la inducción de daño del ADN

5 BTK tiene un papel en la enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, tal como lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, vasculitis múltiples, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), miastenia gravis, y asma Debido al papel de BTK en la activación de las células-B, los inhibidores de BTK son útiles como inhibidores de la
10 actividad patogénica mediada por células-B, tales como la producción de auto-anticuerpos, y son útiles para el tratamiento de linfoma de células-B y leucemia

CHK2 es un miembro de la familia de quinasa de punto de verificación de las proteína quinasas serina/treonina, y está involucrado
15 en un mecanismo utilizado para la vigilancia del daño del ADN, tal como el daño causado por mutágenos ambientales y especies de oxígeno reactivas endógenas. Como resultado, está implicado como un supresor de tumor y como un objetivo para la terapia de cáncer.

CSK tiene influencia sobre el potencia metastásico de las células
20 de cáncer, en particular de cáncer de colon.

Fes es una proteína quinasa tirosina no receptora que se ha implicado en una variedad de trayectorias de transducción de señales de citoquina, así como en la diferenciación de células mieloides Fes también es un componente clave de la maquinaria de diferenciación de
25 granulocitos

La actividad de la quinasa de tirosina receptora Flt3 está implicada en leucemias y en síndrome mielodisplásico. En aproximadamente el 25 por ciento de la leucemia mielógena aguda, las células de leucemia expresan una forma constitutivamente activa de la quinasa de tirosina (p) FLT3 auto-fosforilada sobre la superficie celular. La actividad de p-FLT3 confiere la ventaja de crecimiento y supervivencia sobre las células leucémicas. Los pacientes con leucemia aguda, cuyas células de leucemia expresen la actividad de quinasa p-FLT3, tienen un mal resultado clínico global. La inhibición de la actividad de quinasa p-FLT3 induce apoptosis (muerte celular programada) de las células leucémicas.

Los inhibidores de IKK α e IKK β (1 y 2), son terapéuticos para enfermedades que incluyen artritis reumatoide, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoartritis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aterosclerosis, psoriasis, esclerosis múltiple, embolia, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Alzheimer, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, hemorragia subaracnoidea, u otras enfermedades o trastornos asociados con una producción excesiva de mediadores inflamatorios en el cerebro y en el sistema nervioso central.

Met está asociado con la mayoría de los tipos de cánceres humanos mayores, y su expresión con frecuencia está correlacionada con un mal pronóstico y con metástasis. Los inhibidores de Met son terapéuticos para las enfermedades que incluyen cánceres, incluyendo

cáncer de pulmón, NSCLC (cáncer pulmonar que no es de células pequeñas), cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de los tubos de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cérvix, carcinoma de la vagina, o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de las glándulas tiroides, paratiroides, o adrenales), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la niñez, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o del uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal), malignidad pediátrica, neoplasmas del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del sistema nervioso central, tumores del eje espinal, glioma del tallo cerebral, o adenomas de pituitaria), cánceres de la sangre, tales como leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, etcétera, enfermedad cutánea neoplásica del esófago (síndrome pre-maligno), micosis fungoides e hipertrofia prostática benigna, enfermedades relacionadas con diabetes tales como retinopatía diabética, isquemia retinal y neovascularización retinal, cirrosis hepática, enfermedad cardiovascular tal como ateroesclerosis, enfermedad inmunológica tal como enfermedad autoinmune, y enfermedad renal. De preferencia, la enfermedad es cáncer, tal como

leucemia mieloide aguda, y cáncer colo-rectal.

La quinasa relacionada con Nima 2 (Nek2) es una proteína quinasa regulada por el ciclo celular, con una máxima actividad al establecimiento de la mitosis que se localiza en el centrosoma. Los estudios funcionales han implicado a la Nek2 en la regulación de la separación del centrosoma y la formación de huso. La proteína Nek2 está elevada de 2 a 5 veces en las líneas celulares derivadas a partir de un rango de tumores humanos, incluyendo aquellos cervicales, de ovario, de próstata, y en particular de mama.

Las enfermedades o condiciones mediadas por p70S6K incluyen, pero no se limitan a, trastornos proliferativos, tales como cáncer y esclerosis tuberosa.

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona además un método para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente en un sujeto que necesite tal tratamiento, cuyo método comprende administrar a este sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva (ver, *"Administration and Pharmaceutical Compositions"* infra) de un compuesto de la Fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosificación requerida variará dependiendo del modo de administración, de la condición particular que se vaya a tratar, y del efecto deseado.

Administración y Composiciones Farmacéuticas

En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente efectivas por medio de cualquiera de los

modos usuales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente, dependiendo de la severidad de la enfermedad, de la edad y salud relativa del sujeto, de la potencia del compuesto utilizado, y de otros factores. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente con dosificaciones diarias de aproximadamente 0.03 a 2.5 miligramos/kilogramo de peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero superior, por ejemplo en seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0.5 miligramos a aproximadamente 100 miligramos, convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día, o en una forma retardada. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral comprenden de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingrediente activo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas por cualquier vía convencional, en particular enteralmente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, tópicamente, por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungentos o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, se pueden fabricar

de una manera convencional mediante métodos de mezcla, granulación, o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser tabletas o cápsulas de gelatina que comprendan al ingrediente activo junto con a) diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, 5 celulosa, y/o glicina, b) lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, y/o polietilén-glicol, para tabletas también c) aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio, y/o polivinil-pirrolidona, si se desea: d) 10 desintegrantes, por ejemplo almidones, ágar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes, y/o e) absorbentes, colorantes, saborizantes, y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se pueden preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las 15 composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o amortiguadores. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones 20 adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención con un vehículo. Un vehículo puede incluir solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche 25 que comprenda un miembro de respaldo, un depósito que contenga al

compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad de liberación para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel. También se pueden utilizar formulaciones transdérmicas de matriz. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo a la piel y a los ojos, de preferencia son soluciones acuosas, ungentos, cremas, o geles bien conocidos en este campo. Pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de tonicidad, amortiguadores, y conservadores.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en cantidades terapéuticamente efectivas en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). Por ejemplo, se pueden presentar efectos sinérgicos con otras sustancias inmunomoduladoras o anti-inflamatorias, por ejemplo cuando se utilicen en combinación con ciclosporina, rapamicina, o ascomicina, o análogos inmunosupresores de las mismas, por ejemplo ciclosporina A (CsA), ciclosporina G, FK-506, rapamicina, o compuestos comparables, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, micofenolato-mofetil, 15-desoxi-espergualina, anticuerpos inmunosupresores, en especial anticuerpos monoclonales para los receptores de leucocitos, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45, CD58, ó sus ligandos, u otros compuestos inmunomoduladores, tales como CTLA41g. Cuando los compuestos de la invención se administran en conjunto con

otras terapias, las dosificaciones de los compuestos co-administrados, por supuesto, variarán dependiendo del tipo de co-fármaco utilizado, del fármaco específico utilizado, de la condición que se esté tratando, y así consecutivamente.

5 La invención también proporciona combinaciones farmacéuticas, por ejemplo un kit, que comprende a) un primer agente, el cual es un compuesto de la invención como se da a conocer en la presente, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) cuando
10 menos un co-agente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

 Los términos "co-administración" o "administración combinada", o similares, como se utilizan en la presente, comprenden la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y se pretende que incluyan regímenes de tratamiento en los cuales los
15 agentes no necesariamente sean administrados por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

 El término "combinación farmacéutica", como se utiliza en la presente, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo, e incluye tanto las combinaciones fijas
20 como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la Fórmula I y un co-agente, se administran ambos a un paciente de una manera simultánea en la forma de una sola entidad o dosificación. El
25 término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la Fórmula I y un co-agente, se administran

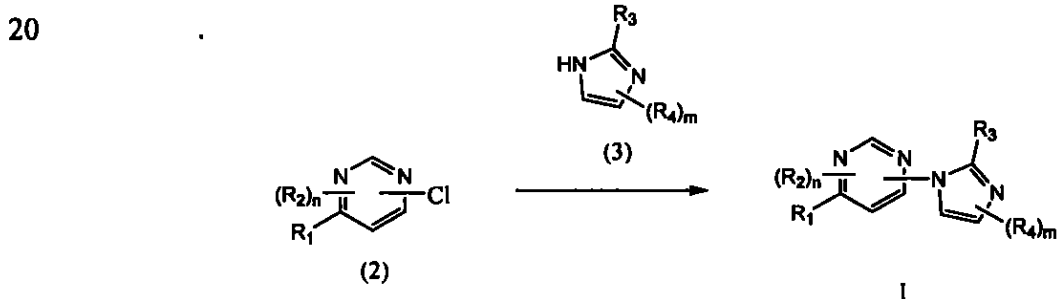
ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea de una manera simultánea, concurrente, o en secuencia, sin límites de tiempo específicos, en donde esta administración proporcione niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Lo último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más ingredientes activos.

Procesos para Fabricar los Compuestos de la Invención

La presente invención también incluye procesos para la preparación de los compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede necesitarse proteger a los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio, o carboxilo, en donde se deseen éstos en el producto final, con el fin de evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica convencional, por ejemplo, ver T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

Los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar procediendo como en el siguiente Esquema de Reacción I.

Esquema de Reacción I



25 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n , y m son como se definen para la

Fórmula I en la Breve Descripción de la Invención. Un compuesto de la Fórmula I se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula 2 con un compuesto de la Fórmula 3 en la presencia de una base adecuada (por ejemplo, DIPEA, o similar), y un solvente adecuado (por ejemplo, butanol, tetrahidrofurano, dimetil-formamida, o similar) La reacción procede en un intervalo de temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 120°C, y puede tomar hasta aproximadamente 20 horas para realizarse

Se puede encontrar un ejemplo detallado de la síntesis de un compuesto de la Fórmula I en los ejemplos, más adelante

Procesos Adicionales para Fabricar los Compuestos de la Invención

Un compuesto de la invención se puede preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, mediante la reacción de la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. De una manera alternativa, se puede preparar una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, mediante la reacción de la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. De una manera alternativa, las formas de sal de los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando sales de los materiales de inicio o intermediarios

Las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos de la invención, se pueden preparar a partir de la sal de adición de base o de la sal de adición de ácido correspondiente, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en una forma de sal de adición

de ácido, se puede convertir hasta la base libre correspondiente mediante su tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, una solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similar) Un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de base se
5 puede convertir hasta el ácido libre correspondiente, tratándose con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etcétera).

Los compuestos de la invención en una forma no oxidada, se pueden preparar a partir de N-óxidos de los compuestos de la invención, mediante su tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre,
10 dióxido de azufre, trifenil-fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similar) en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similar) de 0°C a 80°C.

Se pueden preparar derivados de profármaco de los compuestos de la invención, mediante métodos conocidos por los expertos en la
15 técnica (por ejemplo, para mayores detalles, ver Saulnier y colaboradores (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Volumen 4, página 1985). Por ejemplo, se pueden preparar profármacos apropiados mediante la reacción de un compuesto no derivado de la
20 invención con un agente carbamilador adecuado (por ejemplo, de 1,1-aciloxialquilarbanoclorhidato, carbonato de para-nitrofenilo, o similar).

Se pueden hacer derivados protegidos de los compuestos de la invención por medios conocidos por los expertos en la técnica Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos
25 protectores y su remoción, se puede encontrar en T W. Greene,

"Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª edición, John Wiley and Sons, Inc , 1999.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar o formar convenientemente durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos) Los hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente mediante recristalización a partir de una mezcla acuosa/de solventes orgánicos, utilizando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano, o metanol

Los compuestos de la invención se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales mediante la reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diaestereoisoméricos, separar los diaestereoisómeros, y recuperar los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo utilizando derivados diaestereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, sales diaestereoméricas cristalinas) Los diaestereómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etcétera), y se pueden separar fácilmente aprovechando estas distinciones Los diaestereómeros se pueden separar mediante cromatografía, o de preferencia mediante técnicas de separación/resolución basadas en las diferencias en la solubilidad Luego se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la

racemización Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica, se puede encontrar en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc , 1981

En resumen, los compuestos de la Fórmula I se pueden hacer mediante un proceso que involucra

(a) aquéllos de los esquemas de reacción I y II, por ejemplo los compuestos de acoplamiento de la Fórmula 8 con R_6YOH de acuerdo con el esquema de reacción I, y

(b) opcionalmente convertir un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable,

(c) opcionalmente convertir una forma de sal de un compuesto de la invención, a una forma que no sea de sal;

(d) opcionalmente convertir una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;

(e) opcionalmente convertir una forma de N-óxido de un compuesto de la invención hasta su forma no oxidada,

(f) opcionalmente resolver un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros,

(g) opcionalmente convertir un compuesto no derivado de la invención en un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable, y

(h) opcionalmente convertir un derivado de profármaco de un compuesto de la invención hasta su forma no derivada

Hasta no se describa particularmente la producción de los

materiales de inicio, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de una manera análoga a los métodos conocidos en la técnica, o como se da a conocer en los ejemplos que se encuentran posteriormente en la presente

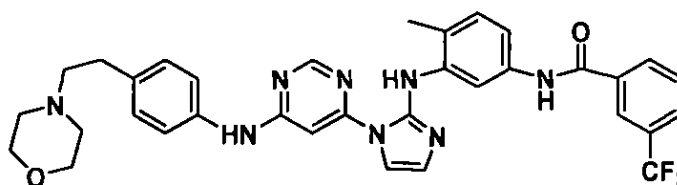
- 5 Un experto en este campo apreciará que las transformaciones anteriores son solamente representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que similarmente se pueden utilizar otros métodos bien conocidos

Ejemplos

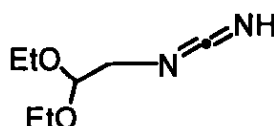
- 10 La presente invención se ejemplifica adicionalmente, pero no se limita, mediante los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de los compuestos de la Fórmula I de acuerdo con la invención

Ejemplo 1

- 15 N-[4-metil-3-(1-{6-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida



- 20 N-(2,2-dietoxi-etil)-carbodi-imida

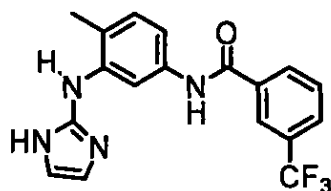


- 25 Una solución del dietil-acetal de aminoacetaldehído (13.16 gramos, 99 milimoles) en éter (35 mililitros) se agregó a una suspensión

160
161

de CNBr (10.47 gramos, 99 milimoles) en hexano (35 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se removió mediante filtración, y se lavó con éter. El filtrado combinado se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con diclorometano hasta metanol al 4 por ciento en diclorometano, gradiente) proporcionó el compuesto de título (7.0 gramos, 44.7 por ciento, la mitad de la amina de inicio sirvió como una base sacrificial en la reacción) (R_f 2.70, 4 por ciento de metanol en diclorometano, teñido con ácido molibdatofosfórico etanólico al 10 por ciento) ^1H RMN 400 MHz (CDCl_3) δ 4.58 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 2H), 3.65 (br, s, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 3.16 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.23 (t, 6H, $J = 6.8$ Hz).

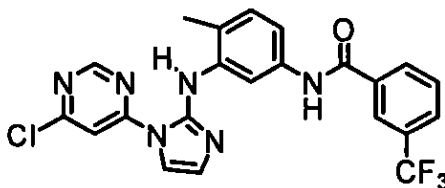
N-[3-(1H-imidazol-3-ilamino)-4-metil-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida



Una mezcla de N-(2,2-dietoxi-etil)-carbodi-imida (398 miligramos, 2.51 milimoles), 3-amino-4-metil-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida (649 miligramos, 2.20 milimoles), ácido metansulfónico (143 microlitros, 2.20 milimoles) en etanol (25 mililitros) se calienta a reflujo durante 16 horas. Se agrega una porción adicional de N-(2,2-dietoxi-etil)-carbodi-imida (525 miligramos, 3.32 milimoles) y ácido metansulfónico (143 microlitros, 2.20 milimoles). Después de 3 horas adicionales a reflujo, la mezcla de

reacción se concentra El residuo se disuelve en HCl (6N, 5 mililitros).y
etanol (5 mililitros). Después de agitar durante la noche, la mezcla de
reacción se concentra y se basifica con una solución de NaOH al 25 por
ciento hasta un pH de 14 La mezcla se agita durante 30 minutos se
5 extrae con CH₂Cl₂, se seca, se concentra, y se purifica mediante
cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con Na₃ 7N en
metanol diclorometano desde el 2 por ciento hasta el 4 por ciento), para
dar el compuesto de título

10 **N-[3-[1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil]-**
3-trifluoro-metil-benzamida

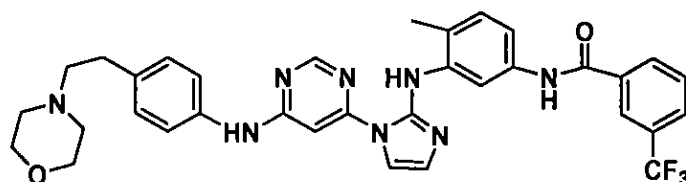


15

Una mezcla de N-[3-(1H-imidazol-2-ilamino)-4-metil-fenil]-3-
trifluoro-metil-benzamida (330 miligramos, 0.92 milimoles), 4,6-dicloro-
pirimidina (409 miligramos, 2.75 milimoles), N,N-di-isopropil-etil-amina
20 (500 microlitros, 2.87 milimoles) en 2-butanol (20 mililitros), se calienta
a 110°C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se concentra El
sólido se lava con carbonato de sodio saturado, agua, acetato de etilo, y
se seca para dar el compuesto de título ¹H RMN 600 MHz (DMSO-d₆) δ
10.71 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29
25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H),

7.77 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.38 (s, 3H); EM m/z 473.3 ($M + 1$).

N-[4-metil-3-(1-{6-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-imidazol-2-il-amino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida

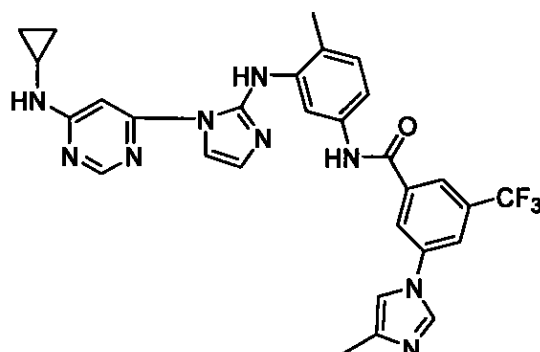


- 10 Un frasco de Smith (de 2 a 5 mililitros) se carga con N-{3-[1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il-amino]-4-metil-fenil}-3-trifluoro-metil-benzamida (16.8 miligramos, 0.035 milimoles), 4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamina (22 miligramos, 0.11 milimoles), monohidrato de ácido p-toluensulfónico (4.4 miligramos, 0.023 milimoles), y sulfóxido de dimetilo
- 15 (0.5 mililitros). Después de purgar con argón, el frasco se sella y se irradia a 100°C durante 1.5 horas en un Sintetizador de Smith. La solución resultante se somete a purificación mediante LC-MS de fase inversa, para dar el compuesto de título. ^1H RMN 600 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.50 (s, 1H),
- 20 8.30 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.03 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.13 (br, 2H), 2.98 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.33
- 25 (s, 3H), EM m/z 643.4 ($M + 1$)

Ejemplo 2

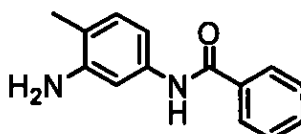
N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida

5



10

N-(3-amino-4-metil-fenil)-benzamida



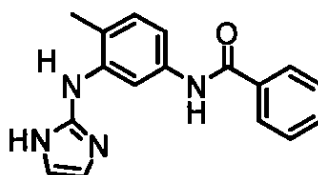
A una solución de 4-metil-3-nitro-anilina (15.86 gramos, 104 milimoles), piridina (170 mililitros, 208 milimoles) en CH_2Cl_2 (150 mililitros) a 0°C , se le agregó cloruro de benzofilo (13.30 mililitros, 114 milimoles) por goteo. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se lavó con una solución saturada de carbonato de sodio, agua, luego etil-éter, para proporcionar el compuesto de nitro deseado, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin mayor purificación. ^1H RMN 600 MHz (*Acetona- d_6*) δ 9.85 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.05 -8.02 (m, 3H), 7.60 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.53 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 2.54 (s, 3H); EM m/z 257.3 ($M + 1$).

El compuesto de nitro se disolvió en etanol (250 mililitros).

Después de la hidrogenación sobre paladio (10 por ciento en peso sobre carbón activado, húmedo, tipo Degussa, 5 gramos) utilizando un Agitador Parr, de 1.4 a 2.1 kg/cm² de H₂, durante 16 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Zelite, y se lavó con etanol. El filtrado combinado y los lavados se concentraron para proporcionar el compuesto de título de N-(3-amino-4-metil-fenil)-benzamida (22.43 gramos, 95 por ciento sobre dos etapas), el cual se utilizó para la siguiente reacción sin mayor purificación.

¹H RMN 600 MHz (Acetona-d₆) δ 9.40 (s, 0.4H), 9.23 (s, 0.6H), 7.96 (t, 2 H, J = 7.8 Hz), 7.55 – 7.52 (m, 1 H), 7.49 (d, 1 H, J = 7.2 Hz), 7.47 (d, 1 H, J = 7.2 Hz), 7.37 (d, 0.4 H, J = 8.4 Hz), 7.31 (s, 0.6 H), 7.17 (s, 0.4 H), 7.11 (d, 0.4 H, J = 8.4 Hz), 7.95 (d, 0.6 H, J = 8.4 Hz), 7.91 (d, 0.6 H, J = 8.4 Hz), 4.44 (br, s, 1.2 H), 2.90 (br, s, 0.8 H), 2.11 (s, 1.8 H), 1.98 (s, 1.2 H), EM m/z 227.3 (M + 1).

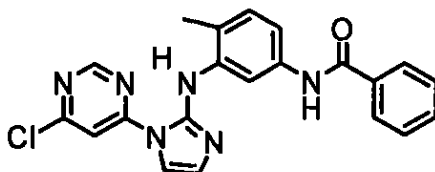
N-[3-(1H-imidazol-2-ilamino)-4-metil-fenil]-benzamida



Una mezcla de N-(2,2-dietoxi-etil)-carbodiimida (10.38 gramos, 65.5 milimoles), 3-amino-4-metil-fenil]-benzamida (7.42 gramos, 32.8 milimoles), ácido metansulfónico (3.20 mililitros, 49.3 milimoles) en etanol (200 mililitros), se calentó a reflujo durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentró (no se buscó la purificación en esta etapa). El residuo se disolvió en una solución de HCl (6N, 30 mililitros). Después

de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución de NaOH al 25 por ciento a 0°C hasta un pH = 6, y luego se basificó con una solución saturada de carbonato de sodio a un pH = 11. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se extrajo con etanol en CH₂Cl₂ (100 mililitros), y luego etanol al 10 por ciento en CH₂Cl₂ (100 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron, y se secaron al vacío. El residuo se trituró en CH₂Cl₂ (50 mililitros). El sólido se recolectó mediante filtración, y se lavó con CH₂Cl₂, se secó para proporcionar el compuesto de título de N-[3-(1H-imidazol-2-ilamino)-4-metil-fenil]-benzamida como un sólido blanco (4.80 gramos, 50 por ciento). ¹H RMN 600 MHz (DMSO-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.00 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.94 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.56 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.49 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.25 (dd, 1H, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.80 (br, s, 1H), 6.65 (br, s, 1H), 2.20 (s, 3H), EM m/z 293.4 (M + 1).

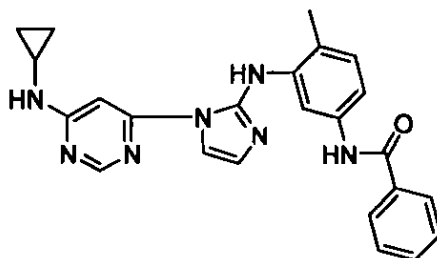
N-[3-[1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil]-benzamida



Una mezcla de N-[3-(1H-imidazol-2-ilamino)-4-metil-fenil]-3-benzamida (3.41 gramos, 11.7 milimoles), 4,6-dicloro-pirimidina (5.20 gramos, 34.9 milimoles), N,N-di-isopropil-etil-amina (6.10 mililitros, 35.0 milimoles) en 2-butanol (150 mililitros) se calentó a 100°C. Después de

16 horas, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se lavó con carbonato de sodio saturado, agua, acetato de etilo, y se secó para proporcionar el compuesto de título (2 65 gramos, 56 por ciento), el filtrado de acetato de etilo se condensó, y se pasó por cromatografía por evaporación (gel de sílice, eluyendo con metanol en diclorometano en un gradiente del 1 por ciento al 5 por ciento), para proporcionar una porción adicional del compuesto de título (500 miligramos, 10 por ciento). ¹H RMN 600 MHz (DMSO-d₆) δ 10 66 (s, 1H), 10 26 (s, 1H), 9 08 (s, 1 H), 8 80 (s, 1 H), 8 16 (s, 1 H), 7 98 (d, 2H, J = 7 2 Hz), 7 82 (m, 1H), 7 58 (t, 1H, J = 7 8 Hz), 7 52 (t, 2H, J = 7 8 Hz), 7 39 (d, 1H, J = 8 4 Hz), 7 18 (d, 1H, J = 8 4 Hz), 6 93 (m, 1H), 2 36 (s, 3H), EM m/z 405 1 (M + 1).

N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-benzamida



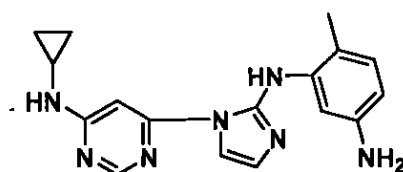
Una mezcla de N-{3-[1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-benzamida (2 65 gramos, 6 55 milimoles), ciclopropil-amina (8 8 mililitros, 124 43 milimoles) en 2-propanol (30 mililitros), se calentó a 65°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente, y se concentró. El sólido amarillo residual se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar

el compuesto de título El compuesto de título crudo obtenido se utilizó directamente para la reacción de la siguiente etapa sin mayor purificación

¹H RMN 600 MHz (DMSO-d₆) δ 11.13 (bs, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.10 (bs, 1H), 7.98 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 7.71 (bs, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.34 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 6.88 (s, 1H), 6.74 (bs, 1H), 2.61 (bs, 1H), 2.33 (s, 3H), 0.82 (s, 2H), 0.53 (s, 2H), EM m/z 426.5 (M + 1)

N-3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metil-bencen-1,3-diamina

10

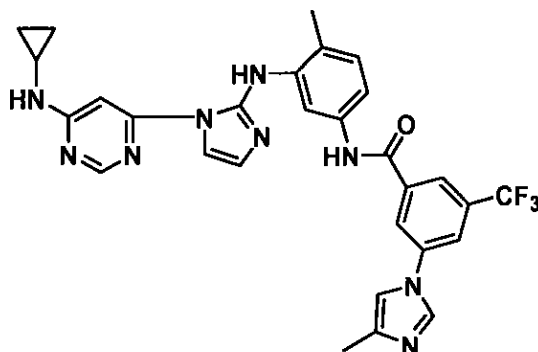


El producto crudo de N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il-amino]-4-metil-fenil}-benzamida se disolvió en una solución acuosa de HCl (6N, 50 mililitros), y se calentó a 105°C durante 6 horas. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado blanco se filtró y se lavó con agua. La solución filtrada combinada se concentró hasta obtener un aceite viscoso. La adición de una solución acuosa saturada de carbonato de sodio al aceite trituró el compuesto de título como un sólido amarillo, el cual se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó al aire (1.6 gramos, 74 por ciento sobre dos etapas). ¹H RMN 600 MHz (DMSO-d₆) δ 10.91 (bs, 1H), 8.44 (bs, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (bs, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.70 (bs, 1H), 6.08 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.82 (bs, 2H), 2.61 (bs, 1H), 2.18 (s, 3H), 0.81 (s, 2H), 0.52 (s, 2H), EM

25

m/z 322.4 ($M + 1$)

N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida



5

10 A una solución de N-3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metil-bencen-1,3-diamina (1 38 gramos, 4 28 milimoles), ácido 3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-benzoico (1 18 gramos, 4 37 milimoles), y DIPEA (3 mililitros, 17 2 milimoles) en dimetilformamida (20 mililitros), se le agregó HATU (1 68 gramos, 4.42

15 milimoles) como un sólido. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó, y el aceite residual se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El sólido blanco precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua. Luego el sólido se formó en una pasta en metanol a 50°C durante

20 30 minutos. El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con MeOH, se secó al vacío para proporcionar el compuesto de título (2 14 gramos, 87 por ciento). ^1H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10.21 (bs, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.78 (s, 1 H), 8.54-8.44 (m, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (bs, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.40 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz,

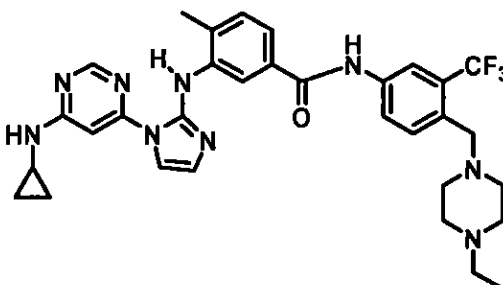
25 1.2 Hz), 7.20 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.89 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 6.74 (bs, 1H),

164
170

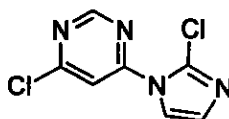
2.66 (bs, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 0.82 (bs, 2H), 0.53 (bs, 2H),
EM m/z 574.2 ($M + 1$)

Ejemplo 3

Síntesis de 3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-Il)-1H-imidazol-2-ilamino]-N-[4-(4-etil-piperazin-1-Ilmetil)-3-trifluoro-metil-fenil]-4-metil-benzamida



4-cloro-6-(2-cloro-imidazol-1-il)-pirimidina

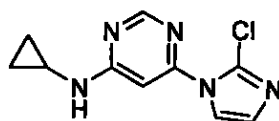


Se mezclaron 2-cloro-1H-imidazol (2.0 gramos, 20 milimoles), 4,6-dicloro-pirimidina (6 gramos, 40 milimoles), y DIEA (10.4 mililitros, 60 milimoles) en 40 mililitros de butanol, y se pusieron a reflujo a 120°C durante 24 horas. El solvente se removió mediante evaporación giratoria. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice (EtOAc al 0 por ciento/hexanos hasta EtOAc al 20 por ciento/hexanos, gradiente), y se proporcionó el compuesto de título (2.6 gramos, rendimiento del 62 por ciento), como un sólido amarillo. R_f = 0.25 (EtOAc al 20 por ciento/hexanos), ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.17 (d, 1H);

171 60

EM m/z 215 4 ($M + 1$).

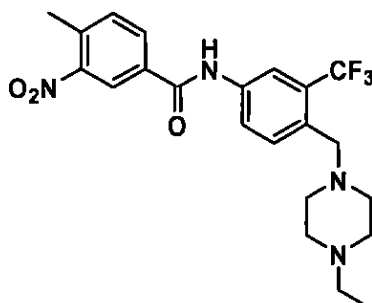
[6-(2-cloro-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-ciclopropil-amina



5

Se mezclaron 4-cloro-6-(2-cloro-imidazol-1-il)-pirimidina (0 85 gramos, 4 milimoles) y ciclopropil-amina (1 4 mililitros, 20 milimoles) en 10 mililitros de metanol, y se agitaron a 50°C durante 12 horas. Después de que se terminó la reacción, el solvente se removió mediante evaporación giratoria. El producto crudo se lavó con agua, y se llevó a sequedad para dar el compuesto de título (0.84 gramos, 90 por ciento), ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 8 45 (s, 1H), 8 17(d, 1H), 7 75(s, 1H), 7.08(s, 1H), 6 80(d, 1H), 3 34(s, 1H), 0 78(br, 2H), 0 52(br, 2H), EM m/z 236 4 ($M+1$)

15

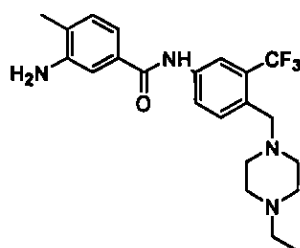


20

A una solución de 4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluoro-metil-fenilamina (3.0 gramos, 1.04 milimoles, 1 0 equivalentes) en diclorometano (5 2 mililitros), se le agregó di-isopropil-etil-amina (2.00 mililitros, 1 14 milimoles, 1 1 equivalentes). La solución se enfrió a 0°C, después de lo cual se agregó cloruro de 4-metil-3-nitro-benzóilo (2 13

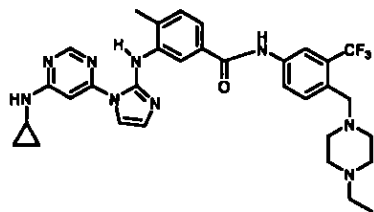
25

gramos, 1.07 milimoles, 1.03 equivalentes) en porciones a la mezcla de reacción, la cual se equilibró adicionalmente durante 30 minutos. Luego la mezcla de reacción se dividió entre diclorometano y una solución saturada de carbonato de sodio. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto deseado (4.58 gramos, 98 por ciento). El compuesto deseado se utilizó en la siguiente etapa sin mayor purificación.



A una solución de N-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluoro-metil-fenil]-4-metil-3-nitro-benzamida (4.5 gramos, 1.00 milimoles, 1.0 equivalentes) en MeOH (50 mililitros), se le agregó níquel de Raney (0.45 gramos, 10 por ciento en peso). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 24 horas. Al final de la reacción, como se indicó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento, la masa de reacción se filtró sobre Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado (4.1 gramos, 97 por ciento). ^1H RMN 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.37 (m, 10H), 2.11 (s, 3H), 1.05 (t, 3H).

3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il-amino]-N-[4-(4-etil-piperazin-1-il-metil)-3-trifluoro-metil-fenil]-4-metil-benzamida



5

Una mezcla de [6-(2-cloro-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-ciclopropil-
 amina (2 24 gramos, 9 53 milimoles), xxxx (2 00 gramos, 4 76
 milimoles), y MeSO₃H (930 microlitros, 14 3 moles), en 1,3-dimetil-
 imidazolidin-2-ona (4 mililitros), se calentó a 90°C en un tubo sellado
 10 Después de reposar durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió a
 temperatura ambiente, y se diluyó con CHCl₃, y se lavó con una solución
 acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y
 se concentró. El residuo se disolvió en CHCl₃, y se purificó mediante
 15 cromatografía en columna (EtOAc/Hex/MeOH = 9/3/1), para dar el
 producto como un polvo blanco, el cual se recrystalizó a partir de
 CHCl₃/MeOH, para proporcionar el compuesto de título (1 15 gramos,
 rendimiento del 39 por ciento) ¹H-RMN 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 11 29 (*bs*,
 1H), 10 42 (*s*, 1H), 9 10 (*s*, 1 H), 8 50(*bs*, 1 H), 8 23 (*bs*,1 H), 8 08 (*bs*,
 1H), 8 04 (*d*, 1H, *J* = 9 6 Hz), 7 69 (*d*, 1H, *J* = 8 0 Hz), 7 71 – 7 69 (*bs*,
 1H), 7 46 (*d*, 1H, *J* = 7 6 Hz), 7 36 (*d*, 1H, *J* = 7 2 Hz), 6 91 (*s*, 1H), 6 75
 20 (*bs*, 1H), 3 56 (*s*, 2H), 2 65 (*br*, 1H), 2 43 (*s*, 1H), 2 43 – 2 33 (*m*, 10H),
 0 98 (*t*, 3H, *J* = 6 8 Hz), 0 82 (*bs*, 2H), 0 53 (*bs*, 2H); EM *m/z* 620 3 (*M* +
 1)

Mediante la repetición de los procedimientos descritos en los
 25 ejemplos anteriores utilizando los materiales de inicio apropiados, se

174-173

obtienen los siguientes compuestos de la Fórmula I como se identifican en la Tabla 1.

Tabla 1

Numero de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
3		¹ H RMN. 600 MHz (DMSO-d ₆) 8.10.09 (bs, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.94 (bs, 1H), 8.58 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (bs, 0.5H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (bs, 0.5H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.08-3.92 (m, 2H), 3.84-3.64 (m, 4H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.40-3.28 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), EM m/z 567.4 (M + 1)
4		¹ H RMN. 600 MHz (DMSO-d ₆) 8.11.33 (bs, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.80 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (bs, 1H), 6.88 (bs, 1H), 2.30 (s, 3H), 0.84 (bs, 2H), 0.59 (bs, 2H); EM m/z 494.4 (M + 1)
5		¹ H RMN. 600 MHz (DMSO-d ₆) 8.11.42 (bs, 0.5H), 11.14 (bs, 0.5H), 10.56 (s, 1H), 8.54 (bs, 0.5H), 8.43 (bs, 0.5H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96-7.84 (m, 1H), 7.79 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72-7.60 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.89 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H); EM 468.4 m/z (M + 1)
6		¹ H RMN. 600 MHz (DMSO-d ₆) 8.11.40 (bs, 0.5H), 11.12 (bs, 0.5H), 10.56 (s, 1H), 8.52 (bs, 0.5H), 8.43 (bs, 0.5H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (bs, 1H), 7.80 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (bs, 1H), 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20-7.08 (m, 1H), 6.80-6.68 (m, 1H), 3.44-3.32 (m, 4H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H); EM uvb 579.4 (M + 1)

175 174

5

10

15

20

25

Número de Compuesto	Estructura	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) y/o EM (m/z)
7		¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03(s, 1H), 10.56(s, 1H), 9.93(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.27(d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.98(d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.79(d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.58(d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.33(d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.13(r, 1H), 6.97(d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.93(d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 6.03(s, 2H), 2.30(s, 3H), MS <i>m/z</i> 574.4 (M + 1).
8		EM <i>m/z</i> 594.5 (M + 1)
9		¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.81(br, 1H), 8.60-8.44(m, 1H), 8.19(br, 1H), 7.84(br, 1H), 7.52(d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.36(d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.06-6.96(m, 2H), 6.80(br, 1H), 0.83(br, 2H), 0.53(br, 2H), EM <i>m/z</i> 327.10 (M + 1).
10		EM <i>m/z</i> 393.12 (M + 1)
11		¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.58(s, 1H), 9.99(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.53(br, 1H), 7.60-7.48(m, 4H), 7.40-7.28(m, 2H), 7.10-7.04(m, 2H), 7.04-7.00(m, 1H), 6.87(s, 1H), 4.72(q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 1.34(d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), EM <i>m/z</i> 407.13 (M + 1)
12		EM <i>m/z</i> 475.19 (M + 1)

176 195

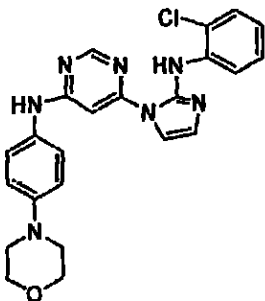
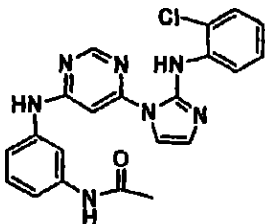
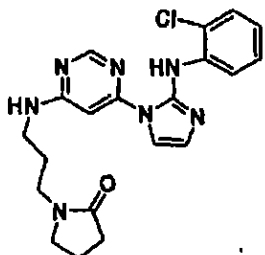
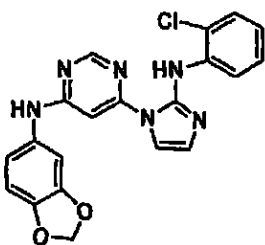
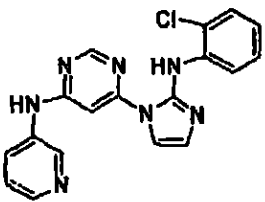
5

10

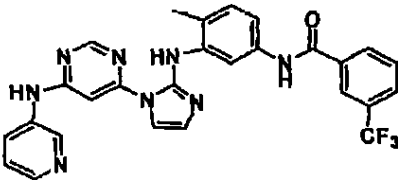
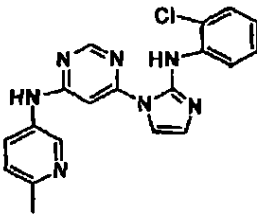
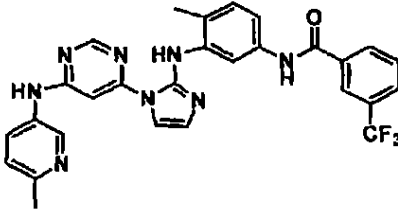
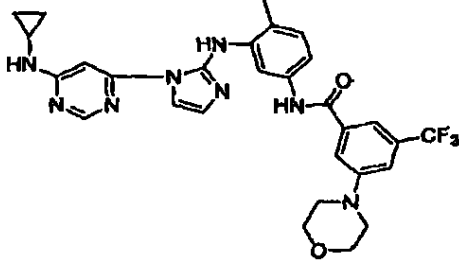
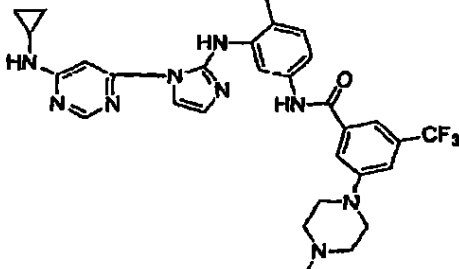
15

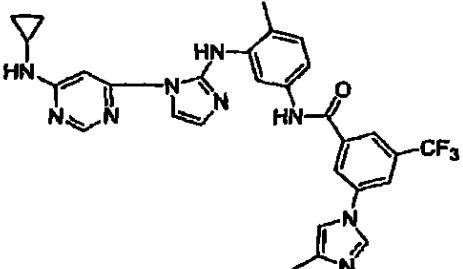
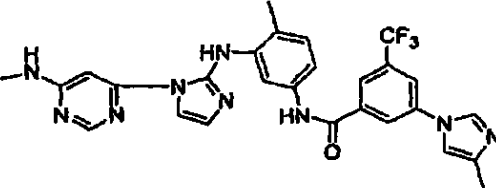
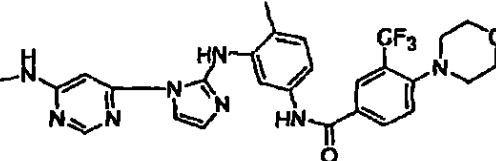
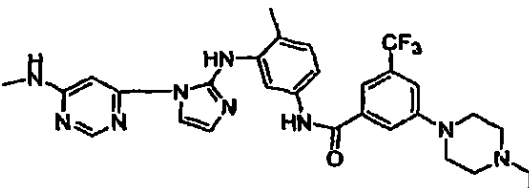
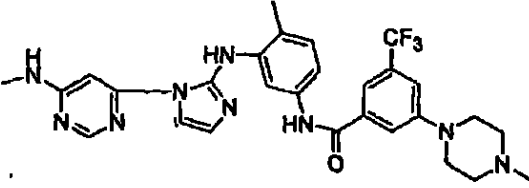
20

25

Número de Compuesto	Estructura	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) y/o EM (<i>m/z</i>)
13		EM <i>m/z</i> 447.26 (<i>M</i> + 1).
14		¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11 (s, 1H), 10.02 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.28 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), EM <i>m/z</i> 420.13 (<i>M</i> + 1)
15		EM <i>m/z</i> 412.16 (<i>M</i> + 1)
16		EM <i>m/z</i> 407.05 (<i>M</i> + 1)
17		EM <i>m/z</i> 364.10 (<i>M</i> + 1).

177 176

Numero de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
18		EM m/z 531 10 (M + 1).
19		EM m/z 378 10 (M + 1).
20		¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) 8.10.99 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33-8.25 (m, 3H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), EM m/z 545.20 (M + 1)
21		EM m/z 578 20 (M + 1).
22		¹ H RMN 600 MHz (DMSO-d ₆) 8.11 28 (br, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.91 (br, 1H), 8.48 (br, 1H), 8.40 (br, 1H), 8.22 (br, 1H), 7.89 (br, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.84 (br, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.60-3.44 (m, 2H), 3.24-3.04 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 0.84 (s, 2H), 0.54 (s, 2H), EM m/z 591.30 (M + 1)

Número de Compuesto	Estructura	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) y/o EM (m/z)
27		¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) (Base libre) 8.11 (d, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56-8.44 (m, 3H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (br, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (br, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.74 (br, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 0.82 (s, 2H), 0.53 (s, 2H), EM m/z 574.30 (M + 1)
29		EM m/z 547.20 (M + 1)
30		¹ H RMN 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11.42 (br, 0.5H), 11.13 (br, 0.5H), 10.47 (s, 1H), 8.54 (s, 0.5H), 8.43 (s, 0.5H), 8.25 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22-8.12 (m, 1H), 8.02 (br, 1H), 7.88 (br, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (br, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.96 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 4H), 2.89 (d, <i>J</i> = 18.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), EM m/z 552.30 (M + 1)
31		¹ H RMN 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11.39 (br, 0.5H), 11.13 (br, 0.5H), 10.46 (s, 1H), 8.54 (br, 0.5H), 8.43 (s, 0.5H), 8.34 (br, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (br, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 4H), 2.96-2.84 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.27 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 3H), EM m/z 579.30 (M + 1)
32		¹ H RMN 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11.39 (br, 0.5H), 11.13 (br, 0.5H), 10.45 (s, 1H), 8.53 (br, 0.5H), 8.43 (s, 0.5H), 8.33 (br, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (br, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 4H), 2.96-2.84 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), EM m/z 565.30 (M + 1)

180 179

5

10

15

20

25

Numero de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
33		¹ H RMN 600 MHz (DMSO-d ₆) 8.11 (d, 0.5H), 11.14 (bs, 0.5H), 10.56 (s, 1H), 9.78 (bs, 1H), 8.54 (s, 0.5H), 8.43 (bs, 0.5H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (bs, 0.5H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (bs, 0.5H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.42 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.07 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.43 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), EM m/z 579.30 (M + 1)
34		¹ H RMN 600 MHz (DMSO-d ₆) 8.11 (d, 0.5H), 11.14 (bs, 0.5H), 10.56 (s, 1H), 9.55 (bs, 1H), 8.54 (s, 0.5H), 8.43 (bs, 0.5H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (bs, 0.5H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (bs, 0.5H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.48 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 4H), 2.44 (s, J = 11.3 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), EM m/z 593.30 (M + 1)
35		EM m/z 593.30 (M + 1)
36		EM m/z 567.30 (M + 1)
37		¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) 8.11 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 2H), 3.08-2.92 (m, 4H), 2.48-2.36 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H), EM m/z 580.30 (M + 1)

181 180

5

10

15

20

25

Número de Compuesto	Estructura	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) y/o EM (m/z)
38		¹ H RMN, 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11.19 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.30(s, 2H), 8 26(d, J = 9.6Hz, 1H), 7.92(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.54(d, J = 9.6Hz, 1H), 7.43(s, 2H), 7.30(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 6.62(s, 1H), 3.79(s, 2H), 3.46-3.36(m, 2H) 3.12-3.10(m, 2H), 2.96-2.88(m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.46-2.34(m, 2H), 2.29 (t, 3H); EM m/z 566.30 (M + 1).
39		¹ H RMN: 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11.20 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.59(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.50- 8.40(m, 4H), 8.16(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.51(d, J = 9.6Hz, 1H), 7.39(s, 2H), 7.30(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 6.59(s, 1H), 2.35(s, 3H), 2.32 (s, 3H), EM m/z 534.20 (M + 1)
40		¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11.19 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.18- 8.10(m, 2H), 7.70-7.63(m, 1H), 7.58(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.46(s, 2H), 7.32(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 6.63(s, 1H), 2.96(t, J = 4.1Hz, 4H), 2.92(t, J = 4.1Hz, 4H), 2.28 (s, 3H); EM m/z 539.20 (M + 1).
41		EM m/z 566.30 (M + 1)
42		¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.45(s, 2H), 7.78(s, 1H), 7.75(s, 2H), 7.56(d, J = 6.81Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.47(d, J = 8.21Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.27(d, J = 8.21Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.60(s, 1H), 4.16-4.04(m, 2H), 3.64-3.48(m, 2H), 3.34-3.04(m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), EM m/z 552.30 (M + 1).

5

10

15

20

25

Número de Compuesto	Estructura	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
43		¹ H RMN, 400 MHz (DMSO-d ₆) 8.11 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40-8.24 (m, 3H), 8.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.82-3.68 (m, 4H), 3.20-2.80 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), EM m/z 553.30 (M + 1)
44		EM m/z 353.40 (M + 1)
45		¹ H RMN, 600 MHz (DMSO-d ₆) 8.11 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.21 (br, 1H), 7.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (br, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (br, 1H), 6.83 (br, 1H), 3.79 (s, 3H), 0.82 (s, 2H), 0.53 (s, 2H); EM m/z 510.10 (M + 1).
46		¹ H RMN, 400 MHz (DMSO-d ₆) 8.11 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02-6.96 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.61 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78- 3.73 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.13- 3.07 (m, 4H); EM m/z 474.30 (M + 1)
47		EM m/z 474.30 (M + 1).
48		¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) 8.10.86 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.78- 3.73 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.13- 3.07 (m, 4H); EM m/z 504.30 (M + 1)

183 182

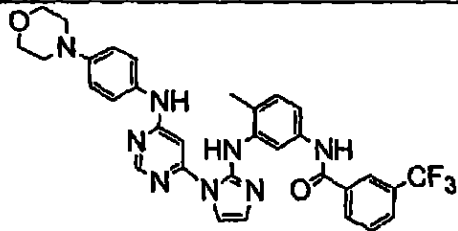
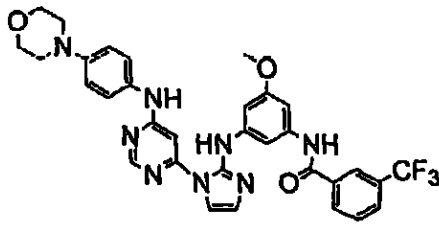
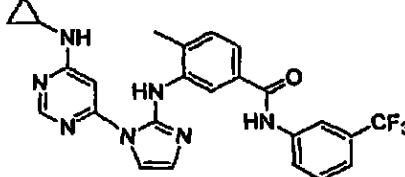
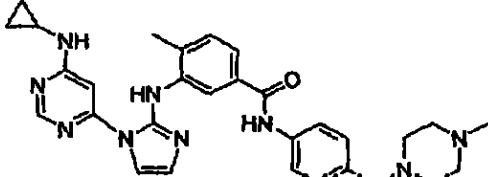
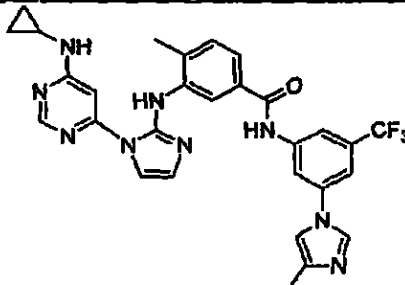
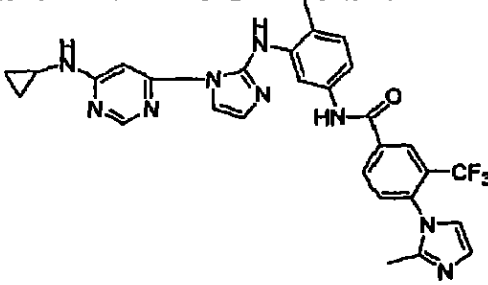
5

10

15

20

25

Número de Compuesto	Estructura	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) y/o EM (m/z)
49		EM m/z 615.30 (M + 1).
50		¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.10 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.02-6.94 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.12-3.05 (m, 4H), EM m/z 631.30 (M + 1).
51		EM m/z 494.30 (M + 1).
52		EM m/z 538.30 (M + 1)
53		EM m/z 574.30 (M + 1)
54		¹ H RMN 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (br, 1H), 8.24 (br, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (br, 1H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.86 (br, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 0.83 (br, 2H), 0.55 (br, 2H), EM m/z 573.22 (M + 1)

Número de Compuesto	Estructura	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) y/o EM (m/z)
59		¹ H RMN. 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11, 1.19 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.13 (s, J = 7.2 Hz, 2H), 3.08- 3.96 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (s, J = 7.2 Hz, 3H), EM m/z 579.27 (M + 1).
60		¹ H RMN 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 0.5H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (s, 0.5H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.16- 3.06 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), EM m/z 605.28 (M + 1)
61		¹ H RMN: 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11, 1.19 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.16- 3.10 (m, 4H), 2.66-2.60 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), EM m/z 551.24 (M + 1)
62		¹ H RMN 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.52-3.44 (m, 4H), 3.14 (s, J = 7.2 Hz, 2H), 3.08-2.96 (m, 4H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.20 (s, J = 7.2 Hz, 3H), 0.83 (s, 2H), 0.53 (s, 2H), EM m/z 619.30 (M + 1)

5

10

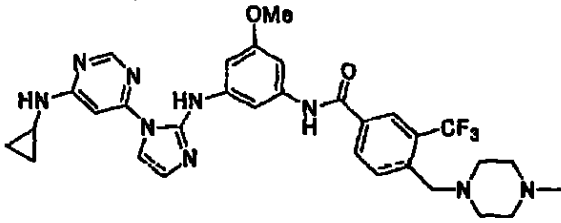
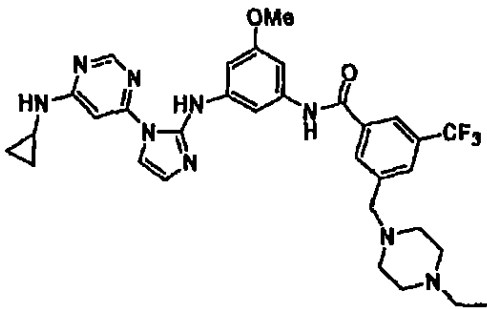
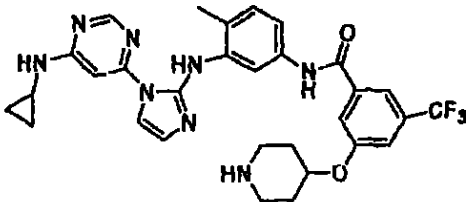
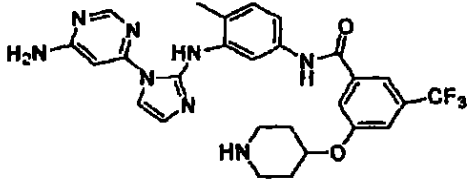
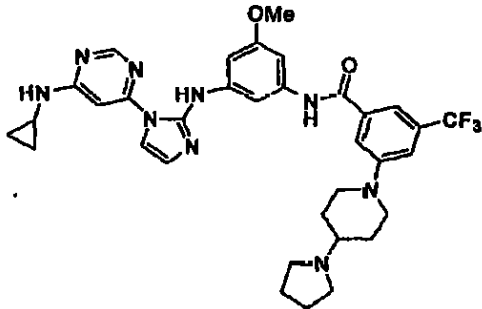
15

20

25

Número de Compuesto	Estructura	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
67		EM m/z 606.27 (M + 1)
68		EM m/z 552.22 (M + 1)
69		EM m/z 566.24 (M + 1)
70		EM m/z 590.22 (M + 1)
71		EM m/z 496.16 (M + 1)

Numero de Compuesto	Estructura	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
72		EM m/z 532.13 (M + 1)
73		EM m/z 494.18 (M + 1)
74		EM m/z 574.22 (M + 1)
75		EM m/z 592.27 (M + 1).
76		EM m/z 552.24 (M + 1)

Numero de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
77		EM m/z 622.28 (M + 1)
78		EM m/z 636.29 (M + 1)
79		EM m/z 593.25 (M + 1).
80		EM m/z 553.22 (M + 1)
81		EM m/z 662.30 (M + 1)

5

10

15

20

25

Número de Compuesto	Estructura	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
82		EM m/z 589.23 (M + 1)
83		EM m/z 635.31 (M + 1).
84		EM m/z 428.5 (M + 1).
85		EM m/z 461.2 (M + 1).
86		EM m/z 416.4 (M + 1)
87		EM m/z 429.5 (M + 1)
88		EM m/z 416.5 (M + 1)

5

10

15

20

25

Número de Compuesto	Estructura	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
89		EM m/z 494,5 (M + 1)
90		EM m/z 441,5 (M + 1)
91		EM m/z 486,6 (M + 1)
92		EM m/z 693,8 (M + 1).
93		EM m/z 647,7 (M + 1).
94		EM m/z 617,7 (M + 1).
95		EM m/z 680,8 (M + 1).
96		EM m/z 428,5 (M + 1)

5

10

15

20

25

Numero de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
97		EM m/z 442.3 (M + 1)
98		EM m/z 478.5 (M + 1)
99		EM m/z 585.7 (M + 1).
100		EM m/z 486.6 (M + 1).
101		EM m/z 562.7 (M + 1)
102		EM m/z 592.6 (M + 1)
103		EM m/z 593.6 (M + 1).
104		EM m/z 486.6 (M + 1).

5

10

15

20

25

Número de Compuesto	Estructura	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
105		EM m/z 486.6 (M + 1)
106		EM m/z 543.7 (M + 1)
107		EM m/z 557.7 (M + 1).
108		EM m/z 488.6 (M + 1).
109		EM m/z 559.7 (M + 1)
110		EM m/z 561.7 (M + 1).
111		EM m/z 559.7 (M + 1).
112		EM m/z 551.2 (M + 1)
113		EM m/z 537.2 (M + 1).

5

10

15

20

25

Número de Compuesto	Estructura	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
121		¹ H RMN. 400 MHz (DMSO-d ₆) 11.17 (br, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (br, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.36 (br, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (br, 1H), 3.33 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 0.82 (m, 2H), 0.53 (m, 2H); EM m/z 592.3 (M + 1)
122		¹ H RMN. 400 MHz (DMSO-d ₆) 11.14 (br, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (br, 1H), 7.74 (br, 2H), 7.65 (b, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.48 (br, 1H), 3.56 (br, 1H), 3.34 (m, 6H), 2.60, 2.50 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 0.83 (m, 2H), 0.53 (m, 2H); EM m/z 622.3 (M + 1)
123		EM m/z 578.3 (M + 1)
124		EM m/z 446.2 (M + 1)
125		EM m/z 430.2 (M + 1)
126		EM m/z 426.2 (M + 1)
127		EM m/z 430.2 (M + 1)

195
146

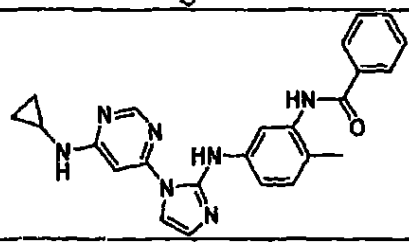
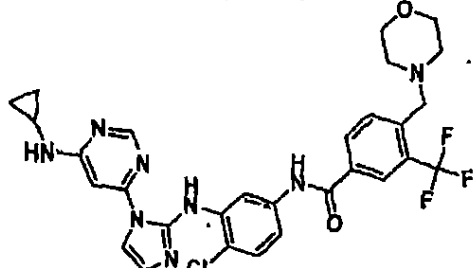
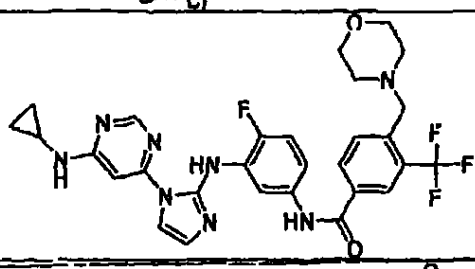
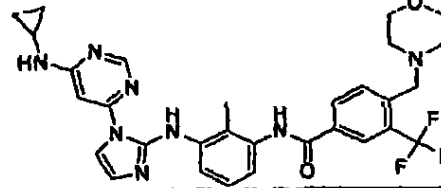
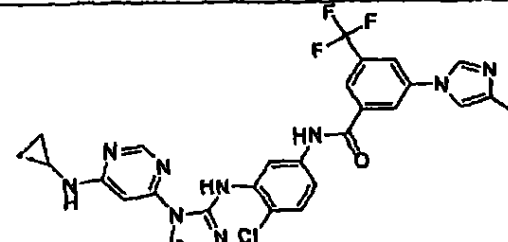
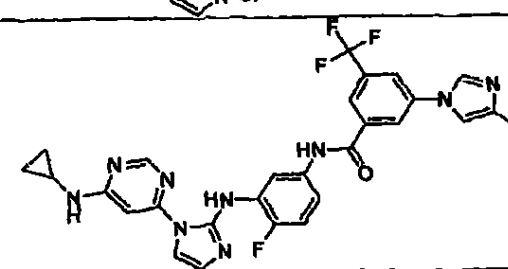
5

10

15

20

25

Numero de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
128		EM m/z 426.2 (M + 1)
129		EM m/z 613.3 (M + 1)
130		EM m/z 597.3 (M + 1)
131		EM m/z 591.3 (M + 1)
132		EM m/z 594.3 (M + 1)
133		EM m/z 578.3 (M + 1)

5

10

15

20

25

Numero de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
134		EM m/z 574.3 (M + 1)
135		EM m/z 577.3 (M + 1)
136		EM m/z 574.3 (M + 1)
137		EM m/z 442.3 (M + 1)
138		EM m/z 530.3 (M + 1)
139		EM m/z 530.3 (M + 1)
140		EM m/z 541.3 (M + 1)

5

10

15

20

25

Numero de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
141		EM m/z 537.3 (M + 1)
142		EM m/z 557.3 (M + 1)
143		EM m/z 611.3 (M + 1)
144		EM m/z 657.3 (M + 1)
145		EM m/z 643.3 (M + 1)
146		EM m/z 565.3 (M + 1)
147		EM m/z 643.3 (M + 1)

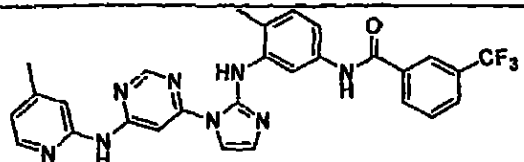
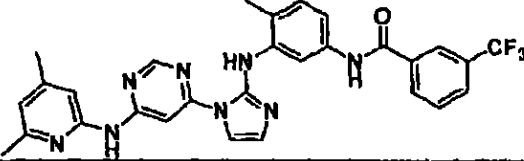
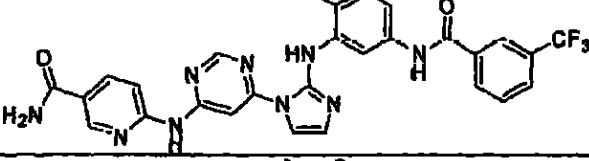
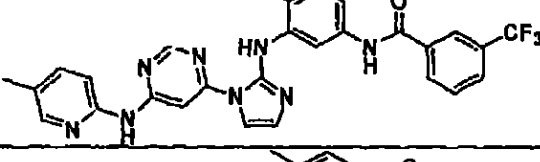
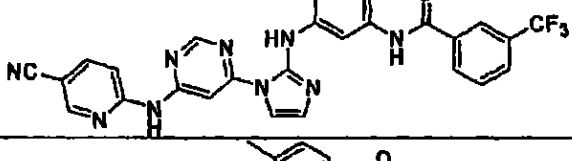
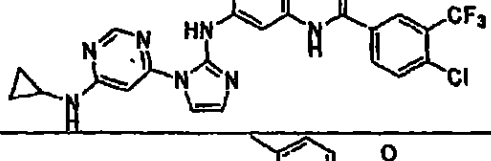
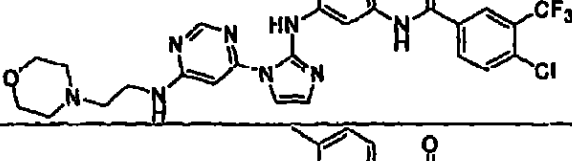
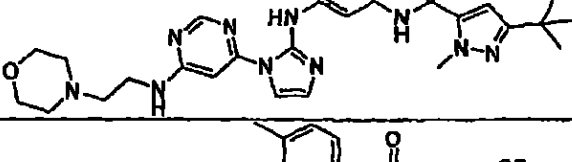
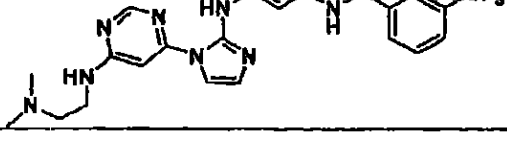
5

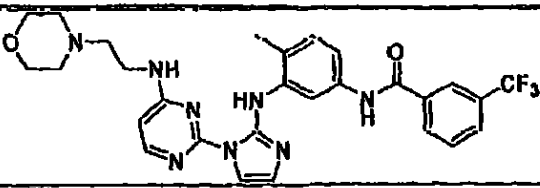
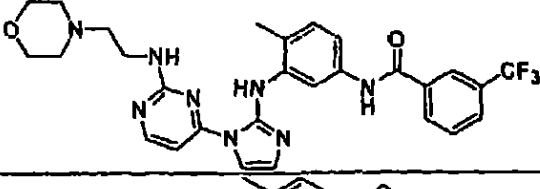
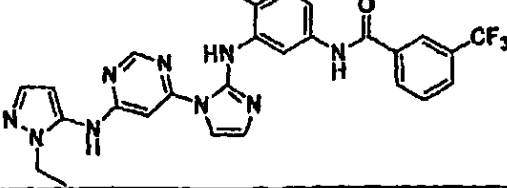
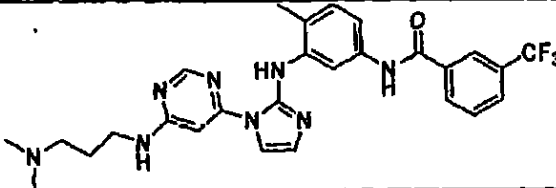
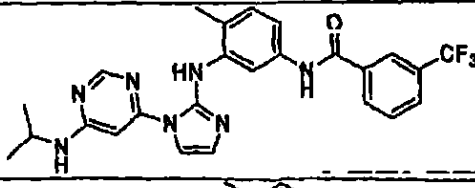
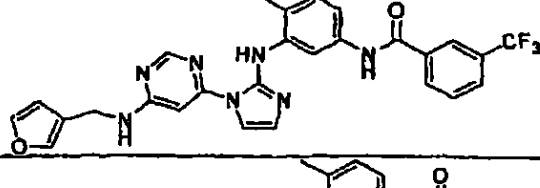
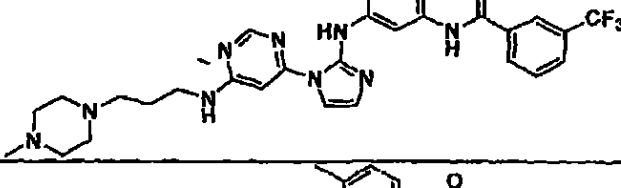
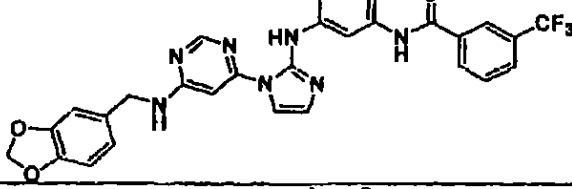
10

15

20

25

Numero de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
148		EM m/z 545.3 (M + 1)
149		EM m/z 559.3 (M + 1)
150		EM m/z 574.3 (M + 1)
151		EM m/z 545.3 (M + 1)
152		EM m/z 556.3 (M + 1)
153		EM m/z 528.3 (M + 1)
154		EM m/z 601.3 (M + 1)
155		EM m/z 559.3 (M + 1)
156		EM m/z 525.3 (M + 1)

Numero de Compuesto	Estructura	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
165		EM m/z 567.3 (M + 1)
166		EM m/z 567.3 (M + 1)
167		EM m/z 548.3 (M + 1)
168		EM m/z 539.3 (M + 1)
169		EM m/z 496.3 (M + 1)
170		EM m/z 534.3 (M + 1)
171		EM m/z 594.3 (M + 1)
172		EM m/z 588.3 (M + 1)

201
202

5

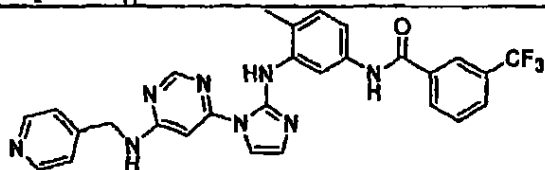
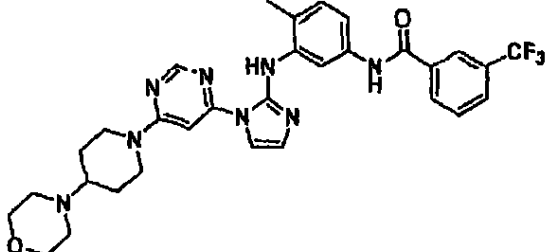
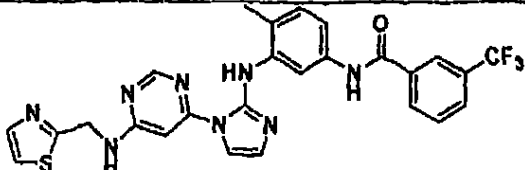
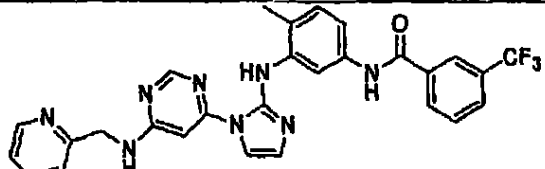
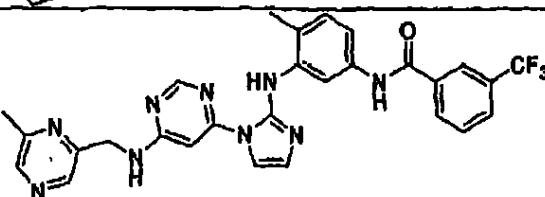
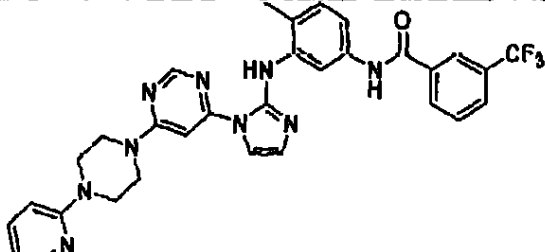
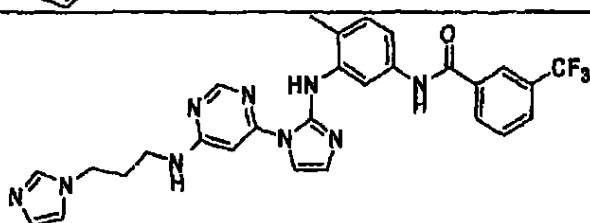
10

15

20

25

Número de Compuesto	Estructura	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
173		EM m/z 630.3 (M + 1)
174		EM m/z 546.3 (M + 1)
175		EM m/z 561.3 (M + 1)
176		EM m/z 524.3 (M + 1)
177		EM m/z 551.3 (M + 1)
178		EM m/z 548.3 (M + 1)
179		EM m/z 644.3 (M + 1)
180		EM m/z 545.3 (M + 1)

Numero de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
181		EM m/z 545.3 (M + 1)
182		EM m/z 607.3 (M + 1)
183		EM m/z 551.3 (M + 1)
184		EM m/z 545.3 (M + 1)
185		EM m/z 560.3 (M + 1)
186		EM m/z 600.3 (M + 1)
187		EM m/z 562.3 (M + 1)

203
204

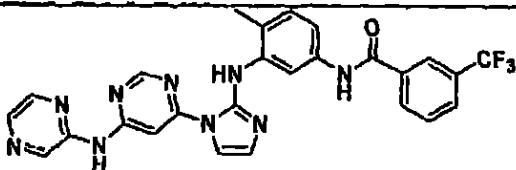
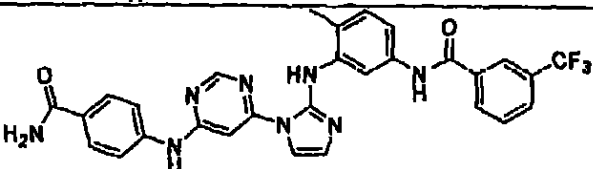
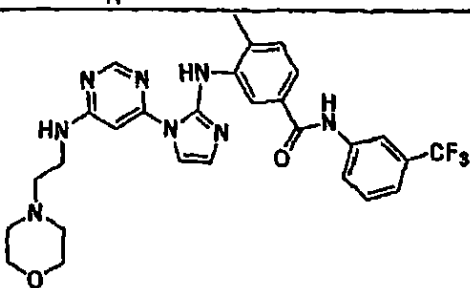
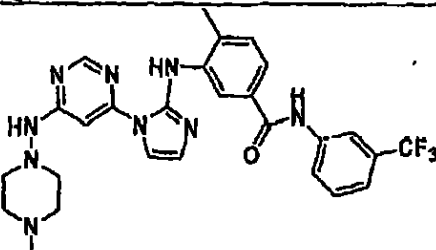
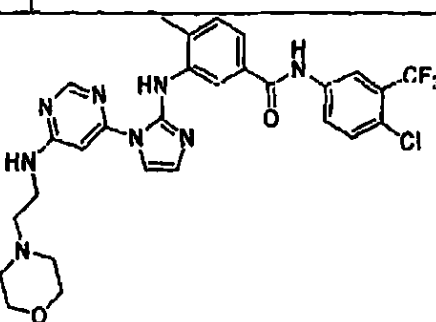
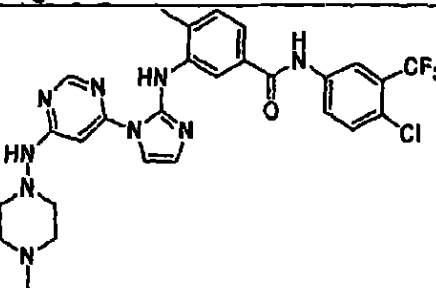
5

10

15

20

25

Numero de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
188		EM m/z 532.3 (M + 1)
189		EM m/z 573.3 (M + 1)
190		EM m/z 567.2 (M + 1)
191		EM m/z 552.2 (M + 1)
192		EM m/z 601.2 (M + 1)
193		EM m/z 586.2 (M + 1)

204
205

5
10
15
20
25

Número de Compuesto	Estructura	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) v/o EM (m/z)
194		EM m/z 584.4 (M + 1)
195		EM m/z 571.3 (M + 1)
196		EM m/z 562.3 (M + 1)
197		EM m/z 547.3 (M + 1)
198		EM m/z 544.3 (M + 1)
199		EM m/z 484.3 (M + 1)

285
206

5

10

15

Numero de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos ¹ H RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
200		EM m/z 359.3 (M + 1)
201		EM m/z 566.2 (M + 1)
202		EM m/z 495.2 (M + 1)
203		EM m/z 481.2 (M + 1)

Análisis

Los compuestos de la presente invención se analizan con el fin de medir su capacidad para inhibir selectivamente la proliferación celular de las células 32D que expresen BCR-Abl (32D-p210), comparándose con las células 32D progenitoras. Se prueban los compuestos que inhiban selectivamente la proliferación de estas células transformadas con BCR-Abl para determinar su actividad anti-proliferativa sobre células Ba/F3 que expresen ya sea el tipo silvestre o las formas mutantes de Bcr-abl. En adición, se ensayan los compuestos para medir su capacidad

para inhibir las quinasas FGFR3, b-RAF, Abl, BMX, BTK, CHK2, c-RAF, CSK, c-SRC, Fes, Flt3, IKK α , IKK β , JNK2 α 2, Lck, Met, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, p70S6K, PDGFR α , PKA, PKB α , PKD2, Rsk1, SAPK2 α , SAPK2 β , SAPK3, SGK, Tie2 y TrkB

5 **Inhibición de la proliferación celular dependiente de BCR-Abl (Método de Alta Producción).**

La línea celular de murino utilizada es la línea celular progenitora hematopoiética 32D transformada con ADNc de BCR-Abl (32D-p210). Estas células se mantienen en RPMI/suero fetal de becerro al 10 por
10 ciento (RPMI/FCS) complementado con penicilina en 50 microgramos/mililitro, estreptomycin en 50 microgramos/mililitro, y L-glutamina 200 mM. Las células 32D no transformadas se mantienen de manera similar con la adición del 15 por ciento de medio acondicionado WEHI como una fuente de IL3

15 Se aplican 50 microlitros de una suspensión de células 32D ó 32D-p210 en microplacas de 384 pozos Greiner (negras) en una densidad de 5,000 células por pozo. Se agregan 50 nanolitros del compuesto de prueba (solución de suministro 1 mM en sulfóxido de dimetilo) a cada pozo (se incluye STI571 como un control positivo). Las células se
20 incuban durante 72 horas a 37°C, con CO₂ al 5 por ciento. Se agregan 10 microlitros de una solución Azul Alamar al 60 por ciento (diagnóstico Tek) a cada pozo, y las células se incuban durante 24 horas adicionales. La intensidad de fluorescencia (Excitación a 530 nanómetros, Emisión a 580 nanómetros) se cuantifica utilizando el sistema Acquest^{MR}
25 (Molecular Devices)

Inhibición de la proliferación celular dependiente de BCR-Abl.

Se aplican células 32D-p210 a placas TC de 96 pozos en una densidad de 15,000 células por pozo. Se agregan a cada pozo 50 microlitros de diluciones en serie dobles del compuesto de prueba (C_{max} es 40 μ M) (se incluye STI571 como un control positivo). Después de incubar las células durante 48 horas a 37°C, con CO₂ al 5 por ciento, se agregan a cada pozo 15 microlitros de MTT (Promega), y las células se incuban durante 5 horas adicionales. La densidad óptica a 570 nanómetros se cuantifica espectralmente, y se determinan los valores CI_{50} , la concentración requerida del compuesto para una inhibición del 50 por ciento, a partir de una curva de respuesta a la dosis.

Efecto sobre la distribución del ciclo celular.

Se aplican células 32D y 32D-p210 a placas TC de 6 pozos a 2.5×10^6 células por pozo en 5 mililitros del medio, y se agrega el compuesto de prueba en 1 ó 10 μ M (se incluye STI571 como un control). Luego las células se incuban durante 24 ó 48 horas a 37°C, con CO₂ al 5 por ciento. 2 mililitros de suspensión celular se lavan con suero regulado con fosfato, se fijan en EtOH al 70 por ciento durante 1 hora, y se tratan con PBS/EDTA/ARNasa A durante 30 minutos. Se agrega yoduro de propidio ($Cf = 10$ microgramos/mililitro), y se cuantifica la intensidad de fluorescencia mediante citometría de flujo en el sistema FACScalibur^{MR} (BD Biosciences). Los compuestos de prueba de la presente invención demuestran un efecto apoptótico sobre las células 32D-p210, pero no inducen apoptosis en las células progenitoras 32D.

Efecto sobre la Autofosforilación de BCR-Abl Celular.

La autofosforilación con BCR-Abl se cuantifica con ELISA de
captura utilizando un anticuerpo de captura específico de c-abl y un
5 anticuerpo anti-fosfotirosina. Las células 32D-p210 se aplican a placas
TC de 96 pozos a 2×10^5 células por pozo en 50 microlitros del medio.
Se agregan a cada pozo 50 microlitros de diluciones en serie dobles de
los compuestos de prueba (C_{max} es 10 μ M) (se incluye STI571 como un
control positivo). Las células se incuban durante 90 minutos a 37°C, con
10 CO₂ al 5 por ciento. Luego las células se tratan durante 1 hora sobre
hielo con 150 microlitros de amortiguador de lisis (Tris-HCl 50 mM, pH
de 7.4, NaCl 150 mM, EDTA 5 mM, EGTA 1 mM, y NP-40 al 1 por ciento)
que contiene inhibidores de proteasa y fosfatasa. Se agregan 50
microlitros de lisado celular a optiplacas de 96 pozos previamente
15 recubiertas con anticuerpo específico anti-abl, y se bloquean. Las placas
se incuban durante 4 horas a 4°C. Después de lavar con amortiguador
TBS-Tween 20, se agregan 50 microlitros de anticuerpo anti-
fosfotirosina conjugado con fosfatasa alcalina, y la placa se incuba
adicionalmente durante la noche a 4°C. Después de lavar con
20 amortiguador TBS-Tween 20, se agregan 90 microlitros de un sustrato
luminiscente, y la luminiscencia se cuantifica utilizando el sistema
Acquest^{MR} (Molecular Devices). Los compuestos de prueba de la
invención que inhiben la proliferación de las células que expresan BCR-
Abl, inhiben la autofosforilación de BCR-Abl celular de una manera
25 dependiente de la dosis.

Efecto sobre la proliferación de células que expresan formas mutantes de Bcr-abl.

Se prueban los compuestos de la invención con el fin de determinar su efecto anti-proliferativo sobre células Ba/F3 que expresan el tipo silvestre o las formas mutantes de BCR-Abl (G250E, E255V, T315I, F317L, M351T), que confiere resistencia o una sensibilidad disminuida al STI571. Se probó el efecto anti-proliferativo de estos compuestos sobre las células que expresan BCR-Abl mutante, y sobre las células no transformadas, a 10, 3.3, 1.1, y 0.37 μ M, como se describe anteriormente (en un medio que carecía de IL3). Se determinaron los valores CI_{50} de los compuestos que carecían de toxicidad sobre las células no transformadas, a partir de las curvas de respuesta a la dosis obtenidas como se describe anteriormente.

FGFR3 (Ensayo Enzimático)

Se lleva a cabo un ensayo de la actividad de quinasa con FGFR3 purificado (Upstate) en un volumen final de 10 microlitros conteniendo 0.25 microgramos/mililitro de enzima en amortiguador de quinasa (Tris-HCl 30 mM, pH de 7.5, $MgCl_2$ 15 mM, $MnCl_2$ 4.5 mM, Na_3VO_4 15 μ M, y 50 microgramos/mililitro de albúmina de suero bovino), y sustratos (5 microgramos/mililitro de biotina-poli-EY(Glu, Tyr) (CIS-US, Inc.) y ATP 3 μ M). Se hacen dos soluciones. La primera solución de 5 microlitros contiene a la enzima FGFR3 en amortiguador de quinasa y primeramente se dosificó en ProxiPlate® formato-384 (Perkin-Elmer), seguido por la adición de 50 nanolitros de compuestos disueltos en sulfóxido de dimetilo, y luego se agregaron 5 microlitros de una segunda

solución que contiene al sustrato (poli-EY) y ATP en amortiguador de quinasa a cada pozo. Las reacciones se incuban a temperatura ambiente durante una hora; se detienen mediante la adición de 10 microlitros de mezcla de detección HTRF, que contiene Tris-HCl 30 mM, pH de 7.5, KF 0.5 M, EDTA 50 mM, 0.2 miligramos/mililitro de albúmina de suero bovino, 15 microgramos/mililitro de estreptavidina-XL665 (CIS-US, Inc.), y 150 nanogramos/mililitro de anticuerpo anti-fosfotirosina conjugado con criptato (CIS-US, Inc.). Después de una hora de incubación a temperatura ambiente para permitir la interacción de estreptavidina-biotina, se leen las señales fluorescentes resueltas en el tiempo en el Analyst GT (Molecular Devices Corp). Los valores IC_{50} se calculan mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto en 12 concentraciones (dilución de 1:3 desde 50 μ M hasta 0.28 nM). En este ensayo, los compuestos de la invención tienen una IC_{50} en el intervalo de 10 nM a 2 μ M.

FGFR3 (Ensayo Celular)

Se prueban los compuestos de la invención para determinar su capacidad para inhibir la proliferación de células Ba/F3-TEL-FGFR3 transformadas, la cual depende de la actividad de quinasa celular FGFR3. Se cultivan células Ba/F3-TEL-FGFR3 hasta 800,000 células/mililitro en suspensión, con RPMI 1640 complementado con suero bovino fetal al 10 por ciento como el medio de cultivo. Las células se dosifican en una placa en formato de 384 pozos a 5,000 células/pozo en 50 microlitros de medio de cultivo. Los compuestos de la invención se disuelven y se diluyen en sulfóxido de dimetilo (DMSO). Se hacen

diluciones en serie de doce puntos a 1:3 en sulfóxido de dimetilo para crear un gradiente de concentraciones normalmente en el intervalo de 10 mM a 0.05 μ M. Las células se agregan con 50 nanolitros de los compuestos diluidos, y se incuban durante 48 horas en una incubadora de cultivo celular. Se agrega a las células AlamarBlue® (TREK Diagnostic Systems), el cual se puede utilizar para monitorear el medio ambiente reductor creado por las células proliferantes, en una concentración final del 10 por ciento. Después de cuatro horas adicionales de incubación en una incubadora de cultivo celular a 37°C, se cuantifican las señales de fluorescencia a partir del AlamarBlue® reducido (Excitación a 530 nanómetros, Emisión a 580 nanómetros) en el Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Los valores IC_{50} se calculan mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto en 12 concentraciones.

15 **FLT3 y PDGFR β (Ensayo Celular)**

Los efectos de los compuestos de la invención sobre la actividad celular de FLT3 y PDGFR β se conducen utilizando métodos idénticos a los descritos anteriormente para la actividad celular FGFR3, excepto que, en lugar de utilizar Ba/F3-TEL-FGFR3, se utilizan Ba/F3-FLT3-ITD y Ba/F3-Tel-PDGFR β , respectivamente.

20 **Ensayo Enzimático - b-Raf**

Se prueban los compuestos de la invención con el fin de determinar su capacidad para inhibir la actividad de b-Raf. El ensayo se lleva a cabo en placas MaxiSorp de 384 pozos (NUNC) con paredes negras y fondo transparente. El sustrato, $1\kappa B\alpha$ se diluye en DPBS.

(1 750), y se agregan 15 microlitros a cada pozo. Las placas se incuban a 4°C durante la noche, y se lavan 3 veces con TBST (Tris 25 mM, pH de 8.0, NaCl 150 mM, y Tween-20 al 0.05 por ciento), utilizando el lavador de placas EMBLA. Las placas se bloquean mediante Superblock (15 microlitros/pozo) durante 3 horas a temperatura ambiente, se lavan 3 veces con TBST, y se secan. Se agrega a cada pozo amortiguador de ensayo conteniendo ATP 20 µM (10 microlitros), seguido por 100 nanolitros ó 500 nanolitros del compuesto. Se diluye b-Raf en el amortiguador de ensayo (1 microlitro en 25 microlitros), y se agregan 10 microlitros de b-Raf diluido a cada pozo (0.4 microgramos/pozo). Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La reacción de quinasa se detiene lavando las placas 6 veces con TBST. Se diluye en anticuerpo Fosf-IκBα (Ser32/36) en Superblock (1:10,000), y se agregan 15 microlitros a cada pozo. Las placas se incuban a 4°C durante la noche, y se lavan 6 veces con TBST. Se diluye IgG de cabra anti-ratón conjugada con AP en Superblock (1:1,500), y se agregan 15 microlitros a cada pozo. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 1 hora, y se lavan 6 veces con TBST. Se agregan a cada pozo 15 microlitros de sustrato Attophos AP fluorescente (Promega), y las placas se incuban a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las placas se leen en el Acquest o en el Analyst GT utilizando un Programa de Intensidad de Fluorescencia (Excitación a 45 nanómetros, Emisión a 580 nanómetros).

Ensayo Celular - b-Raf.

Se prueban los compuestos de la invención en células A375 para

determinar su capacidad para inhibir la fosforilación de MEK. La línea celular A375 (ATCC) se deriva a partir de un paciente de melanoma humano, y tiene una mutación V599E sobre el gen B-Raf. Se elevan los niveles de MEK fosforilada debido a la mutación de B-Raf. Las células

5 A375 sub-confluentes a confluentes se incuban con los compuestos durante 2 horas a 37°C en medio exento de suero. Luego las células se lavan una vez con suero regulado con fosfato frío, y se lisan con el amortiguador de lisis que contiene Triton X100 al 1 por ciento. Después de la centrifugación, los sobrenadantes se someten a SDS-PAGE, y

10 luego se transfieren a membranas de nitrocelulosa. Después, las membranas se someten a Western blot con anticuerpo anti-fosfo-MEK (ser217/221) (Señalización Celular). La cantidad de MEK fosforilada se monitorea por la densidad de las bandas de fosfo-MEK sobre las membranas de nitro-celulosa.

15 **Ensayo de enlace de filtro radio-enzimático - Upstate KinaseProfiler^{MR}.**

Se evalúan los compuestos de la invención para determinar su capacidad para inhibir a los miembros individuales del panel de quinasa. Los compuestos se prueban en duplicados en una concentración final de

20 10 µM, siguiendo este protocolo genérico. Observe que la composición amortiguadora de quinasa y los sustratos varían para las diferentes quinastas incluidas en el panel "Upstate KinaseProfiler^{MR}". Se mezclan el amortiguador de quinasa (2.5 microlitros, 10 veces - conteniendo MnCl₂ cuando se requiera), quinasa activa (de 0.001 a 0.01 Unidades, 2.5

25 microlitros), péptido específico o Poli(Glu4-Tyr) (5 a 500 µM, ó 0.01

214
215

miligramos/mililitro) en amortiguador de quinasa, y amortiguador de quinasa, en un Eppendorf sobre hielo. Se agrega una mezcla de Mg/ATP (10 microlitros, $MgCl_2$ 67.5 (ó 33.75) mM, ATP 450 (ó 225) μM , y μCi /microlitro de $[\gamma\text{-}^{32}P]\text{-ATP}$ (3,000 Ci/milimol)), y la reacción se incuba a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción se mancha (20 microlitros) sobre un cuadro de papel P81 (fosfocelulosa, para los sustratos peptídicos positivamente cargados) o Whatman No. 1 (para el sustrato peptídico Poli(Glu4-Tyr)) de 2 centímetros x 2 centímetros. Los cuadros de ensayo se lavan 4 veces, durante 5 minutos cada una, con ácido fosfórico al 0.75 por ciento, y se lavan una vez con acetona durante 5 minutos. Los cuadros de ensayo se transfieren a un frasco de cintilación, se agregan 5 mililitros de coctel de cintilación, y se cuantifica la incorporación de ^{32}P (cpm) al sustrato peptídico con un contador de cintilación Beckman. Se calcula el porcentaje de inhibición para cada reacción.

Los compuestos de la Fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo como se indica por las pruebas *in vitro* descritas en esta solicitud. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula I muestran de preferencia una CI_{50} en el intervalo de 1×10^{-10} a 1×10^{-5} M, de preferencia menor a 50 nM para BCR-Abl de tipo silvestre, y para los mutantes de BCR-Abl G250E, E255V, T315I, F317L, y M351T. Los compuestos de la Fórmula I, preferiblemente en una concentración de 10 mM, de preferencia muestran un porcentaje de inhibición mayor al 50 por ciento, de preferencia mayor al 70 por ciento, contra las quinasas

Abl, Bcr-abl, c-RAF, c-SRC, JNK2 α 2, Ick, MKK6, PDGFR α , SAPK2 α , SAPK2 β , Tie2, y TrkB. Por ejemplo

- a) La N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-
5 benzamida (Compuesto 27) tiene una Cl_{50} de <0.5 nM, 20 nM, 36 nM, 59 nM, <0.5 nM, y <0.5 nM para Bcr-abl de tipo silvestre, G250E, E255V, T315I, F317L, y M351T, respectivamente,
- b) la N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluoro-metil-
10 benzamida (Compuesto 25) tiene una Cl_{50} de 130 nM y 34 nM para la enzima FGFR3 y los ensayos celulares, respectivamente, y de 149 nM y 2 nM para FLT3 y PDGFR β , respectivamente,
- c) la N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluoro-metil-
15 benzamida (Compuesto 26) tiene una Cl_{50} de 65 nM y 37 nM para la enzima FGFR3 y los ensayos celulares, respectivamente, y de 89 nM y 2 nM para FLT3 y PDGFR β , respectivamente,
- d) la N-(4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-iletilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 3),
20 en una concentración de 10 μ M, inhibe las siguientes quinasas por el porcentaje mostrado entre paréntesis (por ejemplo, el 100 por ciento significa una inhibición completa, el 0 por ciento significa ninguna inhibición): Abl de tipo silvestre (97 por ciento), c-RAF (100 por ciento), c-SRC (99 por ciento), JNK2 α 2 (97 por ciento), Ick (100 por ciento),
25 MKK6 (100 por ciento), PDGFR α (97 por ciento), SAPK2 α (100 por

216
217

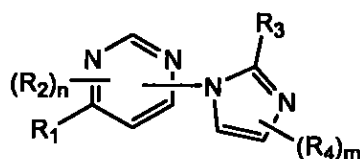
ciento), SAPK2 β (100 por ciento), Tie2 (99 por ciento), y TrkB (97 por ciento).

5 Se entiende que los ejemplos y las modalidades descritas en la presente son para propósitos ilustrativos solamente, y que se sugerirán diferentes modificaciones o cambios a la luz de las mismas para las expertos en la técnica, y deben incluirse dentro del espíritu e alcance de esta solicitud, y dentro del alcance de las reivindicaciones. Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patente citadas en la presente se incorporan a la presente como referencia para todos los propósitos.

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la Fórmula I.

5



I

en donde:

m y n se seleccionan independientemente a partir de 0, 1, y 2;

10

R₁ se selecciona a partir de -XNR₅R₆, -XOR₅, -XC(O)R₅, -XR₅ y -XS(O)₀₋₂R₅, en donde X es un enlace o alquileo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno a dos radicales de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R₅ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, y R₆ se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ó R₅ y R₆, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos R₅ y R₆ entre sí, forman heteroarilo ó heterocicloalquilo;

15

en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo de R₅, o la combinación de R₅ y R₆, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a

20

25

6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo sustituido por halógeno, alcoxilo sustituido por halógeno, $-XNR_7R_8$, $-XOR_7$, $-XNR_7S(O)_2R_8$, $XNR_7S(O)R_8$, $-XNR_7SR_8$, $-XC(O)NR_7R_8$, $-XC(O)NR_7XNR_7R_8$, $-XNR_7(O)NR_7R_8$, $-XNR_7XNR_7R_8$, $-XNR_7XOR_7$, $-XNR_7C(=NR_7)NR_7R_8$, $-XS(O)_2R_9$, $XNR_7C(O)R_8$, $-XNR_7C(O)R_9$, $-XR_9$, $-XC(O)OR_8$, $-XS(O)_2NR_7R_8$, $-XS(O)NR_7R_8$, y $-XSNR_7R_8$, en donde X es un enlace o alquileo de 1 a 4 átomos de carbono, R_7 y R_8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R_9 se selecciona a partir de heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono y heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono; en donde el heterocicloalquilo ó heteroarilo de R_9 está opcionalmente sustituido con un radical seleccionado a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-XNR_7XNR_7R_7$, XNR_7XOR_7 , y XOR_7 ,

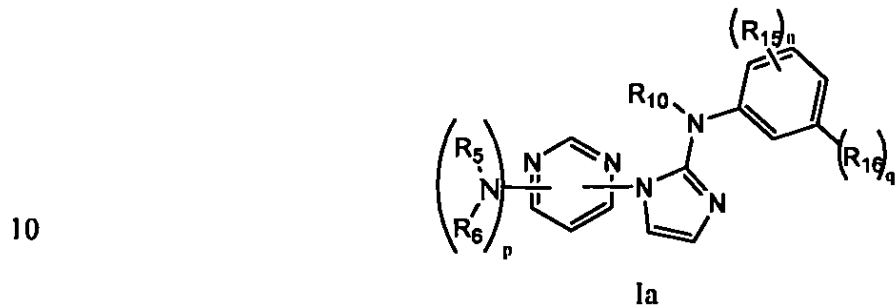
R_2 y R_4 se seleccionan independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno;

R_3 se selecciona a partir de $-NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)R_{11}$, $-NR_{10}S(O)_2R_{11}$, y $-NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, en donde R_{10} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R_{11} se selecciona a partir de arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo de R_{11} está

opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo sustituido por halógeno, alcoxilo sustituido por halógeno, $-NR_{12}C(O)R_{13}$, $-NR_{12}C(O)NR_{12}R_{13}$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{12}S(O)_{0-2}R_{13}$ y $-S(O)_{0-2}NR_{12}R_{13}$, en donde R_{12} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R_{13} se selecciona a partir de arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo de R_{13} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, $-XNR_7R_8$, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alcoxilo de 0 a 4 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, en donde X, R_7 , y R_8 son como se describen anteriormente, y en donde cualquier sustituyente de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo de R_{13} está además opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por

halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, e isómeros del mismo

2 El compuesto de la reivindicación 1 de la Fórmula Ia



en donde

p se selecciona a partir de 0 y 1,

n se selecciona a partir de 0, 1, 2, y 3,

15 q se selecciona a partir de 0 y 1,

R₅ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, y R₆ se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ó R₅, R₆, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos R₅ y R₆ entre sí, forman heteroarilo o heterocicloalquilo,

25 en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y

221
222

heterocicloalquilo de R_5 , o la combinación de R_5 y R_6 , pueden estar
opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente
seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a
6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo
5 sustituido por halógeno, alcoxilo sustituido por halógeno, $-XNR_7R_8$, $-$
 XOR_7 , $-XNR_7S(O)_2R_8$, $XNR_7S(O)R_8$, $-XNR_7SR_8$, $-XC(O)NR_7R_8$, $-$
 $XC(O)NR_7XNR_7R_8$, $-XNR_7C(O)NR_7R_8$, $-XNR_7XNR_7R_8$, $-XNR_7XOR_7$, $-$
 $XNR_7C(=NR_7)NR_7R_8$, $-XS(O)_2R_8$, $XNR_7C(O)R_8$, $-XNR_7C(O)R_8$, $-XR_9$, $-$
 $XC(O)OR_8$, $-XS(O)_2NR_7R_8$, $-XS(O)NR_7R_8$, y $-XSNR_7R_8$, en donde X es un
10 enlace o alquileo de 1 a 4 átomos de carbono, R_7 y R_8 se seleccionan
independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_9 se selecciona a partir de
heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono y heteroarilo de 5 a 10
átomos de carbono, en donde éste heterocicloalquilo ó heteroarilo de R_9
15 está opcionalmente sustituido con un radical seleccionado a partir del
grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-$
 $XNR_7XNR_7R_7$, XNR_7XOR_7 , y XOR_7 , en donde X y R_7 son como se
describen anteriormente,

R_{10} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos
20 de carbono,

R_{15} se selecciona a partir de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo,
alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de
carbono, alquilo sustituido por halógeno, y alcoxilo sustituido por
halógeno, y

25 R_{16} se selecciona a partir de $-NR_{12}C(O)R_{13}$, $-NR_{12}C(O)NR_{12}R_{13}$,

-C(O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₂S(O)₀₋₂R₁₃, y -S(O)₀₋₂NR₁₂R₁₃, en donde R₁₂ se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R₁₃ se selecciona a partir de arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo de R₁₃ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, -XNR₇R₈, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alcoxilo de 0 a 4 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, en donde X, R₇, y R₈ son como se describen anteriormente, y en donde cualquier sustituyente de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo de R₁₃ está además opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno

3 El compuesto de la reivindicación 2, en donde R_5 se selecciona a partir de hidrógeno, morfolino-etilo, ciclopropilo, metilo, 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilo, benzo-[1,3]-dioxol-5-ilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, hidroxi-metil-fenilo, (1-hidroxietil)-fenilo, morfolino, piridinilo, metil-carbonilo, metil-sulfonilo, metil-piridinilo, amino-ciclohexilo, piperidinilo, metil-piperazinil-etilo, dimetil-pirazolilo, metil-pirazolilo, dimetil-piridinilo, metil-piridinilo, etil-piperazinil-piridinilo, amino-carbonil-piridinilo, ciano-piridinilo, dimetil-amino-etilo, etoxi-etilo, metil-pirrolidinil-etilo, etil-pirazolilo, dimetil-amino-propilo, isopropilo, furanil-metilo, metil-piperazinil-propilo, benzo-[1,3]-dioxol-5-ilmetilo, 2-metil-6-morfolin--4-il-piridin-3-ilo, metil-pirimidinilo, metoxi-piridinilo, fluoro-fenilo, dimetil-amino-etil-aminocarbonilo, piridinil-metilo, tiazolil-metilo, metil-pirazinil-metilo, imidazolil-propilo, amino-carbonil-fenilo, ó R_5 y R_6 , junto con el átomo de nitrógeno con el que están
5
10
15 ambos unidos, forman un grupo seleccionado a partir de morfolino, piperidinilo, y piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado a partir de etilo, piridinilo, y morfolino

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R_{16} se selecciona a partir de $-NHC(O)R_{13}$, $-NHC(O)NHR_{13}$, $-C(O)NHR_{13}$, $-NHS(O)_2R_{13}$, y $-S(O)_2NHR_{13}$; en donde R_{13} se selecciona a partir de fenilo, piridazinilo, piridinilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, quinoxalinilo, tienilo, y tiazolilo, en donde R_{13} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de metilo, butilo terciario, halógeno, trifluorometilo, dietil-amino, dimetil-amino, bencilo, piperidinil-amino, pirrolidinil-metoxilo, etil-piperazinil-
20
25

metilo, morfolino, metil-piperazinilo, metil-piperazinil-metilo, etil-piperazinilo, metil-imidazolilo, morfolino-metilo, pirrolidinil-piperidinilo, piperazinil-metilo, hidroxipiperidinilo, 1-metil-piperidin-4-iloxilo, piperidinil-oxilo, metil-pirazinilo, pirazinilo, e hidroxietil-piperazinilo.

- 5 5 El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado a partir de
- N-[4-metil-3-(1-{6-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-etil-piperazin-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(2-
- 10 morfolin-4-il-etil-amino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclo-propil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{4-metil-3-[1-(6-metil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-{6-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-
- 15 propil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(benzo-[1,3]-dioxol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, {6-[2-(2-cloro-
- 20 fenil-amino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-ciclopropil-amina, (3-{6-[2-(2-cloro-fenil-amino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-metanol, 1-(3-{6-[2-(2-cloro-fenilamino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-etanol, {6-[2-(2-cloro-fenil-amino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-amina, {6-[2-(2-cloro-fenil-amino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-
- 25 (4-morfolin-4-il-fenil)-amina, N-(3-{6-[2-(2-cloro-fenil-amino)-imidazol-1-

- il]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-acetamida, 1-(3-{6-[2-(2-cloro-fenil-amino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-propil)-pirrolidin-2-ona, benzo-[1,3]-dioxol-5-il-{6-[2-(2-cloro-fenil-amino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-amina, {6-[2-(2-cloro-fenil-amino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-piridin-3-il-amina,
- 5 N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, {6-[2-(2-cloro-fenil-amino)-imidazol-1-il]-pirimidin-4-il}-(6-metil-piridin-3-il)-amina, N-(4-metil-3-{1-[6-(6-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclo-propil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-morfolin-4-il-5-trifluoro-metil-
- 10 benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-etil-piperazin-1-il)-5-trifluoro-metil-
- 15 benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-morfolin-4-il-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-
- 20 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-{4-metil-3-[1-(6-metil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{4-metil-3-[1-(6-metil-amino-
- 25 pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-4-morfolin-4-il-3-trifluoro-

226
227

metil-benzamida, 3-(4-etil-piperazin-1-il)-N-{4-metil-3-[1-(6-metil-amino-
pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-5-trifluoro-metil-benzamida,
N-{4-metil-3-[1-(6-metil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-
fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-
5 metil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-4-(4-metil-
piperazin-1-ilmetil)-3-trifluoro-metil-benzamida, 3-(4-etil-piperazin-1-
ilmetil)-N-{4-metil-3-[1-(6-metil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-
ilamino]-fenil}-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-
pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-morfolin-4-ilmetil-3-
10 trifluoro-metil-benzamida, N-{4-metil-3-[1-(6-metil-amino-pirimidin-4-il)-
1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluoro-metil-
benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-
metil-fenil}-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-
{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-(4-
15 metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-
pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-
trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-
ilamino]-4-metil-fenil}-4-morfolin-4-il-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-
[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-etil-
20 piperazin-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-
il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-
trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-
ilamino]-4-metil-fenil}-3-morfolin-4-ilmetil-5-trifluoro-metil-benzamida, 3-
{1-(6-ciclo-propil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-5-metoxi-
25 N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluoro-metil-fenil]-benzamida, N-{3-[1-(6-

acetil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-
 trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-metansulfonil-amino-pirimidin-4-il)-
 1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-
 (2-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-
 5 3-trifluoro-metil-benzamida, 3-[1-(2-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-
 imidazol-2-ilamino]-4-metil-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluoro-metil-
 fenil]-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-
 imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-piperazin-1-ilmetil-5-trifluoro-metil-
 benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-
 10 metil-fenil}-3-piperazin-1-ilmetil-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-
 ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-5-metoxi-fenil}-4-
 (4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-
 ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-5-metoxi-fenil}-3-
 (4-etil-piperazin-1-ilmetil)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-
 15 ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-
 (piperidin-4-iloxi)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-amino-pirimidin-
 4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(piperidin-4-iloxi)-5-trifluoro-
 metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-
 2-ilamino]-5-metoxi-fenil}-3-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-5-trifluoro-
 20 metil-benzamida, 1-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-
 2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluoro-metil-
 fenil]-urea, 1-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-
 ilamino]-4-metil-fenil}-3-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluoro-metil-
 fenil]-urea, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-
 25 ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido piridazin-4-carboxílico, 2-cloro-N-

- {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-isonicotinamida, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido furan-2-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido 1H-imidazol-2-carboxílico, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-4-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-6-metil-nicotinamida, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido 1-terbutil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, N-{4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluoro-metil-fenil}-4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida, 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-(4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-5-trifluoro-metil-benzamida, 4-metil-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluoro-metil-fenil]-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-5-trifluoro-metil-benzamida, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido pirazin-2-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropil-metil-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido quinoxalin-6-carboxílico, {3-[1-(6-

ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil)-
amida del ácido 5-terbutil-2-metil-4-morfolin-4-ilmetil-furan-3-carboxílico,
{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-
fenil)-amida del ácido 5-terbutil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, {3-[1-
5 (6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil)-
amida del ácido 2-bencil-5-terbutil-2H-pirazol-3-carboxílico, N-{3-[1-(6-
ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-
(piperidin-4-ilamino)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-
amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(pirrolidin-2-
10 ilmetoxi)-5-trifluoro-metil-benzamida, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-
pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil)-amida del ácido 5-
terbutil-2-metil-furan-3-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-
4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil)-amida del ácido 5-terbutil-3-
metil-furan-2-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-
15 imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil)-amida del ácido 5-terbutil-2-dietil-
amino-furan-3-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-
imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil)-amida del ácido 5-terbutil-4-
dietilamino-2-metil-furan-3-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-
pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil)-amida del ácido 5-
20 terbutil-tiofen-2-carboxílico, (4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-
pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido 5-terbutil-3-
metil-furan-2-carboxílico, (4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-
pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido 5-terbutil-
tiofen-2-carboxílico, (4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-
25 4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido 5-terbutil-2-metil-

- furan-3-carboxílico, N-(3-{1-[6-(4-amino-ciclohexil-amino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-(1-{6-[2-(4-metil-
- 5 piperazin-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-
- 10 {1-[6-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(2,6-dimetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-
- 15 ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil)-3-[4-(2-idroxi-etil)-piperazin-1-il]-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil)-3-
- 20 piperazin-1-il-5-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-cloro-3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil)-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-fluoro-fenil)-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-
- 25 4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metil-fenil)-benzamida, N-{5-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-fluoro-fenil)-benzamida, N-{5-[1-(6-

231
232

- ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metil-fenil)-
benzamida, N-{4-cloro-3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-
imidazol-2-ilamino]-fenil}-4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluoro-metil-benzamida,
N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-
5 fluoro-fenil}-4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-
ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metil-fenil}-4-
morfolin-4-ilmetil-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{4-cloro-3-[1-(6-
ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-
imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-
10 pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-fluoro-fenil}-3-(4-metil-imidazol-
1-il)-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-
il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metil-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-
trifluoro-metil-benzamida, N-{5-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-
imidazol-2-ilamino]-2-fluoro-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-
15 metil-benzamida, N-{5-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-
2-ilamino]-2-metil-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-
benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-
ilamino]-4-metoxi-fenil}-benzamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-
pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluoro-metil-
20 bencen-sulfonamida, 3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-
imidazol-2-ilamino]-4-metil-N-(3-trifluoro-metil-fenil)-bencen-
sulfonamida, N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-
ilamino]-4-fluoro-fenil}-3-dimetil-amino-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{5-
[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-2-metil-
25 fenil}-3-dimetil-amino-5-trifluoro-metil-benzamida, N-{4-cloro-3-[1-(6-

ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil)-3-dimetil-amino-5-trifluoro-metil-benzamida, 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-5-trifluoro-metil-benzamida, 4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, 3-(4-etil-piperazin-1-il)-N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-5-trifluoro-metil-benzamida, 4-cloro-N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[3-(1-[6-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-4-metil-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(4,6-dimetil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, 6-(6-{2-[2-metil-5-(3-trifluoro-metil-benzoilamino)-fenil-amino]-imidazol-1-il}-pirimidin-4-ilamino)-nicotinamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(5-metil-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, 4-cloro-N-{3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluoro-metil-benzamida, 4-cloro-N-(4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etil-amino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, (4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido 5-terbutil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico, N-(3-{1-[6-(2-dimetil-amino-

- etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(3-morfolin-4-il-propil-amino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(2-metoksi-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida; N-[4-metil-3-(1-pirimidin-4-il-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-pirimidin-2-il-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{4-metil-3-[1-(4-metil-amino-pirimidin-2-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{4-metil-3-[1-(2-metil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil}-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-2-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(2-etil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(3-dimetil-amino-propil-amino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-{3-[1-(6-isopropil-amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[3-(1-{6-[(furan-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-4-metil-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[3-(1-{6-

- 5 [(benzo-[1,3]-dioxol-5-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-4-metil-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(2-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(4-metil-pirimidin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(6-metoksi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-[1-(6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(3-fluoro-fenil-amino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(3-dimetilamino-etil-formamida-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-{6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-{6-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-{6-[(tiazol-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-{6-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[4-metil-3-(1-{6-[(6-metil-pirazin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino)-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-
- 10
- 15
- 20
- 25

- 3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(3-imidazol-1-il-propil-amino)-
pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-fenil)-3-trifluoro-metil-
benzamida, N-(4-metil-3-{1-[6-(pirazin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-
imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-(3-{1-[6-(3-
5 formamida-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-4-metil-
fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, 4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-
etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-N-(3-trifluoro-metil-
fenil)-benzamida, 4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-
4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-N-(3-trifluoro-metil-fenil)-benzamida, N-(4-
10 cloro-3-trifluoro-metil-fenil)-4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-
pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida, N-(4-cloro-3-trifluoro-
metil-fenil)-4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-
1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida, {3-[1-(6-ciclopropil-amino-pirimidin-4-
il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del ácido 1-terbutil-5-(4-
15 metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico, {3-[1-(6-ciclopropil-
amino-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil}-amida del
ácido 1-terbutil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirazol-3-carboxílico, N-(4-
terbutil-tiazol-2-il)-4-metil-3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-
il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida, N-(4-terbutil-tiazol-2-il)-4-metil-3-
20 {1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-
benzamida, N-(5-terbutil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metil-3-{1-[6-(4-metil-
piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-benzamida, N-
(4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-ilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-
2-ilamino}-fenil)-benzamida, N-(5-terbutil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metil-
25 3-{1-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-

23x 236

benzamida, N-(4-metil-3-{1-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-4-il]-1H-imidazol-2-ilamino}-fenil)-3-trifluoro-metil-benzamida, N-[[1-(4-acetil-amino-piridin-2-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenil]-3-trifluoro-metil-benzamida, y 2-{2-[2-metil-5-(3-trifluoro-metil-benzoil-amino)-fenil-amino]-imidazol-1-il}-isonicotinamida

6 Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable

7 Un método para el tratamiento de una enfermedad en un animal en donde la inhibición de la actividad de quinasa pueda inhibir o reducir la patología y/o sintomatología de la enfermedad mediada por quinasa, cuyo método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

8 El método de la reivindicación 5, en donde la quinasa se selecciona a partir del grupo que consiste en Abl, BCR-Abl, PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, b-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK α y SAPK2 β

9 El uso de un compuesto de la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en un animal en donde la actividad de quinasa de Abl, BCR-Abl, PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, b-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 α 2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK α y/o SAPK2 β , contribuya a la patología y/o sintomatología de la enfermedad

RESUMEN

La invención proporciona una clase novedosa de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden a estos compuestos, y
5 métodos para utilizar tales compuestos con el fin de tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con una actividad de quinasa anormal o desregulada, en particular enfermedades o trastornos que involucren la activación anormal de las quinasas Abl, BCR-Abl, PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, b-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2 2, MK, c-RAFm
10 MKK6, SAPK2 y SAPK2

OLARTERAISBECK

239



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 06-122179- -00000-0000
Fec 2006-12-04 16 31 14 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYH
Eve 378 FASENACIONALJ
Act 411 PRESENTACION
Forma 297

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:


☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.



**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: IRM LLC

Dirección: Hurst Holme 12 Trott Road,
Hamilton, Bermuda HM 11

Nacionalidad o Domicilio: BERMUDA

Lugar de Constitución: BERMUDA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA



PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/020371

Fecha Junio 9, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/123719 A1

Fecha Diciembre 29, 2005



**Título (54) COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE LA
PROTEINA QUINASA**

Clasificación Internacional (51) C07D 403/04, A61K 31/4178

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 10, 2004

(31) Número de Solicitud

60/578.491



Comprobante de pago No. 06 - 91.055

Fecha Noviembre 28, 2006

240 3

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/020371

PINGDA REN

4148 Twilight Road,
San Diego, CA 92130
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

XIA WANG

8219 Bryn Glen Way,
San Diego, CA 92129
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

GUOBAO ZHANG

8730 Costa Verde Boulevard,
#2237, San Diego, CA 92122
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

QIANG DING

11686 Carmel Creek Road
#204, San Diego, CA 92130
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

SHULI YOU

4770 Conrad Avenue,
Apt. 234, San Diego, CA 92117
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

QIONG ZHANG

8148 Genesee Avenue,
No. 106, San Diego, CA 92122
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

GREG CHOPIUK

10994 West Ocean Air Drive,
Apt. 387, San Diego, CA 92130
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

PAMELA, A. ALBAUGH,

6081 Pase Monona, Carlsbad, CA 92009
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

TAEBO SIM

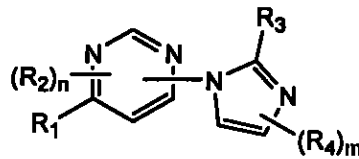
12664 Torrey Bluff Drive, #212,
San Diego, CA 92130
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Koreana

NATHANAEL SCHIANDER GRAY

5652 Lamas Street,
San Diego, CA 92122
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:



I

en donde:

m y n se seleccionan independientemente a partir de 0, 1, y 2;

- 10 R₁ se selecciona a partir de -XNR₅R₆, -XOR₅, -XC(O)R₅, -XR₅ y -XS(O)₀₋₂R₆; en donde X es un enlace o alquileo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno a dos radicales de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R₅ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono, y R₆ se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; ó
- 20 R₅ y R₆, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos R₅ y R₆ entre sí, forman heteroarilo ó heterocicloalquilo,

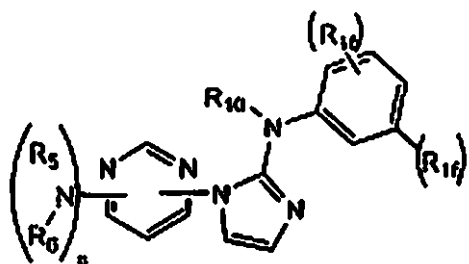
- en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo de R₅, o la combinación de R₅ y R₆, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres radicales independientemente
- 25 seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a

- 6 átomos de carbono alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilo
sustituido por halógeno alcoxilo sustituido por halógeno XNR_7R_8
 XOR $XNR_7S(O)_2R_8$ $XNR_7S(O)R_8$ XNR_7SR_8 $XC(O)NR-R_8$
 $XC(O)NR_7XNR_7R_8$ $XNR_7(O)NR_7R_8$ $XNR_7XNR_7R_8$ XNR_7XOR_7
5 $XNR_7C(=NR_7)NR_7R_8$ $XS(O)_2R_8$ $XNR_7C(O)R_8$ $XNR-C(O)R_8$ XR_8
 $XC(O)OR_8$ $XS(O)_2NR_7R_8$ $XS(O)NR_7R_8$ y $XSNR_7R_8$ en donde X es un
enlace o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono R y R₈ se seleccionan
independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R₈ se selecciona a partir de
10 heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono y heteroarilo de 5 a 10
átomos de carbono en donde el heterocicloalquilo o heteroarilo de R₈
está opcionalmente sustituido con un radical seleccionado a partir del
grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono
 $XNR_7XNR_7R_7$ XNR_7XOR_7 y XOR
15 R₂ y R₄ se seleccionan independientemente a partir de halógeno
hidroxilo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono alcoxilo de 1 a 4 átomos
de carbono alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno
y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno
R₃ se selecciona a partir de $-NR_{10}R_{11}$ $NR_{10}C(O)R_{11}$ $NR_{10}S(O)_2$
20 R_{11} y $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$ en donde R₁₀ se selecciona a partir de
hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono R₁₁ se selecciona a
partir de anillo de 6 a 10 átomos de carbono heteroarilo de 5 a 10
átomos de carbono cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono y
heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono en donde cualquier
25 anillo heteroarilo cicloalquilo u heterocicloalquilo de R₁₁ está

- opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales seleccionados a partir de halógeno nitro clano hidroxilo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilo sustituido por halógeno alcoxilo sustituido por halógeno $\text{NR}_{12}\text{C}(\text{O})\text{R}_{13}$ $\text{NR}_{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ $-\text{NR}_{12}\text{S}(\text{O})_{0,2}\text{R}_{13}$ y $\text{S}(\text{O})_{0,2}\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ en donde R_{12} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono R_{13} se selecciona a partir de arilo de 6 a 10 átomos de carbono heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono y heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono en donde cualquier arilo heteroarilo cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_{13} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno $-\text{XNR}$ R_6 arilo de 6 a 10 átomos de carbono alquilo de 0 a 4 átomos de carbono heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono alquilo de 0 a 4 átomos de carbono cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono alquilo de 0 a 4 átomos de carbono heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alcoxilo de 0 a 4 átomos de carbono y heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono alquilo de 0 a 4 átomos de carbono en donde X , R_7 y R_8 son como se describen anteriormente y en donde cualquier sustituyente de arilo heteroarilo cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_{13} está además opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por

halógeno alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por hidroxilo
 alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono heterocicloalquilo de 3 a 10
 átomos de carbono y alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por
 halógeno y las sales farmacéuticamente aceptables hidratos solvatos
 e isómeros del mismo

2 El compuesto de la reivindicación 1 de la Fórmula Ia



Ia

en donde

p se selecciona a partir de 0 y 1

n se selecciona a partir de 0 1 2 y 3

q se selecciona a partir de 0 y 1

R₅ se selecciona a partir de hidrógeno alquilo de 1 a 6 átomos de
 carbono arilo de 6 a 10 átomos de carbono alquilo de 0 a 4 átomos de
 carbono heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono alquilo de 0 a 4
 átomos de carbono cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono alquilo de
 0 a 4 átomos de carbono y heterocicloalquilo de 3 a 10 átomos de
 carbono alquilo de 0 a 4 átomos de carbono y R₆ se selecciona a partir
 de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ó R₅, R₆ junto con
 el átomo de nitrógeno con el que están unidos R₅ y R₆ entre sí forman
 heteroarilo o heterocicloalquilo

en donde cualquier arilo heteroarilo cicloalquilo y



245

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◇ Descripción de la invención [X]
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha 04 DIC 2006

Carrera 13 No 27 00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C , Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
IBM LLC

REFERENCIA	Radicación No	6 122179
	Solicitud internacional	PCT/US2005/020371
	Fecha inicio fase nacional	10/01/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No	6 - 885

Como resultado del examen de forma realizado con fundamento en el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio se le comunica que

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26 k) Decisión 486

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486 se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2 literal a) del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No 10 de 2001.

ALIX CARMENZA QUESPICES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 ENE 2007
lcraso