



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 026**

51 Int. Cl.:
C07D 475/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05783024 .2**
96 Fecha de presentación : **19.08.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1786819**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.05.2007**

54 Título: **Derivados de dihidropteridinona, procedimiento para su obtención y uso de los mismos como medicamentos.**

30 Prioridad: **25.08.2004 EP 04020124**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.05.2011

73 Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co.
KG.**

72 Inventor/es: **Grauert, Matthias;
Hoffmann, Matthias;
Steegmaier, Martin;
Solca, Flavio y
Quant, Jens Juergen**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

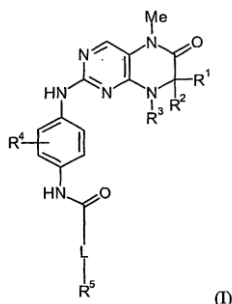
ES 2 358 026 T3

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

DESCRIPCION

Derivados de dihidropteridinona, procedimiento para su obtención y uso de los mismos como medicamentos

5 La presente invención se refiere a nuevas dihidropteridinonas de la fórmula general (I)



10 en la que los restos L, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados definidos en las reivindicaciones y en la descripción, a sus isómeros, a un procedimiento para la obtención de estas dihidropteridinonas así como a su utilización como medicamentos.

Antecedentes de la invención

15 Los derivados de pteridinona ya son conocidos por el estado de la técnica como principios activos que tienen efecto antiproliferativo. En los documentos WO 01/019825 y WO 03/020722 se describe el uso de derivados de pteridinona para el tratamiento de enfermedades tumorales.

20 Las células tumorales escapan total o parcialmente de la regulación y control del organismo y se caracterizan por un crecimiento incontrolado. Esto se debe por un lado a la pérdida de las proteínas de control, p.ej. Rb, p16, p21 y p53 y también a la activación de los denominados aceleradores del ciclo celular, las quinasas dependientes de la ciclina (CDK).

25 Por otro lado se ha descrito también para la proteína-quinasa Aurora B una función esencial en el inicio de la mitosis. La Aurora B fosforila la histona H3 en Ser10 e inicia de este modo la condensación cromosómica (Hsu y col., Cell 102, 279-91, 2000). El paro específico del ciclo celular en la fase G2/M puede desencadenarse también p.ej. por la inhibición de las fosfatasas específicas, p.ej. Cdc25C (Russell y Nurse, Cell 45, 145-53, 1986). Las levaduras que tienen un gen Cdc25 defectuoso se detienen en la fase G2, mientras que la sobreexpresión del Cdc25 conduce al inicio precoz de la fase de mitosis (Russell y Nurse, Cell 49, 559-67, 1987). Por lo demás puede provocarse también el paro en la fase G2/M por inhibición de determinadas proteínas motoras, las llamadas quinesinas, p.ej. Eg5 (Mayer y col., Science 286, 971-4, 1999), o por agentes estabilizantes o desestabilizantes de los microtúbulos (p.ej. colchicina, taxol, etopósido, vinblastina, vincristina) (Schiff y Horwitz, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, 1561-5, 1980).

35 Aparte de las quinasas dependientes de la ciclina y de las quinasas aurora desempeñan también un papel importante en la regulación del ciclo celular eucariota las llamadas quinasas similares a polo, un pequeño grupo de serina/treonina-quininas. Hasta el presente se han descrito en la bibliografía técnica las quinasas similares a polo PLK-1, PLK-2, PLK-3 y PLK-4. Se ha demostrado que en especial la PLK-1 desempeña un papel central en la regulación de la fase de la mitosis. La PLK-1 interviene en la maduración de los centrosomas, la activación de la fosfatasa Cdc25C y en la activación del complejo que promueve la anafase (Glover y col., Genes Dev. 12, 3777-87, 1998; Qian y col., Mol. Biol. Cell. 12, 1791-9, 2001). La inyección de anticuerpos de la PLK-1 provoca el paro en G2 de las células no transformadas, mientras que las células tumorales se detienen en la fase de la mitosis (Lane y Nigg, J. Cell. Biol. 135, 1701-13, 1996). La sobreexpresión de la PLK-1 se ha podido demostrar en diversos tipos de tumores, como el carcinoma pulmonar de células no pequeñas, el carcinoma de células escamosas, carcinoma de mama y carcinoma colorrectal (Wolf y col., Oncogene 14, 543-549, 1997; Knecht y col., Cancer Res. 59, 2794-2797, 1999; Wolf y col., Pathol. Res. Pract. 196, 753-759, 2000; Takahashi y col., Cancer Sci. 94, 148-52, 2003). Por ello, este grupo de proteínas constituyen también un interesante punto de ataque para la intervención terapéutica en caso de enfermedades proliferativas (Liu y Erikson, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 5789-5794, 2003).

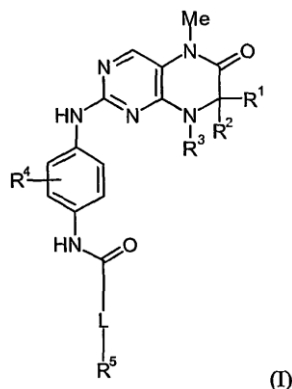
La resistencia de muchos tipos de tumores requiere el desarrollo de nuevos medicamentos para el control tumoral.

50 Es objeto de la presente invención el desarrollo de nuevos compuestos que tengan efecto antiproliferativo.

Descripción de la invención

El objeto de la invención se alcanza con los siguientes compuestos de la fórmula (I).

5 La presente invención se refiere, pues, a las dihidro-pteridinonas de la fórmula general (I)



en la que

10 L significa un enlace sencillo, o un grupo bivalente, que actúa de puente, elegido entre el grupo formado por alquileo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, alquinileno C₂-C₆, cicloalquileo C₃-C₇, (alquileo C₁-C₄)-(arileno C₆-C₁₀)-alquileo C₁-C₄, (alquileo C₁-C₄)-arileno C₆-C₁₀, -O-, -O-alquileo C₁-C₆, -O-alquenileno C₃-C₆, -O-alquinileno C₃-C₆, -O-cicloalquileo C₃-C₇, -O-(alquileo C₁-C₄)-(arileno C₆-C₁₀)-alquileo C₁-C₄, -O-(alquileo C₁-C₄)-arileno C₆-C₁₀, -NR⁷- y -NR⁷-alquileo C₁-C₆, -NR⁷-alquenileno C₃-C₆, -NR⁷-alquinileno C₃-C₆, -NR⁷-ciclo-alquileo C₃-C₇, -NR⁷-(alquileo C₁-C₄)-(arileno C₆-C₁₀)-alquileo C₁-C₄, -NR⁷-(alquileo C₁-C₄)-arileno C₆-C₁₀, que eventualmente puede estar sustituido por uno o varios restos R⁹;

15 R¹ y R², son iguales o diferentes y significan hidrógeno o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆, que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹, o

20 R¹ y R² juntos significan alquileo C₂-C₆, en el que eventualmente uno o dos grupos metileno pueden estar sustituidos por uno de los grupos -O- o -NR⁷-, y que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹;

25 R³ significa hidrógeno o un resto elegido entre alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ y arilo C₆-C₁₄, que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹; o

30 R³ y R² o R³ y R¹ juntos significan alquileo C₂-C₆, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹;

35 R⁴ significa hidrógeno, halógeno, CN, OH, -NR⁷R⁸ o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alqueniloxi C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y alquiniloxi C₂-C₆, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R¹⁰;

40 R⁵ significa cicloalquilo C₃-C₈, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹, o

45 R⁵ significa cicloalquilo C₃-C₈, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹, o

50 R⁵ significa un grupo heteroarilo de 5-10 eslabones, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, con preferencia nitrógeno o oxígeno, y que opcionalmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R¹¹, o

55 R⁵ significa un grupo heterocicloalquilo de 5-10 eslabones, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, con preferencia nitrógeno o oxígeno, y que opcionalmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R¹¹;

60 R⁶ significa -NR⁷R⁸ o un grupo heterocicloalquilo de 5-10 eslabones, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, con preferencia nitrógeno o oxígeno, y que opcionalmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R¹²;

R^7 y R^8 , son iguales o distintos y significan hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,
 R^9 significa halógeno, CN, OH o CF_3 ;
 R^{10} significa halógeno, OH, CN, =O, alquiloxi C_1-C_6 , $COOR^7$, NR^7R^8 , $CONR^7R^8$, SO_2R^7 , CHF_2 o CF_3 ;
 R^{11} significa halógeno, alquilo C_1-C_4 , OH, CF_3 , arilo C_6-C_{10} o (alquileno C_1-C_6)-arilo C_6-C_{10} ;
 R^{12} significa halógeno, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o (alquileno C_1-C_6)-cicloalquilo C_3-C_8 ;

opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.

10 Son preferidos los compuestos de la fórmula general (I), en la que

L significa un enlace sencillo, o un grupo bivalente que actúa de puente elegido entre el grupo formado por alquileno C_1-C_6 , alquilenilo C_2-C_6 , alquinileno C_2-C_6 , cicloalquilenilo C_3-C_7 , (alquileno C_1-C_4)-(arileno C_6-C_{10})-alquilenilo C_1-C_4 , -O-, -O-alquilenilo C_1-C_4 , $-NR^7-$ y $-NR^7-$ -alquilenilo C_1-C_4 , que puede estar eventualmente sustituido por uno o varios restos R^9 ;

R^1 y R^2 son iguales o distintos y significan hidrógeno, o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C_1-C_6 , alquilenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 , que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R^9 , o

R^1 y R^2 juntos significan alquilenilo C_2-C_6 , en el que eventualmente uno o dos grupos metileno pueden estar sustituidos por uno de los grupos -O- o $-NR^7-$, y que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R^9 ;

R^3 significa hidrógeno o un resto elegido entre alquilo C_1-C_8 , alquilenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 y arilo C_6-C_{14} , que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R^9 ; o

R^3 y R^2 o R^3 y R^1 juntos significan alquilenilo C_2-C_6 , que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R^9 ;

R^4 significa hidrógeno, halógeno, CN, OH, $-NR^7R^8$ o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C_1-C_6 , alquiloxi C_1-C_6 , alquilenilo C_2-C_6 , alquileniloxi C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 y alquiniloxi C_2-C_6 , que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R^{10} ;

R^5 significa cicloalquilo C_3-C_8 , que eventualmente puede estar sustituido una vez por un resto R^6 , o

R^5 significa cicloalquilo C_3-C_8 , que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R^9 , o

R^5 significa un grupo heteroarilo de 5-10 eslabones, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, con preferencia nitrógeno o oxígeno, y que opcionalmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R^{11} , o

R^5 significa un grupo heterocicloalquilo de 5-10 eslabones, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, con preferencia nitrógeno o oxígeno, y que opcionalmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R^{11} ;

R^6 significa $-NR^7R^8$ o un grupo heterocicloalquilo de 5-10 eslabones, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, con preferencia nitrógeno o oxígeno, y que opcionalmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R^{12} ;

R^7 y R^8 son iguales o distintos y significan hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

R^9 significa halógeno, CN, OH o CF_3 ;

R^{10} significa halógeno, OH, CN, =O, alquiloxi C_1-C_6 , COR^7 , $CONR^7R^8$, SO_2R^7 , CHF_2 o CF_3 ;

R^{11} significa halógeno, alquilo C_1-C_4 , OH, CF_3 , arilo C_6-C_{10} o (alquileno C_1-C_6)-arilo C_6-C_{10} ;

R^{12} significa halógeno, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o (alquileno C_1-C_6)-cicloalquilo C_3-C_8 ;

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.

60 Son también preferidos los compuestos de la fórmula general (I), en la que

L significa un enlace sencillo, -O-, -O-alquilenilo C_1-C_3 , $-NR^7-$, $-NR^7-$ -alquilenilo C_1-C_3 o alquilenilo C_1-C_4 , que opcionalmente puede estar sustituido por uno o varios restos R^9 ;

- R¹ y R², son iguales o distintos y significan hidrógeno, o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ y alquinilo C₂-C₄, que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹, o
- 5 R¹ y R² juntos significan alquileo C₂-C₄, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹;
- R³ significan hidrógeno o un resto elegido entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y arilo C₆-C₁₀, que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹; o
- 10 R³ y R² o R³ y R¹ juntos significan alquileo C₂-C₄, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹;
- 15 R⁴ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -NR⁷R⁸ o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁-C₄, alquiloxi C₁-C₄, alqueniloxi C₂-C₄ y alquiniloxi C₂-C₄, que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R¹⁰;
- R⁵ significa cicloalquilo C₃-C₇, que eventualmente puede estar sustituido una vez por un resto R⁶, o
- 20 R⁵ significa cicloalquilo C₃-C₇, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹, o
- 25 R⁵ significa un heteroarilo elegido entre el grupo formado por imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, purinilo y pteridinilo, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R¹¹, o
- 30 R⁵ significa un heterocicloalquilo elegido entre el grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo y morfolinilo, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R¹¹;
- 35 R⁶ significa un heterocicloalquilo elegido entre el grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo y morfolinilo, que opcionalmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R¹²;
- R⁷ y R⁸ son iguales o distintos y significan hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
R⁹ significa halógeno, OH, =O o CF₃;
R¹⁰ significa halógeno, OH, =O, alquiloxi C₁-C₄ o CF₃;
R¹¹ significa halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, CF₃, fenilo o (alquileo C₁-C₄)-fenilo;
R¹² significa alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o (alquileo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₆;
- opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.
- 45 Son también preferidos los compuestos de la fórmula general (I), en la que L significa un enlace sencillo, alquileo C₁-C₄, -O- o NH-;
- 50 R¹ y R² son iguales o distintos y significan hidrógeno, o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ y alquinilo C₂-C₄, que opcionalmente puede estar sustituido una o dos veces por un resto elegido entre el grupo formado por flúor, cloro, OH y -CF₃; o
- R³ significa hidrógeno o un resto elegido entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y arilo C₆-C₁₀, que opcionalmente puede estar sustituido una o dos veces por un resto elegido entre el grupo formado por flúor, cloro, OH y CF₃;
o
- 55 R⁴ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -NR⁷R⁸ o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁-C₄, alquiloxi C₁-C₄, alqueniloxi C₂-C₄ y alquiniloxi C₂-C₄, que opcionalmente puede estar sustituido una o dos veces por un resto elegido entre el grupo formado por flúor, cloro, OH, metoxi, etoxi y CF₃;
- 60 R⁵ significa cicloalquilo C₃-C₇, que puede estar opcionalmente sustituido una o dos veces por un resto elegido entre el grupo formado por metilo, etilo, propilo, OH, flúor, cloro, CF₃ y R⁶, o
- 65 R⁵ significa un heteroarilo elegido entre el grupo formado por imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, purinilo y pteridinilo, que puede estar opcionalmente sustituido una o dos veces, con preferencia una vez por flúor, cloro, OH, CF₃, metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo o fenetilo, o

- 5 R⁵ significa un heterocicloalquilo elegido entre el grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo y morfolinilo, que puede estar opcionalmente sustituido una o dos veces, con preferencia una vez por flúor, cloro, OH, CF₃, metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo o fenetilo;
- 10 R⁶ significa un heterocicloalquilo elegido entre el grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo y morfolinilo, que puede estar sustituido una o dos veces por metilo, etilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo;
- R⁷ y R⁸ son iguales o distintos y significan hidrógeno o alquilo C₁-C₄, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.
- 15 Son también preferidos los compuestos de la fórmula general (I), en la que
- L significa un enlace sencillo, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O- o NH-;
- 20 R¹ y R² son iguales o distintos y significan hidrógeno o un resto elegido entre el grupo formado por metilo, etilo, propilo, butilo, alilo y propargilo, que opcionalmente puede estar sustituido una o dos veces por un resto elegido entre el grupo formado por flúor, cloro y CF₃;
- 25 R³ significa hidrógeno o un resto elegido entre el grupo formado por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido una o dos veces por un resto elegido entre el grupo formado por flúor, cloro y CF₃;
- R⁴ significa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, metiloxi, etiloxi o propiloxi;
- 30 R⁵ significa cicloalquilo C₃-C₆, que puede estar opcionalmente sustituido una o dos veces, con preferencia una vez por metilo, etilo, propilo, OH, flúor, cloro, CF₃ o R⁶, o
- 35 R⁵ significa un heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, pirrolilo y pirimidinilo, que opcionalmente puede estar sustituido una o dos veces, con preferencia una vez por flúor, cloro, OH, CF₃, metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo o fenetilo,
- 40 R⁵ significa un heterocicloalquilo elegido entre el grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y morfolinilo, que puede estar opcionalmente sustituido una o dos veces, con preferencia una vez por flúor, cloro, OH, CF₃, metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo o fenetilo,
- 45 R⁶ significa un heterocicloalquilo elegido entre el grupo formado por piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y piperazinilo, que opcionalmente puede estar sustituido una o dos veces por metilo, etilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.
- Según la invención son de una importancia especial los compuestos de la fórmula general (I), en la que
- L significa un enlace sencillo, o un grupo bivalente que actúa de puente elegido entre el grupo formado por alquileo C₁-C₄, alquilenilo C₂-C₄, alquinileno C₂-C₄, cicloalquileo C₃-C₆, -O-, -O-alquileo C₁-C₃, -NR⁷- y -NR⁷-alquileo C₁-C₃, que puede estar eventualmente sustituido por uno o varios restos R⁹, y
- 50 los restos R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ y R⁹ pueden tener uno de los significados definidos anterior o posteriormente, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.
- Según la invención son también de interés los compuestos de la fórmula general (I), en la que
- 55 L significa un enlace sencillo, -O-, -NH- o alquileo C₁-C₄, con preferencia un enlace sencillo, -NH-, -CH₂- o -CH₂-CH₂-, con preferencia especial un enlace sencillo o -NH-, y los restos R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ pueden tener uno de los significados definidos anterior o posteriormente, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.
- 60 Según la invención tienen una importancia especial los compuestos de la fórmula general (I), en la que R¹ significa hidrógeno, metilo, etilo, alilo o propargilo, con preferencia hidrógeno o metilo, con preferencia especial hidrógeno y los restos L, R², R³, R⁴ y R⁵ pueden tener uno de los significados definidos anterior o posteriormente, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en
- 65 forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.

Según la invención son de un interés especial los compuestos de la fórmula general (I), en la que R² significa hidrógeno, metilo, etilo, alilo o propargilo, con preferencia metilo o etilo y los restos L, R¹, R³, R⁴ y R⁵ pueden tener uno de los significados definidos anterior o posteriormente, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.

Según la invención tienen una importancia especial los compuestos de la fórmula general (I), en la que

R³ significa etilo, propilo, butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo, con preferencia propilo, butilo, pentilo, ciclopentilo o ciclohexilo, con preferencia especial propilo, butilo, pentilo, ciclopentilo o ciclohexilo, siendo de interés el propilo, pentilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y de interés especial el ciclopentilo y ciclohexilo, y los restos L, R¹, R², R⁴ y R⁵ pueden tener uno de los significados definidos anterior o posteriormente, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.

Según la invención son de un interés especial los compuestos de la fórmula general (I), en la que

R⁴ significa hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi o etiloxi, con preferencia hidrógeno, metilo o metiloxi, con preferencia especial hidrógeno o metiloxi, y los restos L, R¹, R², R³ y R⁵ pueden tener uno de los significados definidos anterior o posteriormente, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.

Según la invención son de un interés especial los compuestos de la fórmula general (I), en la que

R⁵ significa un resto elegido entre el grupo formado por ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, que opcionalmente puede estar sustituido una o dos veces, con preferencia una vez por metilo, etilo, OH, flúor, cloro, CF₃, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperazinilo, pudiendo los sustituyentes recién mencionados eventualmente presentes piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y piperazinilo estar a su vez sustituidos, una o dos veces, por metilo, etilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo,

y los restos L, R¹, R², R³ y R⁴ pueden tener uno de los significados definidos anterior o posteriormente, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.

Según la invención son de un interés especial los compuestos de la fórmula general (I), en la que

R⁵ significa un resto elegido entre el grupo formado por ciclopentilo o ciclohexilo, que opcionalmente puede estar sustituido una o dos veces, con preferencia una vez por metilo, flúor, CF₃, morfolinilo o piperazinilo, pudiendo los sustituyentes recién mencionados eventualmente presentes morfolinilo y piperazinilo estar a su vez sustituidos, una o dos veces, con preferencia una vez, por metilo, etilo o ciclopropilmetilo,

y los restos L, R¹, R², R³ y R⁴ pueden tener uno de los significados definidos anterior o posteriormente, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.

Según la invención son de un interés especial los compuestos de la fórmula general (I), en la que

R⁵ significa un heteroarilo elegido entre el grupo formado por imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, purinilo y pteridinilo, que opcionalmente puede estar sustituido una o dos veces, con preferencia una vez por flúor, cloro, OH, CF₃, metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo o fenetilo,

y los restos L, R¹, R², R³ y R⁴ pueden tener uno de los significados definidos anterior o posteriormente, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.

Según la invención son de un interés especial los compuestos de la fórmula general (I), en la que

R⁵ significa un heteroarilo elegido entre el grupo formado por imidazolilo, pirrolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y bencimidazolilo, elegido con preferencia entre piridilo, pirrolilo y pirimidinilo, que opcionalmente puede estar sustituido una o dos veces, con preferencia una vez por flúor, cloro, CF₃, metilo, etilo, fenilo o bencilo,

y los restos L, R¹, R², R³ y R⁴ pueden tener uno de los significados definidos anterior o posteriormente,

opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.

Según la invención son de un interés especial los compuestos de la fórmula general (I), en la que

R^5 significa un heteroarilo elegido entre el grupo formado por imidazolilo, pirrolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y bencimidazolilo, elegido con preferencia entre piridilo, pirrolilo y pirimidinilo, que opcionalmente puede estar sustituido una o dos veces, con preferencia una vez por flúor, cloro, CF_3 , metilo, etilo, fenilo o bencilo,

y los restos L , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 pueden tener uno de los significados definidos anterior o posteriormente, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.

Como grupos alquilo y grupos alquilo, que forman parte de otros restos, se entienden los grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 6, con preferencia especial de 1 a 4 átomos de carbono. Cabe mencionar por ejemplo el metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo. A menos que se indique otra cosa, están englobados dentro de las denominaciones recién mencionadas el propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo junto con sus posibles formas isómeras. Por ejemplo, la denominación propilo engloba a los dos restos isómeros n-propilo e isopropilo, la denominación butilo engloba al n-butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo, la denominación pentilo engloba al isopentilo, neopentilo, etc.

En los grupos alquilo recién nombrados, a menos que no se hayan definido como opuestos o complementarios, uno o más átomos de hidrógeno pueden haberse sustituido por otros restos. Por ejemplo, estos grupos alquilo pueden estar sustituidos por flúor. Opcionalmente pueden haberse sustituido todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo.

Como grupos alquilo, llamados también opcionalmente grupos alcoxi o grupos -O-alquilo, se denominan aquellos grupos alquilo, ya nombrados antes, que están unidos al resto de la molécula a través de un puente de oxígeno. Cabe mencionar por ejemplo el metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi y octiloxi, que opcionalmente pueden denominarse también como metoxi, etoxi, propoxi, etc.

A menos que se indique lo contrario, como puente alquilenilo o grupo alquilenilo se denominan los grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo los puentes metileno, etileno, propileno, isopropileno, n-butileno, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo, etc. Son especialmente preferidos los puentes metileno, etileno, propileno y butileno. En los puentes alquilenilo mencionados, a menos que no se defina de modo opuesto o complementario, pueden haberse sustituido opcionalmente de 1 a 2 átomos de C por uno o varios heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, nitrógeno y azufre.

Se consideran grupos alqueno (también en el supuesto de que formen parte de otros restos) los grupos alquilenilo lineales o ramificados que tienen de 2 a 8 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia especial 2 ó 3 átomos de carbono, en el supuesto de que tengan por lo menos un doble enlace. Cabe mencionar por ejemplo al etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, etc. A menos que se indique otra cosa, en las denominaciones recién mencionadas de propenilo, butenilo, etc., están englobadas todas las formas isómeras posibles. Por ejemplo, la denominación butenilo engloba al 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo y 1-etil-1-etenilo.

En los grupos alqueno recién nombrados, a menos que se describa otra cosa, uno o más átomos de hidrógeno pueden sustituirse por otros restos. Por ejemplo, estos grupos alquilo pueden sustituirse con átomos del halógeno flúor. Opcionalmente pueden sustituirse todos los átomos de hidrógeno del grupo alqueno.

Se denominan grupos alqueno, llamados también opcionalmente alqueno u -O-alqueno, los grupos alqueno mencionados anteriormente que se une al resto de la molécula a través de un puente de oxígeno. Cabe mencionar, por ejemplo al etileno, propileno, butileno.

Se consideran grupos alqueno (también en el supuesto de que formen parte de otros restos) los grupos alquilenilo lineales o ramificados, unidos mediante un puente, que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4 átomos de carbono, con preferencia especial 2 ó 3 átomos de carbono, en el supuesto de que poseen por lo menos un doble enlace, cabe mencionar por ejemplo el etenilo, propileno, etc. A menos que se indique otra cosa, en las anteriores denominaciones propileno, butileno, etc., están englobadas también todas las formas isómeras posibles.

Como grupos alquilo (también en el supuesto de que formen parte de otros restos) se denominan los grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 2 a 8 átomos de carbono, en el supuesto de que posean por lo menos un triple enlace, por ejemplo el etinilo, propargilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, etc., con preferencia el etinilo o propinilo.

A menos que se indique otra cosa, en los grupos alquilino recién nombrados uno o más átomos de hidrógeno pueden opcionalmente sustituirse por otros restos. Por ejemplo, estos grupos alquilino pueden estar sustituidos por flúor. Opcionalmente pueden sustituirse todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilino.

Se denominan grupos alquiloxi, también llamados opcionalmente grupos alquinoxu u -O-alquilino, los grupos alquilino nombrados antes que están unidos con el resto de la molécula mediante un puente de oxígeno.

Se denominan grupos alquileno (también en el supuesto de que formen parte de otros restos) los grupos alquilino lineales o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, en el supuesto de que posean por lo menos un triple enlace, por ejemplo el etileno, propargileno, etc. En los grupos alquileno recién nombrados, a menos que se describa de otro modo, opcionalmente uno o más átomos de hidrógeno pueden sustituirse por otros restos. A menos que se indique otra cosa, en las denominaciones recién nombradas propargileno, etc., están englobados todos los isómeros posibles.

El término arilo indica un sistema de anillo aromático de 6 a 14 átomos de carbono, con preferencia de 6 ó 10 átomos de carbono, con preferencia el fenilo o el naftilo, con preferencia especial el fenilo.

Por grupo heteroarilo de 5-10 eslabones, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, con preferencia nitrógeno o oxígeno, se entienden los sistemas de anillo aromático mono- o bicíclico, que se eligen por ejemplo entre el grupo formado por el imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, oxadiazol, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, purinilo, pirimidopirimidinilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, piridopirimidinilo y pteridinilo.

Se denominan grupos cicloalquilo los restos cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, con preferencia el ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Excepto el ciclopropilo y el ciclobutilo, los grupos cicloalquilo mencionados pueden ser opcionalmente parcialmente insaturados, lo cual significa que contienen por lo menos un doble enlace. Por ejemplo el ciclohexeno. La denominación grupo cicloalquileno indica grupos cicloalquilo de dos valencias que actúan como puentes.

"=O" significa un átomo de oxígeno unido mediante un doble enlace.

Como grupo heterocicloalquilo de 5-10 eslabones, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, con preferencia nitrógeno o oxígeno, cabe mencionar, en el supuesto que en las definiciones no se indique otra cosa, por ejemplo al tetrahidrofurano, tetrahidrofuranilo, γ -butirolactonilo, α -piranilo, γ -piranilo, dioxolanilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, dihidrotiofenilo, tiolanilo, ditiolanilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, diazepamilo, oxazinilo, tetrahidrooxazinilo, pirazolidinilo, con preferencia al morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo.

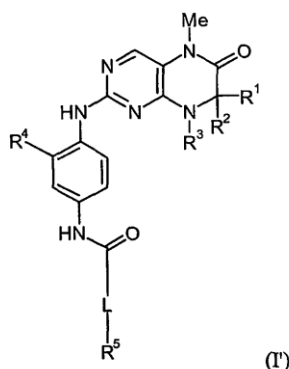
Se entiende por halógeno en general el flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia el flúor, cloro o bromo, con preferencia especial el flúor o el cloro.

Los compuestos de la invención pueden presentarse en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de enantiómeros individuales, diastereómeros o racematos, en forma de tautómeros o en forma de bases libres o de las correspondientes sales de adición de ácidos farmacológicamente inocuos. Se entiende por sales de adición de ácidos farmacológicamente inocuos por ejemplo las sales elegidas entre el grupo formado por el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidrotoluenosulfonato, con preferencia el clorhidrato, bromhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

Entre las sales de adición de ácido recién mencionadas son especialmente preferidas según la invención las sales del ácido clorhídrico, del ácido metanosulfónico, del ácido benzoico y del ácido acético.

Entre los enantiómeros y diastereómeros opcionalmente existentes de los compuestos de la fórmula general (I) son preferidos según la invención aquellos isómeros ópticos que presentan una configuración R en el centro formado por el átomo de carbono que lleva los dos restos R¹ y R².

El resto R⁴, en el supuesto de que no signifique hidrógeno, puede unirse a los compuestos de la fórmula general (I) en posición orto o meta con respecto al grupo NH unido a la estructura pteridinona. Son especialmente preferidos aquellos compuestos de la fórmula general (I), en los que R⁴ ocupa una posición orto con respecto al grupo NH recién mencionado. Estos compuestos preferidos se caracterizan por tener la fórmula general la fórmula general (I')



en la que los restos L, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ pueden tener los significados definidos anteriormente, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.

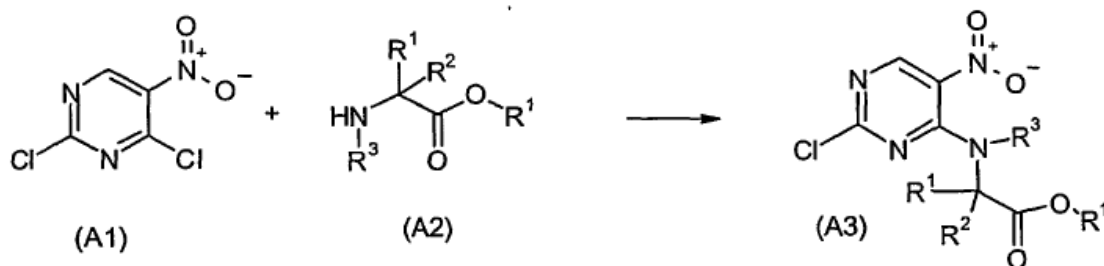
La obtención de los compuestos de la invención puede realizarse por el método de síntesis A descrito a continuación, en el que los sustituyentes de las fórmulas generales de (A1) a (A9) tienen los significados definidos anteriormente. Este procedimiento deberá tomarse como ilustración de la invención, pero sin limitarla a su objeto.

Procedimiento A

Paso 1A

Se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (A1) con un compuesto de la fórmula (A2) para obtener un compuesto de la fórmula (A3) (esquema 1A). Esta reacción puede realizarse con arreglo a los documentos WO 0043369 o WO 0043372. El compuesto (A1) es un producto comercial, suministrado por ejemplo por City Chemical LLC, 139 Allings Crossing Road, West Haven, CT, 06516, EE.UU. El compuesto (A2) puede obtenerse con arreglo a métodos ya conocidos de la bibliografía técnica: (a) F. Effenberger, U. Burkhart, J. Willfahrt, Liebigs Ann. Chem. 314-333, 1986. b) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, Tetrahedron Lett. 36, 6373-6374, 1995. c) R.K. Olsen, J. Org. Chem. 35, 1912-1915, 1970. d) F.E. Dutton, B.H. Byung, Tetrahedron Lett. 30, 5313-5316, 1998. e) J.M. Ranajuhi, M.M. Joullie, Synth. Commun. 26, 1379-1384, 1996.

Esquema 1 A



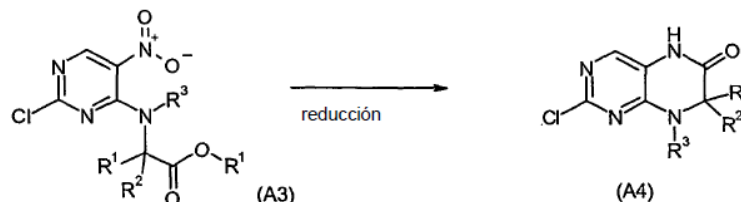
En el paso 1A se agitan 1 equivalente del compuesto (A1) y de 1 a 1,5 equivalentes, con preferencia 1,1 equivalentes de una base, con preferencia de carbonato potásico, hidrogenocarbonato potásico, carbonato sódico o hidrogenocarbonato sódico, carbonato cálcico, con preferencia especial carbonato potásico, mezclados en un diluyente, eventualmente con agua, por ejemplo acetona, tetrahidrofurano, éter de dietilo, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo o dioxano, con preferencia ciclohexano o éter de dietilo.

A una temperatura de 0 a 15°C, con preferencia de 5 a 10°C, se añade por goteo 1 equivalente de un aminoácido de la fórmula (A2) disuelto en un disolvente orgánico, por ejemplo acetona, tetrahidrofurano, éter de dietilo, ciclohexano o dioxano. Se calienta la mezcla reaccionante con agitación a una temperatura de 18°C a 30°C, con preferencia en torno a 22°C, y después se continúa agitando durante un tiempo de 10 a 24 horas, con preferencia unas 12 horas. Después se elimina el diluyente por destilación, se recoge el residuo con agua y se extrae la mezcla dos o tres veces con un disolvente orgánico, por ejemplo, éter de dietilo o acetato de etilo, con preferencia acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan y se elimina el disolvente por destilación. El residuo (compuesto A3) puede utilizarse en el paso 2 sin más purificación.

Paso 2A

Se reduce el grupo nitro del compuesto (A3) obtenido en el paso 1A y se cicla para formar el compuesto de la fórmula (A4) (esquema 2A).

Esquema 2 A



- 5 En el paso 2A se disuelve 1 equivalente del compuesto nitro (A3) en un ácido, con preferencia en acético glacial, ácido fórmico o ácido clorhídrico acuoso, con preferencia acético glacial y se calienta a una temperatura de 50 a 70°C, con preferencia en torno a 60°C. A continuación se añade un reductor, por ejemplo cinc, estaño o hierro, con preferencia hierro en polvo, hasta que finalice la reacción exotérmica y se agita entre 100 y 125°C, con preferencia en torno a 115°C, durante un tiempo de 0,2 a 2 horas, con preferencia 0,5 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se filtra la sal de hierro y se destila el disolvente. Se recoge el residuo en un disolvente o mezcla de disolventes, por ejemplo acetato de etilo o diclorometano/metanol = 9/1 y una solución semisaturada de NaCl y se filtra por ejemplo a través de tierra de diatomeas. Se seca la fase orgánica y se concentra. El residuo (compuesto (A4)) puede purificarse por cromatografía o por cristalización o emplearse como producto en bruto para el paso 3A de la síntesis.

15 Paso 3A

Se puede someter el compuesto (4A) obtenido en el paso 2A a una sustitución electrófila según el esquema 3A para generar el compuesto de la fórmula (A5).

Esquema 3 A



- 20 En el paso 3A se disuelve 1 equivalente de la amida de la fórmula (A4) en un disolvente orgánico, por ejemplo dimetilformamida o dimetilacetamida, con preferencia dimetilacetamida, y se enfría a una temperatura entre -5 y 5°C, con preferencia a 0°C.

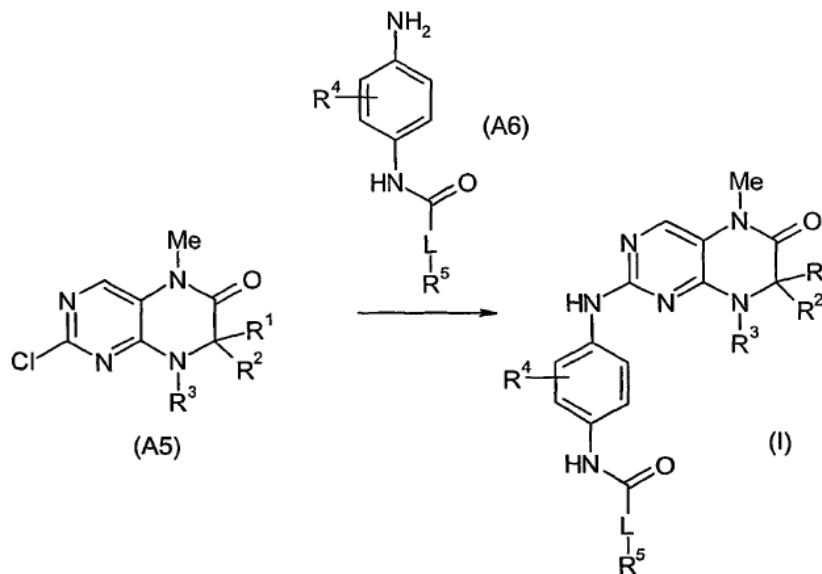
- 25 A continuación se le añaden de 0,9 a 1,3 equivalentes de hidruro sódico y de 0,9 a 1,3 equivalentes de un reactivo metilante, por ejemplo yoduro de metilo. Se agita la mezcla reaccionante entre 0 y 10°C, con preferencia a 5°C, durante 0,1 - 3 horas, con preferencia aprox. 1 hora, y después puede dejarse opcionalmente en reposo en este intervalo de temperaturas durante 12 horas más. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se aísla el precipitado. El residuo (compuesto (A5)) puede purificarse por cromatografía, con preferencia a través de gel de sílice, o por cristalización o puede emplearse como producto en bruto para el paso 4A de la síntesis.

30 Paso 4A

Puede realizarse la aminación del compuesto (A5) obtenido en el paso 3A para generar el compuesto de la fórmula (I) (esquema 4A) con arreglo a los métodos descritos en la bibliografía técnica de la variante 4.1A (a) M.P.V. Boarland, J.F.W. McOmie, J. Chem. Soc. 1218-1221, 1951; b) F.H.S. Curd, F.C. Rose, J. Chem. Soc. 343-348, 1946 ó 4.2A (a) Banks, J. Am. Chem. Soc. 66, 1131, 1944; b) Ghosh y Dolly, J. Indian Chem. Soc. 58, 512-513, 1981; c) N.P. Reddy y M. Tanaka, Tetrahedron Lett. 38, 4807- 4810, 1997.

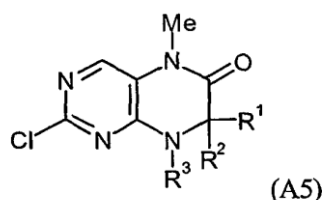
- 35

Esquema 4 A



Por ejemplo, en la variante 4.1A se calienta entre 100 y 220°C, con preferencia aprox. a 160°C, durante un período de tiempo de 0,1 a 4 horas con preferencia 1 hora, 1 equivalente del compuesto (A5) y de 1 a 3 equivalentes, con preferencia aprox. 1 equivalente del compuesto (A6) sin disolvente o en un disolvente orgánico, por ejemplo sulfolano, dimetilformamida, dimetilacetamida, tolueno, N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo o dioxano, con preferencia en sulfolano. Se enfría la mezcla y se cristaliza el producto (A9) por adición de un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes, por ejemplo éter de dietilo/metanol, acetato de etilo, cloruro de metileno o éter de dietilo, con preferencia éter de dietilo/metanol = 9/1, o bien se purifica por cromatografía.

Tal como se desprende del esquema 4A, para la síntesis de los compuestos de la invención de la fórmula general (I) son de una importancia capital los compuestos de la fórmula (A5). Por consiguiente, la presente invención se refiere también a compuestos intermedios de la fórmula general (A5)



en la que los restos R^1 , R^2 y R^3 pueden tener los significados definidos anteriormente, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, así como opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos.

Por ejemplo, en la variante 4.2A se agita en ebullición a reflujo durante un tiempo de 1 a 48 horas, con preferencia de aprox. 5 horas, 1 equivalente del compuesto (A5) y de 1 a 3 equivalentes del compuesto (A6) con un ácido, por ejemplo 1-10 equivalentes de ácido clorhídrico del 10-38% y/o un alcohol, por ejemplo etanol, propanol, dioxano, butanol, con preferencia etanol.

Se filtra el producto precipitado de la fórmula (I) y opcionalmente se lava con agua, se seca y se cristaliza en un disolvente orgánico apropiado.

De modo similar al procedimiento descrito se obtienen los productos de la fórmula (A7), que mediante reacciones posteriores pueden convertirse en los productos de la fórmula (I).

Paso 5A

Después de la aminación del paso 4A se pueden obtener los compuestos de la fórmula (A9) por eliminación de un grupo lábil a los ácidos o a las bases de los compuestos del tipo (A7) o por reducción del grupo nitro a amina (A8) y posterior reacción para formar las amidas (A9a), uretanos (A9b) o ureas (A9c) (véase esquema 5A).

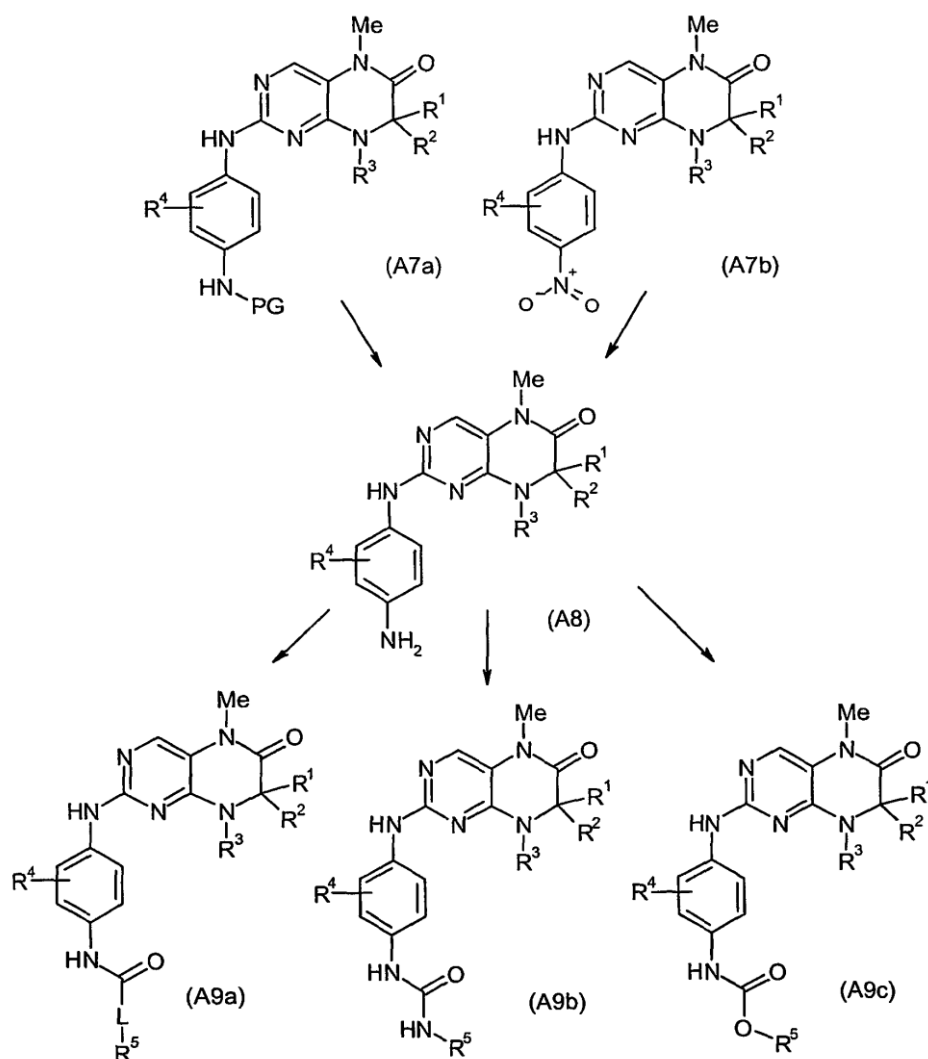
5 Variante 5.1A

Por ejemplo se hace reaccionar 1 equivalente de un compuesto (A7a) que tenga un grupo protector lábil en medio ácido, por ejemplo el tert-butiloxicarbonilo, con 1-50 equivalentes de un ácido, con preferencia HCl o ácido trifluoroacético, en un disolvente orgánico, p.ej. cloruro de metileno, éter, dioxano, tetrahidrofurano, con preferencia cloruro de metileno, y se agita entre 20 y 100°C, con preferencia a 20°C, durante un tiempo de 1 a 24 h. Se filtra la mezcla reaccionante por ejemplo a través de gel de sílice o bien se obtiene el producto por cristalización en un disolvente apropiado.

15 Variante 5.2B

Por ejemplo se disuelve 1 equivalente de un compuesto (A7b) en un disolvente, p.ej. metanol, etanol, THF, acetato de etilo, agua, se le añaden de 0,001 a 0,11 equivalentes de Pd al 10 % sobre C y se hidrogena con hidrógeno durante 1-24 h. Se filtra el catalizador, obteniéndose el producto (A8), que eventualmente se purifica por cromatografía a través de gel de sílice o por cristalización en un disolvente apropiado.

Esquema 5A



20

Como grupo protector PG, que se menciona en los compuestos (A7a) del esquema anterior, se toman en consideración los grupos protectores de amino ya conocidos por el estado de la técnica. Los métodos apropiados

para la eliminación posterior del PG y, por tanto, de la obtención de los compuestos de la fórmula (A8) ya se conocen por el estado de la técnica (véase T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición).

Los compuestos de las fórmulas (A9a), (A9b) y (A9c) mencionados en el esquema 5A son exponentes específicos de los compuestos de la fórmula (I) de la invención. En los compuestos de la fórmula (A9a), L no significa un grupo L, que esté unido al carbono del carbonilo por un puente -NH- ni -O-. Al contrario, estos compuestos se ajustan a las fórmulas (A9b) y (A9c).

Obtención de las amidas (A9a)

Por ejemplo se disuelve 1 equivalente del compuesto (A8) con 1 equivalente un reactivo de activación, por ejemplo el tetrafluorborato de O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (TBTU) y una base, por ejemplo aprox. 1,5 equivalentes de la diisopropiletilamina (DIPEA), en un diluyente orgánico, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilacetamida, con preferencia diclorometano o dimetilformamida. Después se añade 1 equivalente de la amina (A10) y se agita la mezcla reaccionante entre 20°C y 100°C durante un tiempo de 0,1 a 24 horas, con preferencia de unas 2 horas. Por ejemplo por cristalización o purificación cromatográfica se obtiene el compuesto de la fórmula (A9a).

Obtención de las ureas (A9b)

Los compuestos A9b mencionados en el esquema 5A son compuestos, en los que L significa un grupo NH. Los expertos podrán comprobar con facilidad que los procedimientos que se describen a continuación pueden aplicarse también cuando L no es solamente NH, sino que significa por ejemplo -NH-alquileo.

Variante A

Se disuelve 1 equivalente de la amina (A8) en un disolvente orgánico, por ejemplo diclorometano, THF, dimetilformamida y una base, por ejemplo piridina, trietilamina, diisopropiletilamina y se hace reaccionar con 1-2 equivalentes de cloroformiato de 4-nitrofenilo, con preferencia con 1 equivalente. Después de 1-24 h, con preferencia de 2-5 h se añade 1 equivalente de H₂N-L_n-R⁵, disuelto en un disolvente orgánico, y se agita a 20°C durante 4-24 h. Mediante por ejemplo cristalización o purificación cromatográfica se obtiene el producto de la fórmula (A9b).

Variante B

Se disuelve 1 equivalente de la amina (A8) junto con 1-3 equivalentes de un isocianato en un disolvente orgánico, por ejemplo dimetilformamida, THF, dimetilacetamida y se agita a 40-70°C durante 1-24 h.

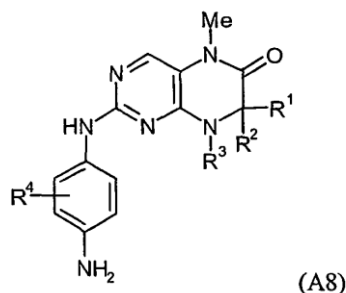
Se elimina el disolvente y por ejemplo se cristaliza el residuo o se purifica por cromatografía, obteniéndose el producto (A9b).

Obtención del uretano (A9c)

Los compuestos A9c mencionados en el esquema 5A son compuestos, en los que L significa un grupo -O-. Los expertos ya saben que los procedimientos descritos a continuación pueden aplicarse también cuando L no solo significa O, sino por ejemplo -O-alquileo.

Se disuelve 1 equivalente de la amina (A7) en un disolvente orgánico, por ejemplo diclorometano, dimetilformamida, THF y se trata con 1-3 equivalentes de una base, por ejemplo diisopropiletilamina, trietilamina. A continuación se le añaden 1-3 equivalentes de un cloroformiato y se agita a 20-60°C durante 1-24 h. Se elimina el disolvente, se somete el residuo por ejemplo a cristalización o a purificación cromatográfica, obteniéndose el producto (A9c).

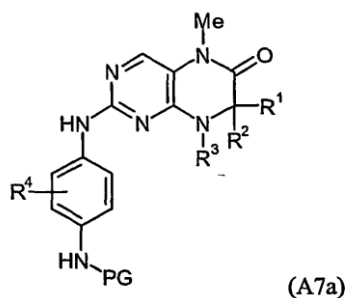
Tal como se desprende del esquema 5A, para la síntesis de los compuestos de la invención de la fórmula general (I) son de una importancia capital los compuestos de la fórmula (A8). Por lo tanto, la presente invención se refiere también a los compuestos intermedios de la fórmula general (A8)



5 en la que los restos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 pueden tener los significados definidos anteriormente, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, así como opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos.

Como sales de adición de ácido se toman en consideración para ello en especial las sales que anteriormente se han mencionado como sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles para los compuestos de la fórmula (I).

10 Tal como se desprende del esquema 5A, para la síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) de la invención son también de gran importancia los compuestos de la fórmula (A7a) en calidad de compuestos de partida. Por consiguiente, la presente invención se refiere también a compuestos intermedios de la fórmula general (A7a).



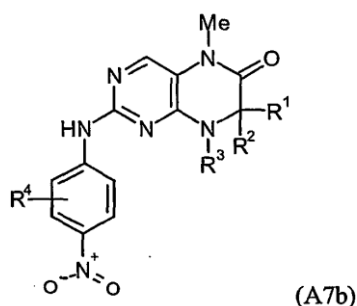
15 en la que los restos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 pueden tener los significados definidos anteriormente y PG significa un grupo protector de amino, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, así como opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos.

20 Son preferidos los compuestos de la fórmula general (A7a), en la que:

PG se elige es entre el grupo formado por tert-butiloxi-carbonilo, acetilo, trifluormetilo, 9-fluorenilmetiloxi-carbonilo, aliloxicarbonilo y benciloxicarbonilo, con preferencia tert-butiloxicarbonilo, acetilo y trifluormetilo,

25 opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, así como opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos.

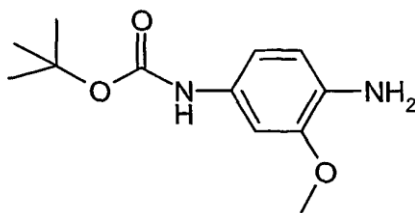
Tal como se desprende del esquema 5A, para la síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) de la invención son también de gran importancia como compuestos de partida los compuestos de la fórmula (A7b). Por consiguiente, la presente invención se refiere también a compuestos intermedios de la fórmula general (A7b).



30 en la que los restos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 pueden tener los significados definidos anteriormente, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, así como opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos.

35 A continuación se describe la obtención de un producto de partida (educto) empleado para la síntesis de compuestos intermedios específicos de la fórmula general (A8), de los compuestos intermedios Z1 - Z7.

Obtención del 4-amino-3-metoxi-fenil-carbamato de tert-butilo.



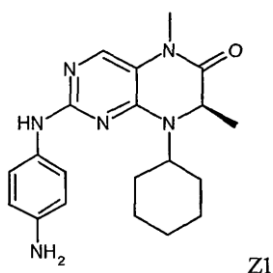
5 Se disuelven 15 g del ácido 4-nitro-3-metoxibenzoico en 35 g de tert-butanol, 16 ml de diisopropiletilamina y 15 ml de tolueno, a continuación se les añaden 17,5 ml de difenilfosforilazida y se calientan a reflujo durante 7 h. Después se concentra la mezcla reaccionante, se añaden al residuo 500 ml de acetato de etilo y se extrae con agua 3x, cada vez con 200 ml. Se seca la fase orgánica y se purifica la mezcla reaccionante por cromatografía a través de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) y se reúnen las fracciones apropiadas.

10 Rendimiento: 16,1 g del compuesto B1 (cristales de color amarillo claro).

Se disuelven 16 g del compuesto B1 en 400 ml de etanol y con 6 g de Pd al 10% sobre C se hacen reaccionar con hidrógeno a 20°C. Se concentra la solución reaccionante y se tritura el sólido con éter de dietilo.

15 Rendimiento: 10,5 g del 4-amino-3-metoxi-fenil-carbamato de tert-butilo (cristales incoloros).

Para la síntesis de los compuestos de los ejemplos de 1 a 3 se obtiene en primer lugar un compuesto intermedio Z1 del modo descrito a continuación.



Z1

20 Se depositan 50,0 g de la sal clorhidrato del éster metílico de la D-alanina y 49,1 g de ciclohexanona en 300 ml de diclorometano y a continuación se les añaden 41,0 g de acetato sódico y 159,0 g de triacetoxiborhidruro sódico. Se agita durante una noche y después se le añaden 300 ml de una solución de hidrogenocarbonato sódico al 10 %. Se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución de hidrogenocarbonato sódico al 10 %, se secan con Na₂SO₄ y se concentran.

25 Rendimiento: 72,5 g del compuesto Z1a (líquido transparente).

30 Se depositan 72,5 g del compuesto Z1a en 500 ml de agua y se les añaden 76,6 g (0,39 moles) de la 2,4-dicloro-5-nitropirimidina en 500 ml de éter de dietilo. A una temperatura de -5°C se les añaden por goteo 100 ml de una solución de hidrogenocarbonato potásico al 10 %. Se agita a -5°C durante 3 h y a temperatura ambiente durante 12 h más. Se separa la fase orgánica y se seca con Na₂SO₄. Por concentración cristaliza el producto.

Rendimiento: 48,0 g del compuesto Z1b (cristales amarillos).

35 Se disuelven 48,0 g del compuesto Z1b en 350 ml de acético glacial y se calienta a 60°C. Se les añaden en porciones 47,5 g de hierro en polvo, con lo cual la temperatura sube a 105°C. Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante tres horas, se filtra en caliente a través de celulosa y se concentra. Se agita el residuo en agua y acetato de etilo, se filtra con succión y se lava el precipitado gris claro con acetato de etilo. Se lava el líquido filtrado con amoníaco diluido y agua, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra a través de carbón activo y se concentra. Rendimiento: 29,5 g del compuesto Z1c (cristales de color gris claro).

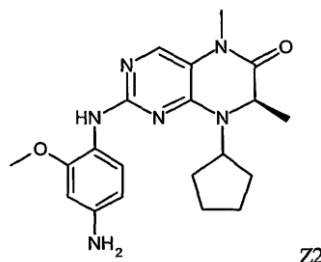
40 Se depositan 32,1 g del compuesto Z1c en 300 ml de dimetilacetamida y se les añaden 13 ml (0,2 moles) de yoduro de metilo. A -5°C se les añaden en porciones 6,4 g (0,16 moles) de hidruro sódico en forma de dispersión al 60% en aceite mineral. Después de 2 h se vierte la mezcla reaccionante sobre 800 ml de agua-hielo. Se filtra con succión el precipitado formado y se lava con éter de petróleo. Rendimiento: 33,0 g del compuesto Z1d (cristales beige).

Se calientan a reflujo durante 12 h 8 g del Z1d junto con 5,54 g de la 4-trifluoroacetil-p-fenilenodiamina en una solución de 40 ml de etanol, 40 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico. A continuación se elimina el etanol con vacío, se enfría la mezcla reaccionante y se filtra el precipitado formado. Se concentran las aguas madres y se tritura el residuo con etanol.

5

Rendimiento: 5,86 g del compuesto intermedio Z1 en forma de sólido beige.

Para la síntesis de los compuestos de los ejemplos de 17 a 20 se obtiene en primer lugar el compuesto intermedio Z2 del modo descrito a continuación.



10

Se trata una solución de 128,2 g (0,83 moles) del clorhidrato del éster metílico de la D-alanina y 71,5 g (0,85 moles) de ciclopentanona en 1500 ml de diclorometano con 70,1 (0,85 moles) de acetato sódico y 265,6 g (1,25 moles) de triacetoxiborhidruro sódico. Se agita la mezcla reaccionante durante 12 h y después se vierte sobre 1,5 l de una solución de hidrogenocarbonato sódico al 10 %. Se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran.

15

Rendimiento: 143,4 g del compuesto Z2a (aceite incoloro).

Se depositan 66,0 g del compuesto Z2a en 500 ml de agua y se tratan con 85,0 g (0,44 moles) de la 2,4-dicloro-5-nitropirimidina en 500 ml de éter de dietilo. A -5°C se les añaden por goteo 100 ml de una solución de hidrogenocarbonato potásico al 10 % y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 48 h. Se extrae la fase acuosa con éter de dietilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se agita el sólido rojo oscuro con éter de petróleo y se filtra con succión.

20

Rendimiento: 88,0 g del compuesto Z2b (cristales amarillos).

Se disuelven 88,0 g del compuesto Z2b en 1000 ml de acético glacial y se tratan en porciones a 60°C con 85 g de hierro en polvo, con lo cual la temperatura sube a 110°C. Se agita a 60°C durante 1 h, después se filtra en caliente con succión a través de celulosa y se concentra. Se agita el sólido marrón con 700 ml de agua y se filtra con succión. Rendimiento: 53,3 g del compuesto Z2c (cristales de color ligeramente marrón).

30

Se disuelven 53,3 g del compuesto Z2c en 300 ml de dimetilacetamida y se tratan con 13 ml (0,21 moles) de yoduro de metilo. A -5°C se les añaden en porciones 5,0 g (0,21 moles) de hidruro sódico en forma de dispersión al 60 % en aceite mineral. Pasadas 12 h se vierte la mezcla reaccionante sobre 1000 ml de agua-hielo y se filtra con succión el precipitado formado.

35

Rendimiento: 40,0 g del compuesto Z2d (cristales incoloros).

Se funden a 120°C durante 4,5 h 1,95 g del Z2d y 1,66 g del 4-amino-3-metoxi-fenil-carbamato de tert-butilo. Se enfría la mezcla reaccionante, se disuelve en diclorometano y se extrae 1x con una solución de carbonato potásico y 2x con agua. Se seca la fase orgánica, se separa la mezcla por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: una mezcla 99:1 de CH₂Cl₂:MeOH) y se reúnen las fracciones que contienen producto.

40

Rendimiento: 1,76 g del compuesto Z2e (sólido marrón).

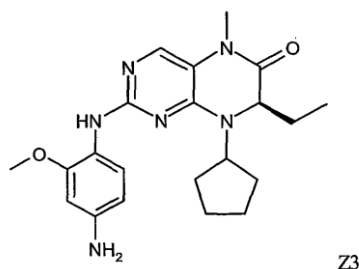
45

Se disuelven 1,75 g del Z2e en 100 ml de cloruro de metileno y se trata la solución con 20 ml de ácido trifluoroacético. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 12 h, se enfría, se vierte una solución semiconcentrada de amoníaco, se separa la fase orgánica y se extrae con agua. Se elimina el disolvente, se disuelve el residuo en acetona y se le añade HCl etéreo. Se filtra el precipitado formado y se seca.

50

Rendimiento: 1,32 g del compuesto intermedio Z2.

Para la síntesis de los compuestos de los ejemplos 13 y de 21 a 23 se obtiene en primer lugar el compuesto intermedio Z3 del modo descrito a continuación.



5 Se suspenden 54,0 g (0,52 moles) del ácido D-2-amino-butírico en 540 ml de metanol y enfriando con hielo se tratan lentamente con 132 g (1,1 moles) de cloruro de tionilo. Se calientan a reflujo durante 1,5 h y después se concentran. Se trata el aceite residual con 540 ml de éter de metilo y tert-butilo y se filtran con succión los cristales incoloros que se forman.

10 Rendimiento: 78,8 g del compuesto Z3a (cristales incoloros).

Se disuelven 74,2 g del compuesto Z3a y 43,5 ml (0,49 moles) de ciclopentanona en 800 ml de diclorometano. Se les añaden a 0°C 40,0 g (0,49 moles) de acetato sódico y 150,0 g (0,71 moles) de triacetoxiborhidruro sódico, se agitan a temperatura ambiente durante 12 h y se les añaden 500ml de una solución de hidrogenocarbonato sódico al 20%. Se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con MgSO₄ y se concentran.

15 Rendimiento: 85,8 g del compuesto Z3b (aceite ligeramente amarillo).

20 Se suspenden 40,0 g del compuesto Z3b y 30,0 g (0,22 moles) de carbonato potásico en 600 ml de acetona y enfriando con hielo se tratan con 45,0 g (0,23 moles) de la 2,4-dicloro-5-nitropirimidina en 200 ml de acetona. Pasadas 12 h se añaden otros 5,0 g de la 2,4-dicloro-5-nitropirimidina y se agita durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante, se recoge en 800 ml de acetato de etilo y 600 ml de agua y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con MgSO₄ y se concentran.

25 Rendimiento: 75,0 g del compuesto Z3c (aceite marrón).

Se disuelven 100 g del compuesto Z3c en 650 ml de acético glacial y se tratan en porciones a 70°C con 20 g de hierro en polvo. Se agita a 70°C durante 1 h, a 100°C durante 1,5 h y después se filtra en caliente a través de tierra de diatomeas. Se concentra la mezcla reaccionante, se recoge en metanol/diclorometano, se vierte sobre gel de sílice y se purifica por extracción en un Soxhlet con acetato de etilo. Se elimina el disolvente y se recoge el residuo con agitación en metanol.

30 Rendimiento: 30,0 g del compuesto Z3d (cristales de color marrón claro).

35 Se depositan 25,0 g del compuesto Z3d y 6,5 ml (0,1 moles) de yoduro de metilo en 250 ml de dimetilacetamida y se tratan a -10°C con 3,8 g (0,95 moles) de hidruro sódico en forma de dispersión al 60 % en aceite mineral. Se agitan a 0°C durante 20 min y a temperatura ambiente durante 30 min y después se vierten sobre hielo. Se concentra la mezcla reaccionante y se trata con 300 ml de agua. Se filtra con succión el precipitado formado y se lava con éter de petróleo.

40 Rendimiento: 23,0 g del compuesto Z3e (sólido incoloro).

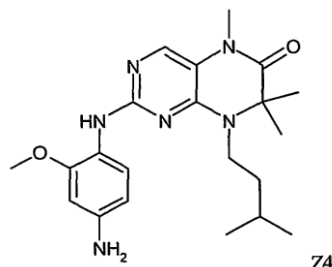
45 Se funden a 120°C durante 5 h 1,5 g del Z3e y 1,22 g del 4-amino-3-metoxi-fenil-carbamato de tert-butilo. Se enfría la mezcla reaccionante, se disuelve en diclorometano y se extrae 2x con una solución de carbonato potásico y 2x con agua. Se seca la fase orgánica, se separa la mezcla por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: una mezcla 99:1 de CH₂Cl₂:MeOH) y se reúnen las fracciones que contienen producto.

50 Rendimiento: 0,92 g del compuesto Z3f (cristales de color marrón claro).

Se disuelven 0,92 g del Z3f en 100 ml de cloruro de metileno, se les añaden 15 ml de ácido trifluoroacético y se agitan a 20°C durante 3 h. Se vierte la solución sobre una mezcla de 10 g de hielo y 100 ml de una solución de amoníaco al 25 %, se extrae la fase orgánica con agua, se seca y se concentra. Se disuelve el residuo en acetona y se trata con HCl etéreo. Se filtran los cristales precipitados y se secan.

Rendimiento: 0,54 g del compuesto intermedio Z3 (cristales de color marrón claro).

5 Para la síntesis de los compuestos de los ejemplos de 7 a 9 y 15 se obtiene en primer lugar un compuesto intermedio Z4 del modo descrito a continuación.



10 Se mantiene en ebullición a reflujo durante 3 días una mezcla de 73,4 ml de 2-bromoisobutirato de etilo, 87,1 ml de 3-metil-1-butilamina, 82,5 g (0,6 moles) yoduro sódico y 76,0 g (0,6 moles) de carbonato potásico en 1000 ml de acetato de etilo. Se filtran las sales presentes y se concentra el líquido filtrado.

Rendimiento: 97,0 g del compuesto Z4a (aceite rojo).

15 Se suspenden 49,0 g de la 2,4-dicloro-5-nitropirimidina y 38,3 g de carbonato potásico en 500 ml de acetona y se les añaden a 0°C 93,0 g del compuesto Z4a en 375 ml de acetona. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, se filtra y se concentra. Se lava con agua el residuo disuelto en acetato de etilo, se seca la fase orgánica con MgSO₄ y se concentra. Rendimiento: 102,7 g del compuesto Z4b (aceite marrón).

20 Se disuelven 22,7 g del compuesto Z4b en 350 ml de acético glacial y se les añaden en porciones a 60°C 17,4 g de hierro en polvo. Una vez finalizada la adición se calienta a reflujo durante 0,5 h, se filtra en caliente y se concentra. Se recoge el residuo en 200 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano/metanol y se lava con una solución de cloruro sódico. Se filtra la fase orgánica con succión a través de tierra de diatomeas, se seca con MgSO₄, se concentra, se separa por cromatografía de columna (eluyente: una mezcla 1:1 de acetato de etilo/ciclohexano) y se reúnen las fracciones apropiadas. Rendimiento: 1,9 g del compuesto Z4c (cristales incoloros).

25 Se disuelven 1,9 g del compuesto Z4c en 32 ml de dimetilacetamida y enfriando con hielo se tratan con 0,3 g (7 mmoles) de hidruro sódico en forma de dispersión al 60 % en aceite mineral. Pasados 10 min se añaden 0,5 ml (7 mmoles) de yoduro de metilo y se agitan a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se trata con agua. Se filtra con succión el precipitado formado y se lava con éter de petróleo.

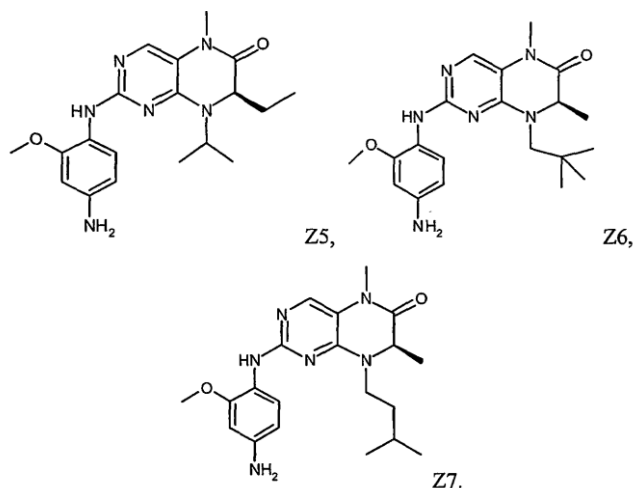
30 Rendimiento: 1,6 g del compuesto Z4d (cristales incoloros).

35 Se funden a 120°C durante 4,5 h 1,5 g del Z4d junto con 1,21 g del 4-amino-3-metoxi-fenil-carbamato de tert-butilo. Se enfría la mezcla reaccionante, se disuelve en diclorometano y se extrae 1x con una solución de carbonato potásico y 1x con agua. Se seca la fase orgánica, se separa la mezcla por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: una mezcla 98:2 de CH₂Cl₂:MeOH) y se reúnen las fracciones que contienen producto.

Rendimiento: 1,12 g del compuesto Z4e (sólido marrón claro).

40 Se disuelven 1,12 g del Z4e en 100 ml de cloruro de metileno, se les añaden 18 ml de ácido trifluoracético y se agitan a 20°C durante 12 h. Se vierte la solución sobre una solución semiconcentrada de amoníaco, se extrae la fase orgánica con agua y se concentra. Rendimiento: 0,84 g del compuesto intermedio Z4 (sólido beige).

De modo similar a las síntesis descritas se obtienen los siguientes compuestos intermedios.

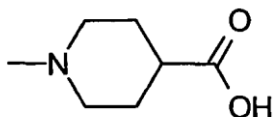


Se describe a continuación la obtención de algunos compuestos de partida empleados para la síntesis de los productos.

5

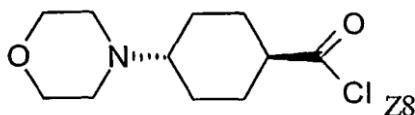
Los siguientes ácidos pueden obtenerse p.ej. por el siguiente método descrito en la bibliografía técnica.

ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico



10 Gray, Allan P.; Platz, Robert D.; Henderson, Theresa R.; Chang, Timothy C.P.; Takahashi, Kazuyuki; Dretchen, Kenneth L., *Journal of Medicinal Chemistry* **31**(4), 807-14, 1988.

cloruro del ácido 4-morfolinil-4-il-ciclohexano-carboxílico



15 Se disuelven 450 mg del clorhidrato del 4-amino-ciclohexanocarboxilato de metilo (obtenido p.ej. por los métodos descritos en las siguientes citas de la bibliografía técnica: Johnston, Thomas P.; McCaleb, George S.; Clayton, Sarah D.; Frye, Jerry L.; Krauth, Charles A.; Montgomery, John A., *Journal of Medicinal Chemistry* **20**(2), 279-90, 1977), 0,345 ml del éter de bis-(2-cloroetilo) y 1,4 g de carbonato potásico en 4 ml de dimetilformamida y se calientan a 100°C durante 3 h junto con 50 mg de yoduro potásico. Después se les añaden 30 ml de agua y se neutraliza con ácido acético. Se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se concentra la mezcla, se separa por cromatografía a través de gel de sílice (cloruro de metileno:MeOH = 15:1) y se reúnen las fracciones que contienen producto.

Rendimiento: 259 mg del producto Z8a.

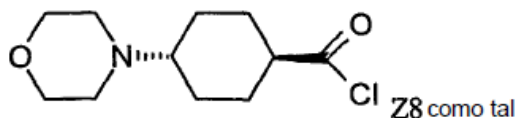
25 Se disuelven 233,3 mg del Z8a en 5 ml de una solución 1 M de hidróxido sódico y 4 ml de metanol y se agitan a 20°C durante 12 h. Se elimina el metanol, se neutraliza con ácido clorhídrico 1M, se concentra a sequedad, se suspende la mezcla en metanol y se filtra el producto. A continuación se suspende de nuevo en etanol, se filtra el residuo insoluble y se concentran las aguas madres.

30 Rendimiento: 206 mg del ácido Z8b (sólido blanco)

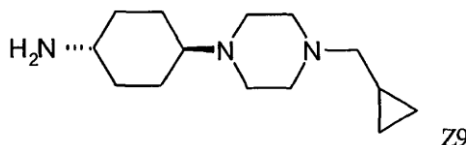
Se mantienen en ebullición a reflujo durante 3 h 206 mg del Z8b en 150 ml de cloruro de tionilo y 5 ml de tolueno. Después se concentran a sequedad, se agita el precipitado con éter durante una noche y se filtra.

35 Rendimiento: 204 mg del compuesto intermedio Z8.

El compuesto Z8 todavía no es conocido en el estado de la técnica. Dada su importancia como material de partida para numerosos compuestos de la fórmula (I) de la invención, la presente invención se refiere también al compuesto de la fórmula Z8.



5 trans-4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-ciclohexil-amina

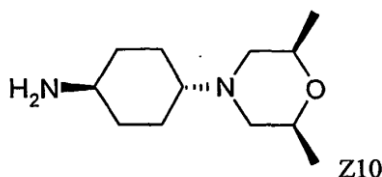


10 Se disuelven 9,8 g de 4-dibencilciclohexanona en 100 ml de diclorometano y se agitan a t.amb. durante 12 h junto con 5,6 g de la N-ciclopropilmetilpiperazina y 8,5 g de NaBH-(OAc)₃. A continuación se les añade agua y carbonato potásico, se separa la fase orgánica, se seca y se elimina el disolvente con vacío. Se separa el residuo a través de una columna de gel de sílice (aprox. 50 ml de gel de sílice, aprox. 3 l de una mezcla 95/5 de acetato de etilo/metanol + 0,25% de amoníaco concentrado. Se concentran con vacío las fracciones que contienen producto. Se cristaliza el compuesto deseado en etanol + HCl concentrado. Rendimiento: 8,5 g del compuesto Z9a.

15 Se disuelven 8,5 g del Z9a en 170 ml de MeOH y se hidrogenan a 30-50°C con 1,7 g Pd al 10 % sobre C. Se elimina el disolvente con vacío y se cristaliza el residuo en etanol y HCl conc.

Rendimiento: 4,4 g del compuesto intermedio Z9.

trans-4-(2,6-dimetil-morfolina-4-il)-ciclohexilamina



20 Se calientan 110 ml de bencilamina y 156 g del ciclohexanodiona-monoetilenoacetal en 800 ml de tolueno empleando un separador de agua. Se concentra la solución, se recoge la mezcla reaccionante en 1000 ml de etanol y enfriando a 15°C se le añaden en porciones un total de 23 g de borhidruro sódico. Pasadas 12 h se concentra la solución reaccionante y se trata el residuo con 500 ml de agua, se extrae 2x, cada vez con 400 ml de éter, a continuación se lava la fase orgánica con agua, se seca, se concentra y se destila el residuo con alto vacío. Rendimiento: 208 g del producto Z10a.

25 Se calientan a 80°C durante 24 h 208 g del Z10a junto con 114 g de cloruro de bencilo, 138 g de carbonato potásico, 14 g de yoduro potásico en 400 ml de N-metilpirrolidona. A continuación se añaden 5 l de agua, se filtra el sólido formado y se lava con agua. Después se disuelve en 1 l de cloruro de metileno, se seca la fase orgánica y se concentra. Se cristaliza el residuo en metanol.

Rendimiento: 260 g del producto Z10b.

35 Se disuelven 260g del Z10b en 400 ml de agua y 100 ml de HCl del 37% y se agitan a 100°C durante 4 h. Se enfría, se ajusta a pH básico con carbonato potásico, se filtran los cristales precipitados y se lavan con agua. Se disuelve el sólido en diclorometano, se seca la fase orgánica y se concentra. Se recrystaliza el residuo en éter de petróleo.

40 Rendimiento: 216 g del producto Z10c.

45 Se mantienen en ebullición a reflujo durante 2 h 44 g del Z10c y 23 g de la cis-2,6-dimetilmorfolina en 100 ml de tolueno y 0,1 ml de ácido metanosulfónico y se calientan empleando un separador de agua. Se enfría la mezcla, se elimina el disolvente, se añaden 400 ml de etanol y en porciones 8 g de borhidruro sódico. La temperatura de la mezcla reaccionante sube a 45°C, una vez finalizada la reacción exotérmica se calienta la mezcla a 60°C durante 3 h, se enfría, se trata con 400 ml de agua y enfriando se le añaden 300 ml de HCl 2N. Después se añade etanol y se trata con 400 ml de NaOH 2N. Se extrae el residuo 2x, cada vez con 300 ml de diclorometano. Se seca la fase orgánica, se concentra, se le añaden 100 ml de metanol, se filtra el sólido y se concentran las aguas madres. Se separa el residuo por cromatografía a través de gel de sílice y se reúnen las fracciones apropiadas.

Rendimiento: 35,2 del producto Z10d.

Se disuelven 35 g del Z10d en 400 ml de metanol y con 7 g de Pd al 10 % sobre C se hidrogenan a 50°C durante 4 h con una presión de hidrógeno de 50 psi. A continuación se concentra, se suspende en 200 ml de etanol, se le añaden por goteo 10 ml de ácido clorhídrico del 37%, se agita en un baño de hielo durante 30 minutos en un baño de hielo, se filtran los cristales y se lavan con éter y etanol fríos.

Rendimiento: 24 g del compuesto intermedios Z10.

Los nuevos compuestos de la fórmula general (I) pueden obtenerse de modo similar a los siguientes ejemplos de síntesis. De todos modos, estos ejemplos deberán tomarse solamente como procedimientos ilustrativos para facilitar una mejor comprensión de la invención, pero sin limitarla a su objeto.

Síntesis de los compuestos de los ejemplos

Ejemplo 1

Se agitan a 20°C durante 1 h 0,1 g del compuesto Z1, 82 mg de cloruro del ácido nicotínico y 0,2 ml de trietilamina en 10 ml de diclorometano, se extrae con agua, se seca la fase orgánica y se concentra. Se cristaliza el residuo en metanol y se filtra. Rendimiento: 0,025 g de un sólido blanco.

Ejemplo 7

Se agitan a 20°C durante 2 h 0,1 g del Z4, 23 ml del cloruro del ácido ciclopropilcarboxílico y 0,15 ml de trietilamina en 2 ml de diclorometano, después se extrae la fase orgánica con 20 ml de una solución acuosa de carbonato potásico al 5%. Se concentra la fase orgánica y se separa la mezcla por cromatografía a través de gel de sílice. Se reúnen las fracciones que contienen producto, se concentran y se cristaliza el residuo en acetato de etilo y éter de petróleo.

Rendimiento: 0,071 g de cristales blancos.

Ejemplo 16

Se agitan a 20°C durante 2 h 0,1 g del Z6, 65 mg del cloruro del ácido 1-bencil-piperidina-4-carboxílico y 0,2 ml de trietilamina en 2 ml de diclorometano y se extrae la fase orgánica con 20 ml de una solución acuosa de carbonato potásico al 5%. Se concentra la fase orgánica y se separa la mezcla por cromatografía a través de gel de sílice. Se reúnen las fracciones apropiadas, se concentran y se cristaliza el residuo en acetato de etilo y éter de petróleo.

Rendimiento: 0,067 g de cristales blancos.

Ejemplo 23

Se agitan a 20°C durante 2 h 0,1 g del Z3, 76 mg de cloruro del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico y 0,3 ml de trietilamina en 2 ml de diclorometano y se extrae la fase orgánica con 20 ml de una solución acuosa de carbonato potásico al 5%. Se concentra la fase orgánica y se separa la mezcla por cromatografía a través de gel de sílice. Se reúnen las fracciones apropiadas, se concentran y se cristaliza el residuo en acetato de etilo y éter de petróleo.

Rendimiento: 0,064 g de cristales blancos.

Ejemplo 27

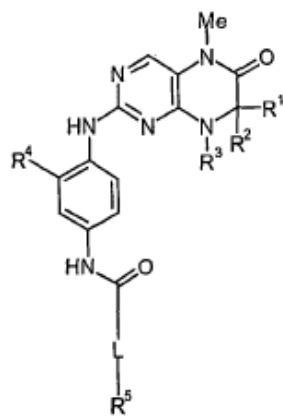
Se disuelven 0,2 g del Z5 en 2 ml de diclorometano, 0,5 ml de THF y 0,5 ml de piridina, después se les añaden 144 mg del cloroformiato de 4-nitrofenilo, disueltos en 1 ml de diclorometano. Pasadas 3 h se añaden 111 mg de la 1-metil-piperidin-4-ilamina disueltos en 0,5 ml de diclorometano y se agitan a 20°C durante 12 h. Después se añade el diclorometano y se extrae 3x con agua. Se seca la fase orgánica, se concentra y se separa la mezcla por cromatografía a través de gel de sílice. Se reúnen las fracciones apropiadas, se concentran y se cristaliza el residuo en acetato de etilo y éter de petróleo.

Rendimiento: 97 mg en forma de sólido gris.

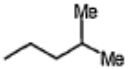

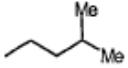
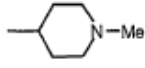
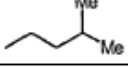

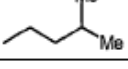

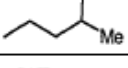
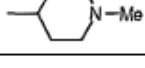
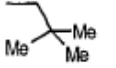

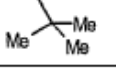

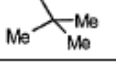
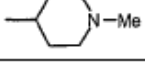

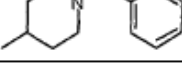
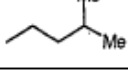
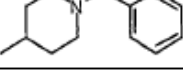
De modo similar a los procedimientos recién descritos se obtienen entre otros los compuestos de la fórmula (I) recogidos en la tabla 1.

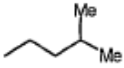
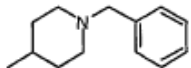
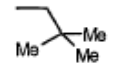
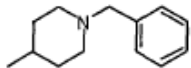
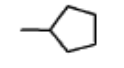
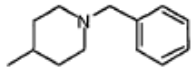
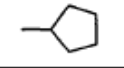
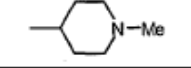
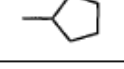
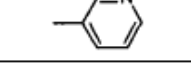
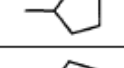
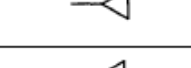
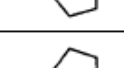
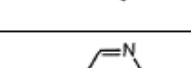
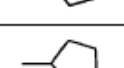
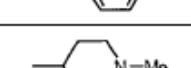
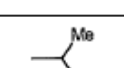
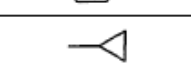


En sus formas especialmente preferidas, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I), que se nombran en la tabla 1, como tales, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.

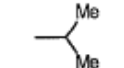
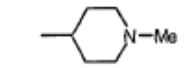
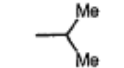
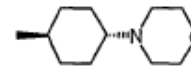
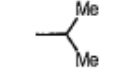
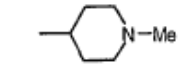
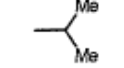
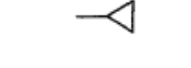
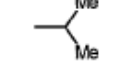
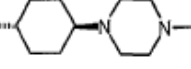
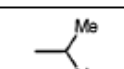

Tabla 1



ejemplo	config.	-C*(R ¹ R ²)-	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	-L-	-R ⁵	p.f. [°C]
1		R	-H	-Me		-H	-		276 (Zers.)
2		R	-H	-Me		-H	-		219
3		R	-H	-Me		-H	-		211
4		R	-H	-Me		-OMe	-		178

ejemplo	config.	-C*(R ¹ R ²)-	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	-L-	-R ⁵	p.f.	[C]
5		R	-H	-Me		-OMe	-		171	
6		R	-H	-Me		-OMe	-		88	
7		-	-Me	-Me		-OMe	-		148	
8		-	-Me	-Me		-OMe	-		152	
9		-	-Me	-Me		-OMe	-		205	
10		R	-H	-Me		-OMe	-		157	
11		R	-H	-Me		-OMe	-		156	
12		R	-H	-Me		-OMe	-		161	
13		R	-H	-Et		-OMe	-		120	
14		R	-H	-Me		-OMe	-		180	

ejemplo	config.	-C*(R ¹ R ²)-	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	-L-	-R ⁵	p.f.	[°C]
15		-	-Me	-Me		-OMe	-		180	
16	R		-H	-Me		-OMe	-		136	
17	R		-H	-Me		-OMe	-		135	
18	R		-H	-Me		-OMe	-		230	
19	R		-H	-Me		-OMe	-		197	
20	R		-H	-Me		-OMe	-		204	
21	R		-H	-Et		-OMe	-		136	
22	R		-H	-Et		-OMe	-		170	
23	R		-H	-Et		-OMe	-		112	
24	R		-H	-Et		-OMe	-		112	

ejemplo	config.	-C*(R ¹ R ²)-	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	-L-	-R ⁵	p.f.	[°C]
25		R	-H	-Et		-OMe	-		134	
26		R	-H	-Et		-OMe	-		157	
27		R	-H	-Et		-OMe	-NH-		158	
28		R	-H	-Et		-OMe	-NH-		142	
29		R	-H	-Et		-OMe	-NH-		148	
20		R	-H	-Et		-OMe	-NH-		164	

5 Tal como se ha demostrado, los compuestos de la fórmula general (I) se caracterizan por sus múltiples posibilidades de aplicación en el sector terapéutico. Cabe destacar aquellas posibilidades de aplicación en las que desempeña un papel especial la inhibición de quinasas específicas del ciclo celular, en especial el efecto inhibitor de la proliferación de las células tumorales humanas cultivadas, pero también de la proliferación de otras células, p.ej. de las células endoteliales.

Tal como se ha podido demostrar con la coloración del DNA y el posterior análisis FACS, la inhibición de la proliferación, conseguida con los compuestos de la invención, se traduce en el paro de las células, sobre todo de las que se hallan en la fase G2/M del ciclo celular. Las células interrumpen su desarrollo en función de las células empleadas durante un cierto período de tiempo en esta fase del ciclo celular y después se inicia la muerte celular programada. El paro en la fase G2/M del ciclo celular se desencadena p.ej. con la inhibición de quinasas específicas del ciclo celular. Debido a sus propiedades biológicas, los compuestos de la fórmula general I de la invención, sus isómeros y sus sales fisiológicamente compatibles son idóneos para el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala.

Pertencen a dichas enfermedades por ejemplo: las infecciones virales (p.ej. el VIH y el sarcoma de Kaposi); las enfermedades inflamatorias y autoinmunes (p.ej. la colitis, la artritis, la enfermedad de Alzheimer, la glomerulonefritis y la curación de las heridas); las infecciones bacterianas, fúngicas y/o parasitarias; la leucemia, los linfomas y los tumores sólidos; las enfermedades de la piel (p.ej. la psoriasis); las enfermedades de los huesos; las enfermedades cardiovasculares (p.ej. la restenosis y la hipertrofia). Son útiles además para proteger las células proliferantes (p.ej. las células capilares, intestinales, hematocitos y progenitoras) contra el deterioro del DNA causado por la radiación, el tratamiento UV y/o el tratamiento citostático (Davis y col., 2001). Los nuevos compuestos pueden utilizarse para la prevención, para el tratamiento a corto plazo o a largo plazo de las enfermedades recién nombradas, también en combinación con otros principios activos, que se emplean para las mismas indicaciones, p.ej. citostáticos, hormonas o anticuerpos.

El efecto de los compuestos de la invención se determina en el ensayo de inhibición de la PLK1, en el ensayo de la citotoxicidad en células tumorales humanas cultivadas y/o en un análisis FACS, por ejemplo en células HeLa S3. Los compuestos presentan en ambos métodos de ensayo una eficacia entre buena y muy buena, es decir, por ejemplo un valor EC_{50} en el ensayo de citotoxicidad S3 inferior a 5 μ moles/l, en general inferior a 1 μ mol/l y un valor IC_{50} en el ensayo de inhibición de la PLK1 inferior a 1 μ mol/l.

Ensayo de la quinasa PLK1 Preparación de la enzima

La enzima PLK1 recombinante humana y unida al GST por su extremo N se aísla en células de insectos (Sf21) infectadas con baculovirus. La purificación se realiza por cromatografía de afinidad en columnas de glutationa-sefarosa.

Se siembran en una frasco de centrifuga 4×10^7 células Sf21 (*Spodoptera frugiperda*) en 200 ml de medio de células de insectos libre de suero Sf-900 II (Life Technologies). Después de 72 horas de incubación a 27°C y 70 rpm se siembran en un nuevo frasco de centrifuga 1×10^8 de células Sf21 en un total de 180 ml de medio. Pasadas 24 horas más se añaden 20 ml de una suspensión patrón de baculovirus recombinante y se cultivan las células a 27°C y 70 rpm durante 72 horas. 3 horas antes de la recolección se añade el ácido ocadainico (Calbiochem, concentración final: 0,1 μ M) y se sigue cultivando la suspensión. Se determina el número de células, se centrifugan las células (800 rpm, 4°C, 5 minutos) y se lavan 1x con PBS (8 g de NaCl/l, 0,2 g de KCl/l, 1,44 g de Na_2HPO_4 /l, 0,24 g de KH_2PO_4 /l). Después de una nueva centrifugación se congela el culote bruscamente en nitrógeno líquido. Después se descongela el culote rápidamente y se suspende de nuevo en tampón de lisis enfriado con hielo (50 mM HEPES de pH 7, 5,10 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 5 μ g/ml leupeptina, 5 μ g/ml aprotinina, 100 μ M NaF, 100 μ M PMSF, 10 mM fosfato de β -glicerina, 0,1 mM Na_3VO_4 , 30 mM fosfato de 4-nitrofenilo) a razón de 1×10^8 células/17,5 ml. Se lisan las células sobre hielo durante 30 minutos. Una vez separados los detritos celulares por centrifugación (4000 rpm, 5 minutos) se añaden al líquido sobrenadante transparente esferillas de glutationa-sefarosa (1 ml de esferillas resuspendidas y lavadas por 50 ml de líquido sobrenadante) y se incuban a 4°C durante 30 minutos en el tablón rotatorio. Después se lavan las esferillas con tampón de lisis y se eluye la proteína recombinante de las esferillas con 1 ml de tampón de elución/ml de esferillas resuspendidas (tampón de elución: 100 mM Tris/HCl de pH = 8, 0,120 mM NaCl, 20 mM glutationa reducida (Sigma G-4251), 10 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT). Se determina la concentración de proteína con el ensayo de Bradford.

Realización del ensayo

En un hoyo de una placa de 96 hoyos de fondo redondo (empresa Greiner bio-one, placa de microvaloración de PS nº 650101) se introducen los componentes siguientes:

- 10 μ l del compuesto a ensayar en concentraciones variables (p.ej. empezando por 300 μ M y diluyendo en 1:3) en 6% de DMSO, 0,5 mg/ml de caseína (Sigma C-5890), 60 mM fosfato de β -glicerina, 25 mM MOPS de pH = 7, 0,5 mM EGTA, 15 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT;
- 20 μ l de solución de sustrato (25 mM MOPS de pH = 7, 0,15 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 2,5 mM EGTA, 30 mM fosfato de β -glicerina, 0,25 mg/ml caseína)

- 20 µl de dilución de enzima (dilución 1:100 de la enzima patrón en 25 mM MOPS de pH = 7, 0,15 mM MgCl₂, 1 mM DTT)
- 10 µl de solución ATP (45 µM ATP con 1,11x10⁶ Bq/ml gamma-P33-ATP).

La reacción se inicia con la adición de la solución del ATP y se realiza a 30°C durante 45 minutos con una ligera agitación (650 rpm en el agitador IKA tipo MTS2). Se interrumpe la reacción con la adición de 125 µl de TCA al 5 % enfriado con hielo en cada hoyo y se incuba sobre hielo por lo menos durante 30 minutos. Se recoge el precipitado y se deposita sobre placas de filtro (placas filtro de microvaloración de 96 hoyos: UniFilter-96, GF/B; empresa Packard; nº 6005177), se lava cuatro veces con TCA del 1% y se seca a 60°C. Se añaden 35 µl de solución de reactivo de centelleo (Ready-Safe; Beckmann) a cada hoyo, se pega sobre la placa una cinta de sellado y se mide la cantidad precipitada de P33 en un contador del tipo Wallac Betacounter. Los datos obtenidos se evalúan con el programa informático estándar de Graphpad (algoritmo de Levenburg-Marquard).

Medición de la citotoxicidad para las células tumorales humanas cultivadas

Para la medición de la citotoxicidad en las células tumorales humanas cultivadas se cultivan células de la línea tumoral de carcinoma cervical HeLa S3 (facilitadas por la American Type Culture Collection (ATCC)) en un medio Ham's F12 (Life Technologies) y un 10 % de suero fetal bovino (Life Technologies) y se recolectan en la fase de crecimiento logarítmico. A continuación se depositan las células HeLa S3 en placas de 96 hoyos (Costar) en una densidad de 1000 células por hoyo y se incuban en la incubadora durante una noche (a 37°C y un 5 % de CO₂), para ello se llenan solamente con medio 6 hoyos de cada placa (3 hoyos para el control de medio, 3 hoyos para la incubación con el reactivo reducido azul alamar). Las sustancias activas se añaden en diversas concentraciones (disueltas en DMSO; concentración final del DMSO: 0,1 %) a las células (en cada caso se realiza la determinación por triplicado). Pasadas 72 horas de incubación se añaden a cada hoyo 20 µl del reactivo azul alamar (AccuMed International) y se incuban las células durante 7 horas más. Como control se introducen en 3 hoyos en cada caso 20 µl del reactivo azul alamar reducido (reactivo azul alamar que se ha tratado en el autoclave durante 30 min). Después de una incubación de 7 h se determina el viraje de color del reactivo azul alamar en los mismos hoyos con un espectrofotómetro de fluorescencia de Perkin Elmer (longitud de onda de excitación = 530 nm, emisión = 590 nm, ranuras = 15, tiempo de integración = 0,1). La cantidad de reactivo azul alamar que ha sufrido alteración guarda relación con la actividad metabólica de las células. La actividad relativa de las células se calcula en porcentaje referido al control (células HeLa S3 sin inhibidor) y de ella se deriva la concentración de sustancia activa que inhibe en un 50 % la actividad celular (IC₅₀). Los valores se calculan como promedio de tres determinaciones individuales, corriendo el valor cero (control de medio).

Análisis FACS

El yoduro de propidio (PI) se fija estequiométricamente sobre el DNA de doble hebra y por ello es idóneo para determinar la porción de células que se hallan en las fases G1, S, y G2/M del ciclo celular en base al contenido de DNA celular. Las células que se hallan en las fases G0 y G1 contienen DNA diploide (2N), mientras que las células que se hallan en la fase G2 o mitosis contienen DNA 4N.

Para la tinción con PI se siembran por ejemplo 0,4 millones de células HeLa S3 en un frasco de cultivo celular de 75 cm², después de 24 h se les añade DMSO del 0,1 % como control o bien la sustancia activa en diversas concentraciones (en DMSO del 0,1 %). Se incuban las células con la sustancia activa o con el DMSO durante 24 h, después se lavan las células 2x con PBS y se disgregan en tripsina/EDTA. Se centrifugan las células (1000 rpm, 4°C, 5 min) y se lava el culote celular 2x con PBS antes de resuspender las células en 0,1 ml de PBS. A continuación se fijan las células con etanol del 80 % a 4°C durante 16 horas o, como alternativa, a -20°C durante 2 horas. Se centrifugan las células fijadas (10⁶ células) (1000 rpm, 4°C, 5 min), se lavan con PBS y después se centrifugan de nuevo. Se suspende de nuevo el culote celular en 2 ml de Triton X-100 en 0,25 % de PBS, se incuba sobre hielo durante 5 min, se le añaden 5 ml de PBS y se centrifuga de nuevo. Se suspende de nuevo el culote celular en 350 µl de la solución de tinción PI (0,1 mg/ml de RNasa A, 10 µg/ml de yoduro de propidio en 1 x PBS). Se incuban las células en la oscuridad con el tapón de tinción durante 20 min y después se trasladan a recipiente de medición de muestras para el escaneo FACS. La medición del DNA se realiza en un analizado FACS de Becton Dickinson, con un láser de argón (500 mW, emisión = 488 nm) y con el programa informático DNA Cell Quest (BD). Se determina la fluorescencia logarítmica del PI con un filtro de paso ancho (BP 585/42). La cuantificación de las poblaciones celulares que se hallan en las distintas fases del ciclo celular se realiza con el programa informático ModFit LT de Becton Dickinson.

De este modo se ensayan los compuestos de la invención en diversas células tumorales. Por ejemplo, estos compuestos son activo contra los carcinomas de los más diversos tejidos (p.ej. mama (MCF7); colon (HCT116), cabeza-cuello (FaDu), pulmón (NCI-H460), páncreas (BxPC-3), próstata (DU145)), sarcomas (p.ej. SK-UT-1B), leucemias y linfomas (p.ej. HL-60; Jurkat, THP-1) y otros tumores (p.ej. melanomas (BRO), gliomas (U-87MG)) y podrían emplearse para estas indicaciones. Esto confirma el amplio espectro de aplicación de los compuestos de la invención para el tratamiento de los más diversos tipos de tumores.

- Los compuestos de la fórmula general (I) aplicarse solos o en combinación con otras sustancias activas de la invención, opcionalmente en combinación con otros principios farmacológicos activos. Las formas apropiadas de aplicación son por ejemplo las tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, en especial soluciones inyectables, (s.c., i.v., i.m.) y soluciones para infusión, zumos, emulsiones o polvos dispersables. La porción del o de los compuestos farmacéuticamente activos se situará en cada caso entre el 0,1 y el 90 % en peso, con preferencia entre el 0,5 y el 50 % en peso, porcentaje referido a la composición total, es decir, en cantidades que sean suficiente para situarse en el intervalo de dosificación que se indica a continuación. Las dosis mencionadas pueden tomarse varias veces al día, si fuera necesario.
- Las tabletas correspondientes pueden fabricarse por ejemplo por mezclado del o de los principios activos con adyuvantes ya conocidos, por ejemplo diluyentes inertes, como el carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, desintegrantes, como el almidón de maíz o el ácido algínico, aglutinantes como el almidón o la gelatina, lubricantes, como el estearato magnésico o el talco, y/o agentes que proporcionen el efecto retardado (depot), como son la carboximetilcelulosa, el acetato-ftalato de celulosa o el poli(acetato de vinilo). Las tabletas pueden constar además de varias capas.
- De la manera conveniente pueden fabricarse las grageas por recubrimiento de los núcleos fabricados de modo similar a las tabletas con los medios empleados habitualmente para el recubrimiento de grageas, por ejemplo Kollidon (polivinilpirrolidona de BASF) o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir el efecto "depot" o para evitar incompatibilidades, el núcleo podrá constar de varias capas. Lo mismo se diga del envoltorio de la gragea que para conseguir el efecto retardado puede constar de varias capas, pudiéndose emplear los adyuvantes que se han mencionado antes para las tabletas.
- Los zumos de los ingredientes activos de la invención o de las combinaciones de ingredientes activos pueden contener además edulcorantes, por ejemplo sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar así como agentes saborizantes, p.ej. aromas, tales como vainilla o extracto de naranjas. Pueden contener también auxiliares de suspensión o espesantes, por ejemplo la carboximetilcelulosa sódica, humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes, p.ej. p-hidroxibenzoatos.
- Las soluciones inyectables o para infusión se fabrican normalmente p.ej. con adición de agentes isotónicos, agentes conservantes, p.ej. p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores, p.ej. las sales alcalinas del ácido etilendiamiotetraacético, empleando opcionalmente emulsionantes y/o dispersantes, por ejemplo en caso de emplear agua como diluyentes se pueden emplear opcionalmente como diluyentes los disolventes orgánicos como solubilizantes o disolventes auxiliares y después se envasan en frascos de inyectables o en viales o en frascos de infusión.
- Las cápsulas que contienen uno o varios principios activos pueden fabricarse por ejemplo mezclando los principios activos con sustratos inertes, como son la lactosa o la sorbita y encapsulando la mezcla en cápsulas de gelatina. Los supositorios adecuados pueden fabricarse por ejemplo por mezclado con los sustratos previstos para ello, por ejemplo grasas neutras o polietilenglicol o bien sus derivados.
- Como adyuvantes cabe mencionar por ejemplo el agua, los disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo las parafinas (p.ej. fracciones de destilación del petróleo), los aceites de origen vegetal (p.ej. aceites de cacahuete o de sésamo), los alcoholes mono- o polifuncionales (p.ej. etanol o glicerina), las cargas de relleno, p.ej. minerales naturales molidos (p.ej. caolines, alúminas, talco, creta), minerales sintéticos molidos (p.ej. ácido silícico altamente dispersado y silicatos), azúcar (p.ej. azúcar de caña, lactosa y dextrosa o d-glucosa), emulsionantes (p.ej. lignina, soluciones de sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (p.ej. estearato magnésico, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).
- La aplicación se realiza de la manera habitual, con preferencia por vía oral o transdérmica, con preferencia especial por vía oral. En el caso de aplicación oral, aparte de las cargas de relleno mencionadas, las tabletas pueden contener obviamente otros aditivos, p.ej. citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico junto con diversos aditivos, por ejemplo almidón, con preferencia almidón de patata, gelatina y similares. Pueden emplearse también de modo simultáneo los lubricantes, por ejemplo el estearato magnésico, el laurilsulfato sódico y el talco para fabricar tabletas. Aparte de los adyuvantes mencionados antes, en el caso de las suspensiones acuosas pueden añadirse también a los principios activos diversos mejoradores del sabor o colorantes.
- En el caso de aplicación parenteral pueden emplearse soluciones de los principios activos empleando materiales de sustrato líquidos idóneos.
- La dosificación para la aplicación intravenosa se sitúa entre 1 y 1000 mg por hora, con preferencia entre 5 y 500 mg pro hora.
- A pesar de ello, opcionalmente puede ser necesario apartarse de las cantidades recién mencionadas, sobre todo en función del peso corporal y de la vía de aplicación, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo de formulación y del momento o intervalo, en el que tiene lugar la administración. Por ejemplo, en algunos casos puede ser suficiente obtener un buen resultado con cantidades inferiores a las que se han nombrado como mínimas,

mientras que en otros casos puede ser indicado sobrepasar los límites superiores antes mencionados. En el caso de aplicación de cantidades mayores es recomendable repartirlas a lo largo del día en varias subdosis.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas, con preferencia formulaciones farmacéuticas del tipo recién nombrado, caracterizadas porque contienen uno o varios compuestos de la fórmula general (I).

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran la presente invención, pero no pretenden limitar su alcance.

10 Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

A)	<u>Tabletas</u>	<u>por tableta</u>
	sustancia activa	100 mg
	lactosa	140 mg
15	almidón de maíz	240 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
	estearato magnésico	5 mg

		500 mg

20 Se mezclan entre sí la sustancia activa molida finamente, la lactosa y una parte del almidón de maíz. Se tamiza la mezcla, después se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Se tamizan el granulado, el resto del almidón de maíz y el estearato magnésico y se mezclan entre sí. Se comprime la mezcla para obtener tabletas del tamaño y forma deseados.

25	B) <u>Tabletas</u>	<u>por tableta</u>
	sustancia activa	80 mg
	lactosa	55 mg
	almidón de maíz	190 mg
30	celulosa microcristalina	35 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
	carboximetil-almidón sódico	23 mg
	estearato magnésico	2 mg

		400 mg

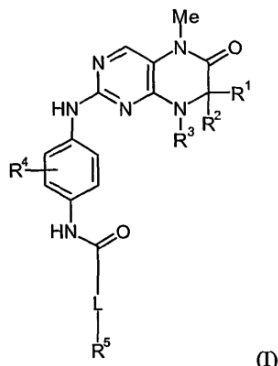
35 Se mezclan entre sí la sustancia activa finamente dividida, una parte del almidón de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la polivinilpirrolidona, se tamiza la mezcla y con el resto del almidón de maíz y el agua se procesa para formar un granulado, que se seca y se tamiza. Después se añaden el carboximetil-almidón sódico y el estearato magnésico, se mezclan y se prensa la mezcla para formar tabletas del tamaño deseado.

40	C) <u>Solución inyectable</u>	
	sustancia activa	50 mg
	cloruro sódico	50 mg
	agua para inyectables	5 ml

45 Se disuelve la sustancia con agua en su propio pH o eventualmente a un pH de 5,5 - 6,5 y como agente isotónico se le añade el cloruro sódico. Se filtra la solución resultante en medio libre de pirógenos, el líquido filtrado se envasa en viales en condiciones asépticas, que después se esterilizan y se cierran por fusión. Los viales contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de sustancia activa.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I)



5 en la que

- L significa un enlace sencillo, o un grupo bivalente, que actúa de puente, elegido entre el grupo formado por alquileno C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, alquinileno C₂-C₆, cicloalquileno C₃-C₇, (alquileno C₁-C₄)-(arileno C₆-C₁₀)-alquileno C₁-C₄, (alquileno C₁-C₄)-arileno C₆-C₁₀, -O-, -O-alquileno C₁-C₆, -O-alquenileno C₃-C₆, -O-alquinileno C₃-C₆, -O-cicloalquileno C₃-C₇, -O-(alquileno C₁-C₄)-(arileno C₆-C₁₀)-alquileno C₁-C₄, -O-(alquileno C₁-C₄)-arileno C₆-C₁₀, -NR⁷- y -NR⁷-alquileno C₁-C₆, -NR⁷-alquenileno C₃-C₆, -NR⁷-alquinileno C₃-C₆, -NR⁷-ciclo-alquileno C₃-C₇, -NR⁷-(alquileno C₁-C₄)-(arileno C₆-C₁₀)-alquileno C₁-C₄, -NR⁷-(alquileno C₁-C₄)-arileno C₆-C₁₀, que eventualmente puede estar sustituido por uno o varios restos R⁹;
- R¹ y R² son iguales o diferentes y significan hidrógeno o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆, que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹, o
- R¹ y R² juntos significan alquileno C₂-C₆, en el que eventualmente uno o dos grupos metileno pueden estar sustituidos por uno de los grupos -O- o -NR⁷-, y que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹;
- R³ significa hidrógeno o un resto elegido entre alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ y arilo C₆-C₁₄, que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹, o
- R³ y R² o R³ y R¹ juntos significan alquileno C₂-C₆, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹;
- R⁴ significa hidrógeno, halógeno, CN, OH, -NR⁷R⁸ o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R¹⁰;
- R⁵ significa cicloalquilo C₃-C₈, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹, o
- R⁵ significa cicloalquilo C₃-C₈, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹, o
- R⁵ significa un grupo heteroarilo de 5-10 eslabones, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, con preferencia nitrógeno o oxígeno, y que opcionalmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R¹¹, o
- R⁵ significa un grupo heterocicloalquilo de 5-10 eslabones, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, con preferencia nitrógeno o oxígeno, y que opcionalmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R¹¹;
- R⁶ significa -NR⁷R⁸ o un grupo heterocicloalquilo de 5-10 eslabones, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, con preferencia nitrógeno o oxígeno, y que opcionalmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R¹²;
- R⁷ y R⁸ son iguales o distintos y significan hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
- R⁹ significa halógeno, CN, OH o CF₃;
- R¹⁰ significa halógeno, OH, CN, =O, alquilo C₁-C₆, COOR⁷, NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, SO₂R⁷, CHF₂ o CF₃;
- R¹¹ significa halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, CF₃, arilo C₆-C₁₀ o (alquileno C₁-C₆)-arilo C₆-C₁₀;
- R¹² significa halógeno, CF₃, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o (alquileno C₁-C₆)-cicloalquilo C₃-C₈; opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.

2. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1,
50 en la que

- L significa un enlace sencillo, o un grupo bivalente que actúa de puente elegido entre el grupo formado por alquileo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆, alquinileno C₂-C₆, cicloalquileo C₃-C₇, (alquileo C₁-C₄)-(arileno C₆-C₁₀)-alquileo C₁-C₄, -O-, -O-alquileo C₁-C₄, -NR⁷- y -NR⁷-alquileo C₁-C₄, que puede estar eventualmente sustituido por uno o varios restos R⁹;
- 5 R¹ y R² son iguales o distintos y significan hidrógeno, o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆, que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹, o
- 10 R¹ y R² juntos significan alquileo C₂-C₆, en el que eventualmente uno o dos grupos metileno pueden estar sustituidos por uno de los grupos -O- o -NR⁷-, y que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹;
- R³ significa hidrógeno o un resto elegido entre alquilo C₁-C₈, alqueniilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ y arilo C₆-C₁₄, que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹; o
- R³ y R² o R³ y R¹ juntos significan alquileo C₂-C₆, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹;
- 15 R⁴ significa hidrógeno, halógeno, CN, OH, -NR⁷R⁸ o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alqueniiloxi C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y alquiniloxi C₂-C₆, que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R¹⁰;
- R⁵ significa cicloalquilo C₃-C₈, que eventualmente puede estar sustituido una vez por un resto R⁶, o
- 20 R⁵ significa cicloalquilo C₃-C₈, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹, o
- R⁵ significa un grupo heteroarilo de 5-10 eslabones, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, con preferencia nitrógeno o oxígeno, y que opcionalmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R¹¹, o
- 25 R⁵ significa un grupo heterocicloalquilo de 5-10 eslabones, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, con preferencia nitrógeno o oxígeno, y que opcionalmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R¹¹;
- R⁶ significa -NR⁷R⁸ o un grupo heterocicloalquilo de 5-10 eslabones, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, con preferencia nitrógeno o oxígeno, y que opcionalmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R¹²;
- 30 R⁷ y R⁸ son iguales o distintos y significan hidrógeno o alquilo C₁-C₆,
R⁹ significa halógeno, CN, OH o CF₃;
R¹⁰ significa halógeno, OH, CN, =O, alquiloxi C₁-C₆, COR⁷, CONR⁷R⁸, SO₂R⁷, CHF₂ o CF₃;
R¹¹ significa halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, CF₃, arilo C₆-C₁₀ o (alquileo C₁-C₆)-arilo C₆-C₁₀;
- 35 R¹² significa halógeno, CF₃, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o (alquileo C₁-C₆)-cicloalquilo C₃-C₈;
eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inoocuos.
- 40 3. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1 ó 2,
en la que
- L significa un enlace sencillo, -O-, -O-alquileo C₁-C₃, -NR⁷-, -NR⁷-alquileo C₁-C₃ o alquileo C₁-C₄, que opcionalmente puede estar sustituido por uno o varios restos R⁹;
- 45 R¹ y R², son iguales o distintos y significan hidrógeno, o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁-C₄, alqueniilo C₂-C₄ y alquinilo C₂-C₄, que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹, o
- R¹ y R² juntos significan alquileo C₂-C₄, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹;
- 50 R³ significan hidrógeno o un resto elegido entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y arilo C₆-C₁₀, que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹; o
- R³ y R² o R³ y R¹ juntos significan alquileo C₂-C₄, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹;
- R⁴ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -NR⁷R⁸ o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁-C₄, alquiloxi C₁-C₄, alqueniiloxi C₂-C₄ y alquiniloxi C₂-C₄, que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R¹⁰;
- 55 R⁵ significa cicloalquilo C₃-C₇, que eventualmente puede estar sustituido una vez por un resto R⁶, o
- R⁵ significa cicloalquilo C₃-C₇, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R⁹, o
- 60 R⁵ significa un heteroarilo elegido entre el grupo formado por imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, purinilo y pteridinilo, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R¹¹, o
- R⁵ significa un heterocicloalquilo elegido entre el grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo y morfolinilo, que puede estar eventualmente sustituido una o varias veces por uno o varios restos R¹¹;
- 65

R⁶ significa un heterocicloalquilo elegido entre el grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo y morfolinilo, que opcionalmente puede estar sustituido una o varias veces por uno o varios restos R¹²;

- 5 R⁷ y R⁸ son iguales o distintos y significan hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
 R⁹ significa halógeno, OH, =O o CF₃;
 R¹⁰ significa halógeno, OH, =O, alquilo C₁-C₄ o CF₃;
 R¹¹ significa halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, CF₃, fenilo o (alquilenilo C₁-C₄)-fenilo;
 R¹² significa alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o (alquilenilo C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₆;
 10 opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.

4. Compuestos de la fórmula general (I), según la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que

- 15 L significa un enlace sencillo, alquilenilo C₁-C₄, -O- o NH-;
 R¹ y R² son iguales o distintos y significan hidrógeno, o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁-C₄, alquilenilo C₂-C₄ y alquínilo C₂-C₄, que opcionalmente puede estar sustituido una o dos veces por un resto elegido entre el grupo formado por flúor, cloro, OH y -CF₃; o
 20 R³ significa hidrógeno o un resto elegido entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y arilo C₆-C₁₀, que opcionalmente puede estar sustituido una o dos veces por un resto elegido entre el grupo formado por flúor, cloro, OH y CF₃; o
 R⁴ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -NR⁷R⁸ o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, alquénilo C₂-C₄ y alquínilo C₂-C₄, que opcionalmente puede estar sustituido una o dos veces por un resto elegido entre el grupo formado por flúor, cloro, OH, metoxi, etoxi y CF₃;
 25 R⁵ significa cicloalquilo C₃-C₇, que puede estar opcionalmente sustituido una o dos veces por un resto elegido entre el grupo formado por metilo, etilo, propilo, OH, flúor, cloro, CF₃ y R⁶, o
 R⁵ significa un heteroarilo elegido entre el grupo formado por imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, oxadiazol, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, purinilo y pteridinilo, que puede estar opcionalmente sustituido una o dos veces, con preferencia una vez por flúor, cloro, OH, CF₃, metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo o fenetilo, o
 30 R⁵ significa un heterocicloalquilo elegido entre el grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo y morfolinilo, que puede estar opcionalmente sustituido una o dos veces, con preferencia una vez por flúor, cloro, OH, CF₃, metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo o fenetilo;
 35 R⁶ significa un heterocicloalquilo elegido entre el grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo y morfolinilo, que puede estar sustituido una o dos veces por metilo, etilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo;
 R⁷ y R⁸ son iguales o distintos y significan hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
 40 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.

5. Compuestos de la fórmula general (I), según una de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que

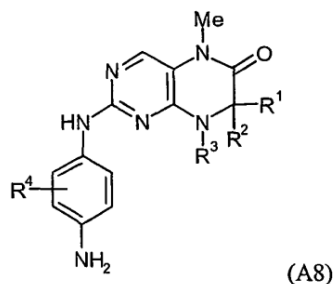
- 45 L significa un enlace sencillo, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O- o NH-;
 R¹ y R² son iguales o distintos y significan hidrógeno o un resto elegido entre el grupo formado por metilo, etilo, propilo, butilo, alilo y propargilo, que opcionalmente puede estar sustituido una o dos veces por un resto elegido entre el grupo formado por flúor, cloro y CF₃;
 50 R³ significa hidrógeno o un resto elegido entre el grupo formado por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido una o dos veces por un resto elegido entre el grupo formado por flúor, cloro y CF₃;
 R⁴ significa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, metiloxi, etiloxi o propiloxi;
 55 R⁵ significa cicloalquilo C₃-C₆, que puede estar opcionalmente sustituido una o dos veces, con preferencia una vez por metilo, etilo, propilo, OH, flúor, cloro, CF₃ o R⁶, o
 R⁵ significa un heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, pirrolilo y pirimidinilo, que opcionalmente puede estar sustituido una o dos veces, con preferencia una vez por flúor, cloro, OH, CF₃, metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo o fenetilo,
 60 R⁵ significa un heterocicloalquilo elegido entre el grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y morfolinilo, que puede estar opcionalmente sustituido una o dos veces, con preferencia una vez por flúor, cloro, OH, CF₃, metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo o fenetilo,
 R⁶ significa un heterocicloalquilo elegido entre el grupo formado por piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y piperazinilo, que opcionalmente puede estar sustituido una o dos veces por metilo, etilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo,
 65 opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, también en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacológicamente inocuos.

6. Composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de la fórmula (I), según una de las reivindicaciones de 1 a 5.

7. Compuesto de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones de 1 a 5 para el uso como medicamento.

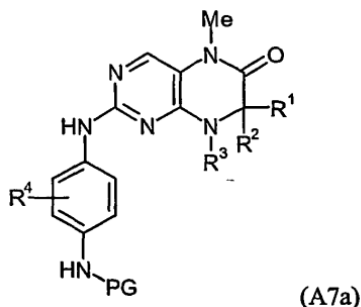
8. Uso de un compuesto de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones de 1 a 5 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anómala.

9. Compuestos intermedios de la fórmula general (A8)



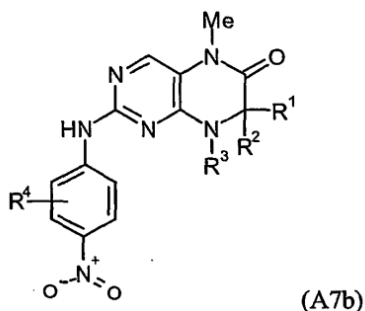
en la que los restos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 pueden tener los significados definidos en las reivindicaciones de 1 a 5, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, así como opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos.

10. Compuestos intermedios de la fórmula general (A7a)



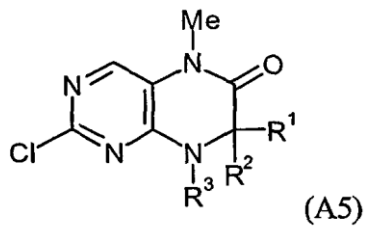
en la que los restos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 pueden tener los significados definidos en las reivindicaciones de 1 a 5 y PG significa un grupo protector de amino, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, así como opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos.

11. Compuestos intermedios de la fórmula general (A7b)



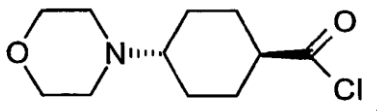
en la que los restos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 pueden tener los significados definidos en las reivindicaciones de 1 a 5, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, así como opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos.

12. Compuestos intermedios de la fórmula (A5)



5 en la que los restos R^1 , R^2 y R^3 pueden tener los significados definidos en las reivindicaciones de 1 a 5, opcionalmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, así como opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos.

13. Compuesto de la fórmula



10