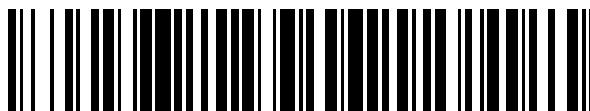


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 436**

51 Int. Cl.:

C07D 239/42	(2006.01) C07D 409/04	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61K 31/505	(2006.01)
C07D 239/48	(2006.01)	
C07D 403/12	(2006.01)	
C07D 401/04	(2006.01)	
C07D 409/12	(2006.01)	
C07D 417/12	(2006.01)	
C07D 405/12	(2006.01)	
C07D 409/14	(2006.01)	
C07D 413/12	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2004 E 04786953 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **12.07.2006 EP 1678147**

54 Título: **Derivados de aminopirimidina 4,6- disustituidos farmacéuticamente activos como moduladores de las proteínas quinasas**

30 Prioridad:

15.09.2003 EP 03020888
22.09.2003 US 504527 P
30.04.2004 EP 04010308
12.05.2004 US 569806 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.01.2013

73 Titular/es:

LEAD DISCOVERY CENTER GMBH (100.0%)
Otto-Hahn-Strasse 15
44227 Dortmund, DE

72 Inventor/es:

CHOIDAS, AXEL; BACKES, ALEXANDER;
COTTEN, MATT; ENKVIST, OLA;
FELBER, BEATRICE; FREISLEBEN, ACHIM;
GODL, KLAUS; GREFF, ZOLTÁN;
HABENBERGER, PETER; HAFENBRADL, DORIS;
HARTUNG, CHRISTIAN; HERGET, THOMAS ;
HOPPE, EDMUND; KLEBL, BERT;
MISSIO, ANDREA; MÜLLER, GERHARD;
SCHWAB, WILFRIED; ZECH, BIRGIT;
BRAVO, JOSE; HARRIS, JOHN;
LE, JOELLE; MACRITCHIE, JACKIE;
SAVIC, VLADIMIR; SHERBORNE, BRAD y
SIMPSON, DON

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 394 436 T3

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

DESCRIPCIÓN

[0001] La presente invención está relacionada con los derivados de aminopirimidina 4,6- disustituidos y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, el uso de dichos derivados como agentes farmacéuticos, especialmente para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades infecciosas, incluyendo enfermedades oportunistas, enfermedades priónicas, enfermedades inmunes, enfermedades autoinmunes, trastornos bipolares y clínicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de proliferación de células, diabetes, inflamaciones, rechazos a trasplantes, disfunción eréctil, enfermedades neurodegenerativas e ictus cerebral. Además, la presente invención está dirigida hacia las composiciones farmacéuticas que contienen como mínimo uno de los derivados de aminopirimidina 4,6 disustituidos y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0002] Uno de los procesos más importantes y fundamentales en la biología es la división de las células durante el ciclo celular. Este proceso asegura la producción controlada de generaciones posteriores de las células con funciones biológicamente definidas. Es un fenómeno altamente regulado y responde a una serie diversa de señales celulares tanto dentro de la célula como de fuentes externas. Las quinasas dependientes de ciclina (CDK) juegan un papel clave en la regulación del ciclo celular. Estos complejos consisten en dos componentes: una subunidad catalítica (la quinasa) y una subunidad reguladora (la ciclina). Hasta el día de hoy se han identificado once subunidades de quinasa ((S. Mani et al., Exp. Opin. Invest. Drugs 2000, 9(8), 1849 - 1870, J.C. Sergere et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 276, 271 - 277, D. Hu et al, J. Biochem. Chem. 2003, 278(10), 8623 - 8629).

[0003] Es sabido que las CDK juegan un papel en la regulación de la proliferación de células. Por consiguiente, los inhibidores de las CDK podrían ser útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos de células como el cáncer, la neurofibromatosis, psoriasis, infecciones fúngicas, shock endotóxico, rechazo a trasplantes, proliferación de células lisas vasculares asociadas a la arteriosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis post quirúrgica y restenosis (Patente EE.UU. N° 6.114.365).

También es sabido que las CDK juegan un papel en la apoptosis. En este caso, los inhibidores de las CDK podrían ser útiles en el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes como por ejemplo lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedades intestinales inflamatorias y diabetes autoinmune y enfermedades neurodegenerativas como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, demencia asociada al SIDA, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentaria, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelosa; síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesiones de isquemia asociados a infartos de miocardio, ictus y lesiones de reperfusión, arritmias, aterosclerosis, lesiones hepáticas causadas por toxinas o alcohol; lesiones hematológicas como por ejemplo anemia crónica y anemia aplásica, lesiones degenerativas del sistema musculoesquelético, como por ejemplo osteoporosis y artritis, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades de riñón y dolores de cáncer, y para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (Patente EE.UU. N° 6.107.305 y WO 02/100401).

Además es sabido que los inhibidores CDK podrían ser usados para el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por virus, tal como VEB, VHB, VHC, VIH (WO 02/100401).

[0004] Hace poco se describió que la replicación de VIH-1 podría verse afectada los inhibidores de las CDK (C. de la Fuente, Current VIH research, 2003, 1(2), 131 - 152; Y.K. Kim et al., Molecular y Cellular Biology, 2002, 22(13), 4622-4637). Según los informes, especialmente CDK 9 es esencial para la replicación del VIH-1 (H.S. Mancebo et al, Genes Dev. 1997, 11(20): 2633-44, O. Flores et al., Proc Natl. Acad. Sci. U S A. 1999, 6(13):7208-13).

[0005] La mayoría de los inhibidores de las CDK, como la olomoucina, la roscovitina, el CYC202, el purvalanol, el indolinone, los paullones y la 7-hidroxi-estaurosporina están enfocados a la inhibición de CDK1 y CDK2 con el fin de crear actividad antitumoral. (Current opinion in Pharmacology, 2003, 3, 1-9). M. Huwe et al. (A.Huwe et al., Angew Chem Int Ed Engl. 2003; 42(19): 2122-38) ofrece un glosario de los inhibidores de las CDK conocidos.

El flavopiridol es considerado de bajo peso molecular, pero no selectivo de las CDK, incluido la CDK9 (W. Filgueira de Azevedo et al., Biochem.y Biophys. Res. Commun. 2002, 293(1), 566-571). Otros compuestos de los que se ha demostrado que inhiben las CDK son la estaurosporina, la fascaplisina y la himenialdisina.

[0006] El uso de 4-aminopirimidina derivado como agente neuroprotector está descrito en WO 02/12198. Estos compuestos generalmente contienen como residuo básico una amina sustituida en posición para del anilino parte de la molécula, y está comprobado que estos compuestos no inhiben la actividad quinasa MEK ½ en las neuronas P19. La patente EE.UU. N° 3.950.25 describe el uso de 4-amino-6-arilo-irimidina como inhibidores de la agregación de plaquetas y broncodilatadores. La patente EE.UU. N° 3.478.030 describe la síntesis de los derivados de anilinoaminopirimidina sustituida con benzamida. Estos compuestos se usan como potentes dilatadores de las arterias coronarias. WO 02/79197 describe el uso de los derivados arilsustituidos de 2-aminopirimidinas como inhibidores de proteínas quinasas, por ejemplo como inhibidor de JNK, GSK-3, Src, Lck o CDK2.

[0007] Existe una gran necesidad medica insatisfecha de desarrollar inhibidores de las CDK, que sean útiles tratando varias condiciones asociadas a la activación de las CDK, en particular en relación a la actividad de quinasa CDK9 que se asocia con la replicación del VIH.

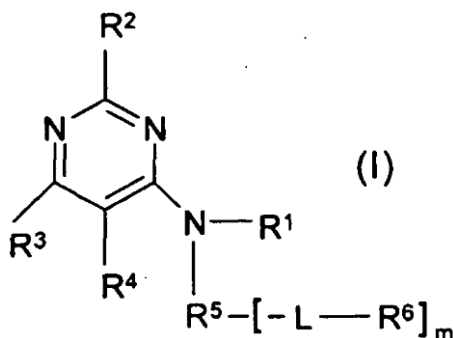
[0008] Es objetivo de la presente invención proporcionar compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que puedan ser utilizados como agentes farmacéuticos activos, especialmente para la prevención y/ o el tratamiento de enfermedades infecciosas, incluyendo enfermedades oportunistas, enfermedades crónicas, enfermedades inmunes, enfermedades autoinmunes, trastornos bipolares y clínicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de proliferación de células, diabetes, inflamaciones, rechazos a trasplantes, disfunción eréctil, enfermedades neurodegenerativas e ictus cerebral, métodos de tratamiento para dichas enfermedades, así como composiciones incluyendo como mínimo uno de estos compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo como ingredientes activos farmacéuticos.

Otro objetivo de la presente invención es proveer un medio y un método que sean capaces de enriquecer especialmente las proteínas de unión de nucleótidos como las proteínas quinasas de una fuente de proteínas tal como un proteoma, un lisado celular o un lisado tisular.

[0009] Este objetivo queda cumplido con los compuestos y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación independiente 1, los compuestos de la presente invención para el uso como agentes farmacéuticos activos según la reivindicación independiente 21, el uso de los compuestos de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/el tratamiento de enfermedades infecciosas, incluyendo enfermedades oportunistas, enfermedades priónicas, enfermedades inmunes, enfermedades autoinmunes, trastornos bipolares y clínicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de proliferación de células, diabetes, inflamaciones, rechazos a trasplantes, disfunción eréctil, enfermedades neurodegenerativas e ictus cerebral, el uso de compuestos conforme a la presente invención como inhibidores de la proteína quinasa en composiciones farmacéuticas, el medio según la reivindicación 45, y un método para enriquecer, purificar o reducir las proteínas de unión de nucleótidos.

[0010] Otras características ventajosas, aspectos y detalles de la invención se evidencian en las reivindicaciones dependientes, la descripción, los ejemplos y los dibujos.

[0011] El nuevo compuesto aminopirimidina 4,6- disustituidas según la presente invención es definido por la fórmula general (I)



en la cual

R1, R2 y R4 son cada una -H

R3 es un fenilo sustituido

R5 es un fenilo sustituido o no sustituido

R6 es seleccionado del grupo consistente en:

- H, C1-C8 alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido, C3-C8 cicloalquilo sustituido o no sustituido, ciclohexilo desistuido, ciclopentilo, C5-C12 bicicloalquilo sustituido o no sustituido, adamantilo del grupo -(CH2)q- sustituido o no sustituido, siendo q un entero del 1 al 3 bajo la salvedad que si R6 es seleccionado como una cadena de metileno del grupo -(CH2)q-, R17 o R19 deben ser una cadena de metileno del grupo -(CH2)s-, en la cual s es un entero del 1 al 3 o un grupo -(CH2)t-A-, t es un entero del 1 al 3 y A es seleccionado entre O o N, respectivamente, y R6 y R17 o R6 y R19 forman juntos un sistema de anillos de 5 u 8 miembros, o R6 represente -(CH2)p-Z, siendo p un entero del 0 al 6 y Z seleccionado del grupo que se compone de:

Arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido,

- N(R7R8), representando R7 y R8 con independencia entre sí a -H, o C1-C6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, o siendo Z seleccionado de -(CR9R10R11), siendo R9, R10 y R11 seleccionados con independencia entre sí del grupo consistente en:
- H, lineal o ramificado, C1-C8 alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o -N(R12R13), representando R12 y R13 con independencia entre sí a -H o C1-C6 alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido,

bajo la salvedad que Z representa -(CR⁹R¹⁰R¹¹) como definido anteriormente, p debe ser un entero del 0 al 6, y si Z es seleccionado entre arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o -N(R⁷R⁸) como definido anteriormente, p es seleccionado como entero del 1 al 6;

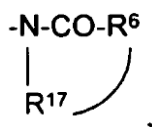
- L está en la posición meta o para del fenilo representado por R⁵ y es seleccionado del grupo que se compone de:

-NR¹⁴-SO₂-, -NR¹⁴-SO-,

siendo R¹⁴ seleccionado entre -H, C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, -SO₂-R¹⁵ o -R¹⁵-SO₂-, siendo R¹⁵ seleccionado entre C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ alquiloeno lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, o representando R¹⁴ a -(CH₂)_r-COOR¹⁶, siendo r un entero del 0 al 6 y R¹⁶ seleccionado entre -H o C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido,

NR¹⁷-CO-,

siendo R¹⁷ seleccionado entre -H, C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, o un grupo a -(CH₂)_s-, siendo s un entero del 1 al 3, y en el cual R⁶ y R¹⁷ representan ambos un grupo de cadena de metileno, R⁶ y R¹⁷ pueden formar juntos un sistema de anillos de 5 u 8 miembros:

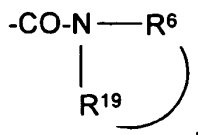


-SO₂-NR¹⁸-,

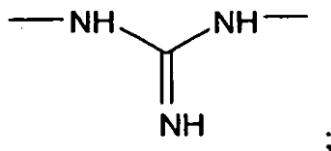
siendo R¹⁸ seleccionado entre -H, o C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido,

-CO-NR¹⁹-,

siendo R¹⁹ seleccionado entre -H, C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, o un grupo (CH₂)_t-A-, siendo t un entero del 1 al 3 y Ha seleccionado entre N u O, y en el cual si R⁶ representa un grupo -(CH₂)_q- y R¹⁹ representa un grupo -(CH₂)_t-A-, R⁶ y R¹⁹ pueden formar juntos un sistema de anillos de 5 u 8 miembros



-NH-CO-NH-, -NH-CS-NH-, -NH-CO-O-



-CO-, -CO-O-, -SO-, -SO₂-, -SO₃- o

y m es 1,

y/o formas estereoisoméricas y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas

[0012] En otra realización preferencial de la presente invención, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'} representan con independencia entre sí -H, C₁ - C₆ alquilo lineal o ramificada, el grupo arilo -OR¹, -O -(CH₂)_s, que opcionalmente puede ser sustituido por al menos uno de los grupos R⁶, R^{6'}, R⁷ o R^{7'}; -N(R¹)₂, -CH=CH -COOR¹ -(CH₂)_qCOOR¹ representando en estos casos R¹ con independencia entre sí -H o C₁ - C₆ alquilo lineal o ramificado.

[0013] En otra realización de la presente invención, el compuesto de la presente invención definido por una fórmula general (I) representa a un compuesto quiral. El compuesto puede ser racemato o enantiómero de R o de S.

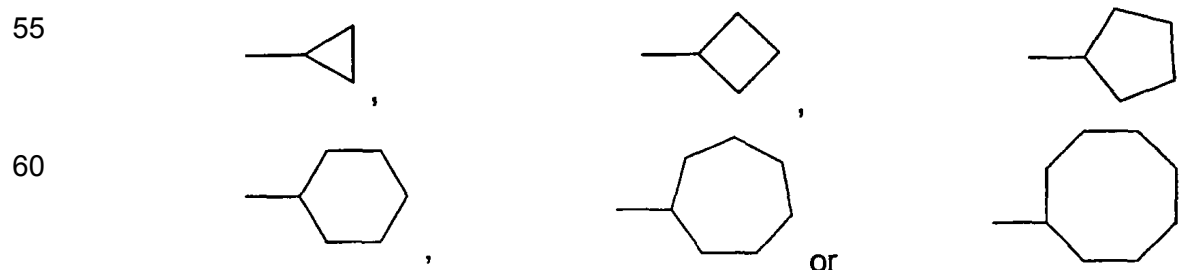
[0014] Como utilizados en la presente invención, los términos C₁-C₈ alquilo lineal o ramificado, C₂-C₆ alqueno lineal o ramificado o C₂-C₆ alquilo deben incluir los siguientes alquilos, alquenos o alquinos:

-CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH(C₂H₅)₂, -C₂H₄-

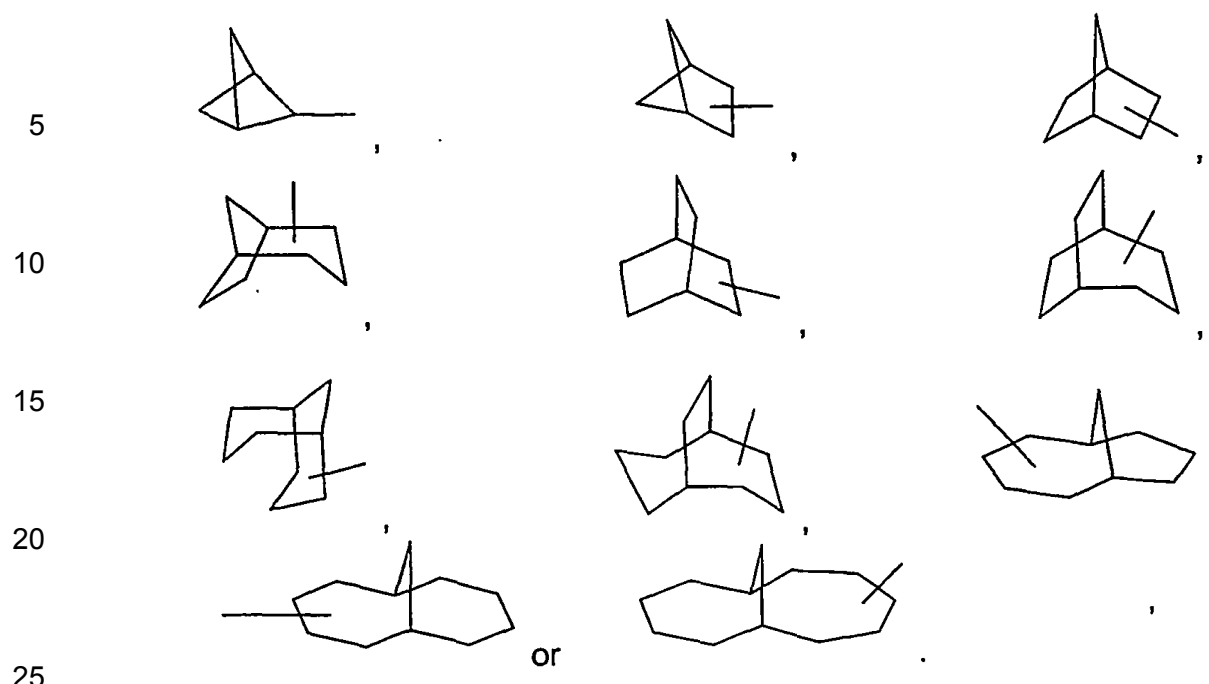
CH(CH3)2, -C6H13, -C3H6-CH(CH3)2, -C2H4-CH(CH3)-C2H5, -CH(CH3)-C4H9, -CH2-CH(CH3)-C3H7, -CH(CH3)-CH2-CH(CH3)2, -CH(CH3)-CH(CH3)-C2H5, -CH2-CH(CH3)-CH(CH3)2, -CH2-C(CH3)2-C2H5, -C(CH3)2-C3H7, -C(CH3)2-CH(CH3)2, -C2H4-C(CH3)3, -CH(CH3)-C(CH3)3, -(CH2)6-CH3, -CH(CH3)-(CH2)4-CH3, -(CH2)2-CH(CH3)-(CH2)2-CH3, -(CH2)3-CH(CH3)-C2H5, -(CH2)4-CH(CH3)2, -C(CH3)2-(CH2)3-CH3, -CH2-C(CH3)2-(CH2)2-CH3, -(CH2)2-C, (CH3)2-C2H5, -(CH2)4-CH(CH3)2, -(CH2)3-C(CH3)3, -CH(C2H5)-(CH2)3-CH3, -(CH2)3-CH(C2H5)-CH3, -C(C2H5)3, -CH2-C(C2H5)2-CH3, -(CH2)2-CH(C2H5)2, -CH(C3H7)-(CH2)2-CH3, -CH2-CH(C3H7)-C2H5, -(CH2)2-CH(C3H7)-CH3, -(CH2)7-CH3, -CH(CH3)-(CH2)5-CH3, -(CH2)2-CH(CH3)-(CH2)3-CH3, -(CH2)3-CH(CH3)-(CH2)2-CH3, -(CH2)4-CH(CH3)-C2H5, -(CH2)5-CH(CH3)2, -(CH2)4-C(CH3)3, -CH(C2H5)-(CH2)4-CH3, -(CH2)2-CH(C2H5)-(CH2)2-CH3, -(CH2)3-CH(C2H5)2, -CH(C3H7)-(CH2)3-CH3, -CH2-CH(C3H7)-(CH2)2-CH3, -(CH2)2-CH(C3H7)-C2H5, -(CH2)3-CH(C3H7)-CH3, -CH=CH2, -CH2-CH=CH2, -C(CH3)=CH2, -CH=CH-CH3, -C2H4-CH=CH2, -CH2-CH=CH-CH3, -CH=CH-C2H5, -CH2-C(CH3)=CH2, -CH(CH3)-CH=CH, -CH=C(CH3)2, C(CH3)=CH-CH3, -CH=CH-CH=CH2, -C3H6-CH=CH2, -C2H4-CH=CH-CH3, -CH2-CH=CH-C2H5, -CH=CH-C3H7, -CH2-CH=CH-CH=CH2, -CH=CHCH=CH-CH3, -CH=CH-CH2-CH=CH2, -C(CH3)=CH-CH=CH2, -CH=C(CH3)-CH=CH2, -CH=CH-C(CH3)=CH2, -C2H4-CH=CH2, -C3H6-CH=CH-CH3, -C2H4-CH=CH-C2H5, -CH2-CH=CH-C3H7, -CH=CH-C4H9, -C3H6-C(CH3)=CH2, -C2H4-CH(CH3)-CH=CH2, -CH2-CH(CH3)-CH2-CH=CH2, -CH(CH3)-C2H4-CH=CH2, -C2H4-CH=C(CH3)2, -C2H4-C(CH3)=CH-CH3, -CH2-CH(CH3)-CH=CH-CH3, -CH(CH3)-CH2-CH=CH-CH3, -CH2-CH=CH-CH(CH3)2, -CH2-CH=CH-C(CH3)2, -CH2-C(CH3)=CH-CH2H5, -CH(CH3)-CH=CH-C2H5, -CH=CH-CH2-CH(CH3)2, -CH=CH-CH(CH3)-C2H5, -CH=C(CH3)-C3H7, -C(CH3)=CH-C3H7, -CH2-CH(CH3)-C(CH3)=CH2, -CH(CH3)-CH2-C(CH3)=CH2, -CH(CH3)-CH(CH3)-CH=CH2, -CH2-C(CH3)2-CH=CH2, C(CH3)2-CH2-CH=CH2, -CH2-C(CH3)=C(CH3)2, -CH(CH3)-CH=C(CH3)2, -C(CH3)2-CH=CH-CH3, -CH(CH3)-C(CH3)=CH-CH3, -CH=C(CH3)-CH(CH3)2, -C(CH3)=CHCH(CH3)2, -C(CH3)=C(CH3)-C2H5, -CH=CH-C(CH3)3, -C(CH3)2-C(CH3)=CH2, -CH(C2H5)-C(CH3)=CH2, -C(CH3)(C2H5)-CH=CH2, -CH(CH3)-C(C2H5)=CH2, -CH2-C(C2H5)=CH-CH3, -CH(C2H5)-CH=CH-CH3, -C(C4H9)=CH2, -C(C3H7)=CH-CH3, -C(C2H5)=CH-C2H5, -C(C2H5)=C(CH3)2, -C[C(CH3)3]=CH2, -C[CH(CH3)(C2H5)]=CH2, -C[CH2-CH(CH3)2]=CH2, -C2H4-CH=CH-CH=CH2, -CH2-CH=CH-CH2-CH=CH2, -CH=CHC2H4-CH=CH2, -CH2-CH=CH-CH=CH-CH3, -CH=CH-CH2-CH=CH-CH3, -CH=CH-CH=CH-C2H5, -CH2-CH=CH-C(CH3)=CH2, -CH2-CH=C(CH3)-CH=CH2, -CH2-C(CH3)=CH-CH=CH2, -CH(CH3)-CH=CH-CH=CH2, -CH=CHCH2-C(CH3)=CH2, -CH=CH-CH(CH3)-CH=CH2, -CH-C(CH3)-CH2-CH=CH2, -C(CH3)=CH-CH2-CH=CH2, -CH=CH-CH=C(CH3)2, -CH=CH-C(CH3)=CH-CH3, -CH=C(CH3)-CH=CH-CH3, -C(CH3)=CH-CH-CH3, -CH=CH-CH=CH-CH3, -CH=C(CH3)-C(CH3)=CH2, -C(CH3)=CH-C(CH3)=CH2, -C(CH3)=C(CH3)-CH=CH2, -CH=CH-CH=CH-CH=CH2, -C≡CH, -C≡C-CH3, -CH2-C≡CH, -C2H4-C≡CH, -CH2-C≡CH3, -C≡C-C2H5, -C3H6-C≡CH, -C2H4-C≡CH3, -CH2-C≡C-C2H5, -C≡C-C3H7, -CH(CH3)-C≡CH, -CH2-CH(CH3)-C≡CH, -CH(CH3)-CH2-C≡CH, -CH(CH3)-C≡C-CH3, -C4H8-C≡CH, -C3H6-C≡CH3, -C2H4-C≡C-C2H5, -CH2-C≡C-C3H7, -C≡C-C4H9, -C2H4-CH(CH3)-C≡CH, -CH2-CH(CH3)-CH2-C≡CH, -CH(CH3)-C2H4-C≡CH, -CH2-CH(CH3)-C≡C-CH3, -CH(CH3)-CH2-C≡C-CH3, -CH(CH3)-C≡C-C2H5, -CH2-C≡C-CH(CH3)2, -C≡C-CH(CH3)-C2H5, -C≡C-CH2-CH(CH3)2, -C≡C-C(CH3)3, -CH(C2H5)-C≡C-CH3, -C(CH3)2-C≡C-CH3, -CH(C2H5)-CH2-C≡CH, -CH2-CH(C2H5)-C≡CH, -C(CH3)2-CH2-C≡CH, -CH2-C(CH3)2-C≡CH, -CH(CH3)-CH(CH3)-C≡CH, -CH(C3H7)-C≡CH, -C(CH3)(C2H5)-C≡CH, -C=C-C=CH, -CH2-C≡C-C≡CH, -C≡C-C≡C-CH3, -CH(C≡CH)2, -C2H4-C≡C-C≡CH, -CH2-C≡C-CH2-C≡CH, -C≡C-C2H4-C≡CH, -CH2-C≡C-C≡C-CH3, -C≡C-CH2-C≡CCH3, -C≡C-C≡C-C2H5, -C≡C-CH(CH3)-C≡CH, -CH(CH3)-C≡C-C≡CH, -CH(C≡CH)-CH2-C≡CH, C(C≡CH)2-CH3, -CH2-CH(C≡CH)2, -CH(C≡CH)-C≡C-CH3, -C≡C-CH=CH2, -CH=CH-C≡CH, -CH2-C≡C-CH=CH2, -CH2-CH=CHC≡CH, -C≡C-CH=CH-CH3, -CH=CH-C≡C-CH3, -C≡C-CH2-CH=CH2, -CH=CH-CH2-C≡CH, -C≡C-CH2-C≡CH, -C≡C-CH2-C≡CCH3, -C≡C-C≡C-C2H5, -C≡C-CH(CH3)-C≡CH, -CH(CH3)-C≡C-C≡CH, -CH(C≡CH)-CH2-C≡CH, C(C≡CH)2-CH3, -CH2-CH(C≡CH)2, -CH(C≡CH)-C≡C-CH3, -C≡C-CH=CH2, -CH=CH-C≡CH, -CH2-C≡C-CH=CH2, -CH2-CH=CHC≡CH, -C≡C-CH=CH-CH3, -CH=CH-C≡CH, -C≡C-CH2-CH=CH2, -CH=CH-CH2-C≡CH, -C≡C-CH2-C≡CH, -C≡C-CH2-C≡C-CH3, -C≡C-CH2-C≡CCH3, -C≡C-C≡C-C2H5, -C≡C-CH(CH3)-C≡CH, -CH(CH3)-C≡C-C≡CH, -CH(C≡CH)-CH2-C≡CH, C(C≡CH)2-CH3, -CH2-CH(C≡CH)2, -CH(C≡CH)-C≡C-CH3, -C≡C-CH=CH2, -CH=CH-C≡CH, -CH2-C≡C-CH=CH2, -CH2-CH=CHC≡CH, -C≡C-CH=CH-CH3, -CH=CH-C≡CH, -C≡C-CH2-CH=CH2, -CH=CH-CH2-C≡CH, -C≡C-CH2-C≡CH, -C≡C-CH2-C≡C-CH3, -C≡C-CH2-C≡CCH3, -C≡C-C≡C-C2H5, -C≡C-CH(CH3)-C≡CH, -CH(CH3)-C≡C-C≡CH, -CH(C≡CH)-CH2-C≡CH, C(C≡CH)2-CH3, -CH2-CH(C≡CH)2, -CH(C≡CH)-C≡C-CH3, -C≡C-CH=CH2, -CH=CH-C≡CH, -CH2-C≡C-CH=CH2, -CH2-CH=CHC≡CH, -C≡C-CH=CH-CH3, -CH=CH-C≡CH, -C≡C-CH2-CH=CH2, -CH=CH-CH2-C≡CH, -C≡C-CH2-C≡CH, -C≡C-CH2-C≡C-CH3, -C≡C-CH2-C≡CCH3, -C≡C-C≡C-C2H5, -C≡C-CH(CH3)-C≡CH, -CH(CH3)-C≡C-C≡CH, -CH(C≡CH)-CH2-C≡CH, C(C≡CH)2-CH3, -CH2-CH(C≡CH)2, -CH(C≡CH)-C≡C-CH3, -C≡C-CH=CH2, -CH=CH-C≡CH, -CH2-C≡C-CH=CH2, -CH2-CH=CHC≡CH, -C≡C-CH=CH-CH3, -CH=CH-C≡CH, -C≡C-CH2-CH=CH2, -CH=CH-CH2-C≡CH, -C≡C-CH2-C≡CH, -C≡C-CH2-C≡C-CH3, -C≡C-CH2-C≡CCH3, -C≡C-C≡C-C2H5, -C≡C-CH(CH3)-C≡CH, -CH(CH3)-C≡C-C≡CH, -CH(C≡CH)-CH2-C≡CH, C(C≡CH)2-CH3, -CH2-CH(C≡CH)2, -CH(C≡CH)-C≡C-CH3, -C≡C-CH=CH2, -CH=CH-C≡CH, -CH2-C≡C-CH=CH2, -CH2-CH=CHC≡CH, -C≡C-CH=CH-CH3, -CH=CH-C≡CH, -C≡C-CH2-CH=CH2, -CH=CH-CH2-C≡CH, -C≡C-CH2-C≡CH, -C≡C-CH2-C≡C-CH3, -C≡C-CH2-C≡CCH3, -C≡C-C≡C-C2H5, -C≡C-CH(CH3)-C≡CH, -CH(CH3)-C≡C-C≡CH, -CH(C≡CH)-CH2-C≡CH, C(C≡CH)2-CH3, -CH2-CH(C≡CH)2, -CH(C≡CH)-C≡C-CH3, -C≡C-CH=CH2, -CH=CH-C≡CH, -CH2-C≡C-CH=CH2, -CH2-CH=CHC≡CH, -C≡C-CH=CH-CH3, -CH=CH-C≡CH, -C≡C-CH2-CH=CH2, -CH=CH-CH2-C≡CH, -C≡C-CH2-C≡CH, -C≡C-CH2-C≡C-CH3, -C≡C-CH2-C≡CCH3, -C≡C-C≡C-C2H5, -C≡C-CH(CH3)-C≡CH, -CH(CH3)-C≡C-C≡CH, -CH(C≡CH)-CH2-C≡CH, C(C≡CH)2-CH3, -CH2-CH(C≡CH)2, -CH(C

50 **[0015]** El término C1-C6 alquilo sustituido o no sustituido, lineal o ramificado, o C2-C4 alqueno lineal o ramificado incluye los subgrupos respectivos de los grupos mencionados anteriormente.

[0016] El término C3-C8 cidoalquilo denota los siguientes cidoalquilos:



65 [0017] El término C5-C12 bicicloalquilo debe incluir los siguientes bicicloalquilos:



[0018] El término arilo denota un aromático sistema de anillos aromático mono- o bicíclico de 6 o 10 miembros como fenilo, naftilo, 3-chlorofenilo, 2,6-dibromofenilo, 2,4,6-tribromofenilo, 4,7-dichloronaftilo, y preferentemente fenilo o naftilo.

[0019] El término heterociclo debe incluir un sistema de anillos mono- o bicíclico de 5 a 10 miembros, conteniendo de uno a tres heteroátomos seleccionados con independencia entre sí entre oxígeno, azufre o nitrógeno y es preferentemente seleccionado del grupo que se compone de: aciridinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperadizinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo o morfolinilo.

[0020] El término heterocicilo además se compone de todos los heteroarilos como definido posteriormente, siendo todos los enlaces dobles de los correspondientes heteroarilos sustituidos por enlaces simples.

[0021] El término heteroarilo denota un sistema de anillos mono- o bicíclico de 5 a 10 miembros parcial- o totalmente insaturado que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados con independencia entre sí entre oxígeno, azufre o nitrógeno y es preferentemente seleccionado del grupo consistente en:

Pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazilo, piradizinilo, piradizilo, 3-metilpiridilo, benzotienilo, 4-etilbenzotienilo, 3,4-diethylfuranilo, pirrolilo, tetrahydroquinolilo, quinolilo, tetrahydroisoquinolilo, isoquinolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoioxazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, indolilo, benzofuranilo, benzothiofenilo, indazolilo o crom-2-onilo.

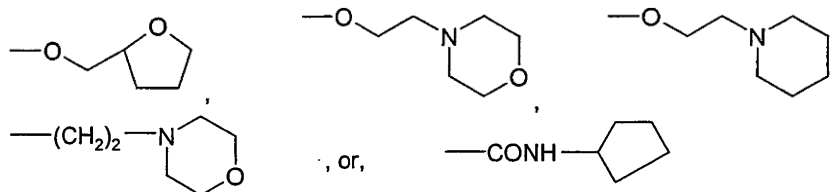
[0022] Se sobreentiende que el término heteroarilo además se compone de un sistema de anillos de 5 a 10 membranas parcialmente insaturado, en el cual de uno a 4 enlaces dobles del sistema de anillos son reemplazados por un enlace simple y conteniendo el sistema de anillos como mínimo un enlace doble.

[0023] En otra realización preferencial de la presente invención, R3 y R5 en los compuestos de acuerdo a la fórmula general (I) representan el fenilo, siendo cada fenilo sustituido parcial- o totalmente con independencia entre sí con miembros seleccionados del grupo consistente en:

C1-C6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, preferentemente C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, más preferentemente -CH₃, C1-C6 alcoxi lineal o ramificado, preferentemente C1-C4 alcoxi lineal o ramificado, más preferentemente -OCH₃, -O-(CH₂)_u-fenilo, siendo u un entero del 0 al 6, preferentemente del 0 al 4, más preferentemente del 0 al 2, -NR₂₀R₂₁, siendo R₂₀ y R₂₁ seleccionados con independencia entre sí entre -H o C1-C6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, más preferentemente entre -H o C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, y más preferentemente aun -H, -COOR₂₂, representando R₂₂ a C1-C6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, preferentemente C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, más preferentemente -CH₃, o el fenilo es sustituido con heteroarilo seleccionado entre benzoimidazolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo y siendo cada fenilo preferentemente mono-, di- o trisustituido, más preferentemente mono- o disustituido.

[0024] En otra realización preferencial de la presente invención, R3 en los compuestos según la presente invención sustituye al fenilo, siendo sustituido el fenilo en esta realización parcial- o totalmente con miembros del grupo consistente en:

-F, -Cl, -Br, -I, preferentemente -F or -Cl, -CN, -NO₂,
 C1-C6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, preferentemente C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, C2-C6 alqueno lineal o ramificado, preferentemente C2-C4 alqueno lineal o ramificado, fenilo sustituido o no sustituido, preferentemente fenilo no sustituido, C1-C6 alcoxi lineal o ramificado, preferentemente C1-C4 alcoxi lineal o ramificado,
 -O-(CH₂)_v-R, siendo v un entero del 0 al 6, preferentemente del 0 al 4 y siendo R seleccionado del grupo consistente en:
 Fenilo, -O-fenilo, C1-C4 haloalquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, heterociclilo, o -NR₂₃R₂₄, siendo R₂₃ y R₂₄ seleccionados con independencia entre sí entre -H o C1-C6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, preferentemente entre -H o C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, C1-C8 haloalquilo lineal o ramificado, preferentemente C1-C4 haloalquilo lineal o ramificado, C1-C6 tioalquilo lineal o ramificado, preferentemente C1-C4 tioalquilo lineal o ramificado,
 -(CH₂)_w-Q, siendo w seleccionado como entero del 0 al 6, preferentemente del 0 al 4 y siendo Q seleccionado entre heterociclilo, -OH, -NR₂₅R₂₆, siendo R₂₅ y R₂₆ seleccionados con independencia entre sí entre -H, C1-C6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, preferentemente -H o C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, o -(CH₂)_y-OCH₃, siendo y seleccionado como entero del 0 al 6, preferentemente del 0 al 4, o representando Q a C1-C6 alcoxi lineal o ramificado, preferentemente C1-C4 alcoxi lineal o ramificado,
 -(CH₂)_y-COR₂₇, siendo y un entero del 0 al 6, preferentemente del 0 al 4, y siendo R₂₇ seleccionado del grupo que se compone de:
 -H, C1-C6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, preferentemente C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, -OR₂₈, siendo R₂₈ seleccionado entre -H o C1-C6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, preferentemente C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, o siendo R₂₈ seleccionado de -NR₂₉R₃₀, siendo seleccionados R₂₉ y R₃₀ con independencia entre sí entre -H, C1-C6 alquilo o C3-C8 cicloalquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, preferentemente entre -H, C1-C4 alquilo o C4-C6 cicloalquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido,
 -CH=CH-COOH, -CH=CH-COOCH₃ o -NH-T-R₃₁, siendo T seleccionado entre -CO- or -SO₂ y R₃₁ representando C1-C6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, preferentemente C1-C4 alquilo lineal o ramificado, y
 siendo el fenilo mono-, di- o trisustituido, preferentemente mono- o disustituido, y siendo especialmente preferencial dentro de esta realización que el fenilo sea sustituido con los miembros del grupo consistente en:
 -F, -Cl, -CN, -C₂H₅, -CH(CH₃)₂, -CH=CH₂, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCH(CH₃)₂, -O-fenilo, -O-CH₂-fenilo, -O-(CH₂)₂-O-fenilo, -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -O-(CH₂)₃-N(CH₃)₂, -O-(CH₂)₃-NH₂, -OCF₃, -OH, -CH₂-OH, -CH₂-OCH₃, -SCH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CH₂-NH₂, -CH₂-N(CH₃)₂, -CH=CH-COOH, -CH=CH-COOCH₃, -COOH, -(CH₂)₂-COOH, -COOCH₃, -CF₃, fenilo, -C(O)-H, -C(O)-CH₃, -C(O)-NH₂, -C(O)-NHCH(CH₃)₂, -NH-CO-CH₃, -NH-SO₂-CH₃, -CH₂-N(CH₃)-(CH₂)₂-O-CH₃,



el fenilo es preferentemente sustituido con -OCH₃, -O-CH₂-fenilo, -OH, -OCH(CH₃)₂ o -NH₂.

[0025] En otra realización preferencial de la presente invención, R5 en la composición de acuerdo a la fórmula general (I) representa el fenilo sustituido o no sustituido, preferentemente fenilo no sustituido.

[0026] Es especialmente preferencial que R5 en los compuestos de acuerdo a la fórmula general (I) represente un fenilo sustituido, que el fenilo sea parcial- o totalmente sustituido con C1-C6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, preferentemente con C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, más preferentemente con -CH₃ o fenilo sea parcial- o totalmente sustituido con -O-(CH₂)_u-fenilo, siendo u un entero del 0 al 6, preferentemente del 0 al 4, más preferentemente aun del 0 al 2, y lo más preferible es que sea del 1, y siendo el fenilo preferentemente monosustituido.

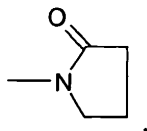
[0027] En otra realización preferencial de la presente realización, L en los compuestos según la fórmula general (I) es seleccionado del grupo que se compone de:

-NR₁₄-SO₂-,

siendo R14 seleccionado entre -H, C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, -SO₂-R15-, -R15-SO₂-, siendo R15 seleccionado entre C1-C4 alquileo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, o representando R14 a -(CH₂)_r-COOR16, siendo r un entero del 0 al 4 y siendo R16 seleccionado entre -H o C1-C4 alquilo lineal ramificado sustituido o no sustituido,

-NR17-CO-,

siendo R17 seleccionado entre -H, C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, o un grupo (CH₂)_s-, siendo s un entero del 1 al 3, preferentemente s debe ser 1, y siendo que si R6 representa a un grupo -(CH₂)_q-, en el cual q es un entero del 1 al 3, preferentemente q deba ser 2 y R17 debe representar una cadena de metileno del grupo -(CH₂)_s-, R6 y R17 deben formar juntos un sistema de anillos de 5 u 8 miembros, preferentemente R6 y R17 formarán juntos un sistema de anillos de 5 miembros

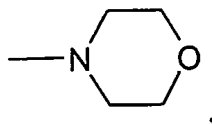


-SO₂-NR18-,

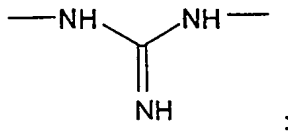
siendo R18 seleccionado entre -H o C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido,

-CO-NR19-,

siendo R19 seleccionado entre -H, C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, o un grupo -(CH₂)_t-A- en el cual t es un entero del 1 al 3 y A es seleccionado entre N u O, y siendo que R6 representa a un grupo -(CH₂)_q- en el cual q es un entero del 1 al 3, preferentemente q debe ser 2 y R19 representar a un grupo -(CH₂)_t-A-, siendo t seleccionado 2 y representando A a O, R6 y R19 pueden formar juntos un sistema de anillos de 6 miembros



-NH-CO-NH-, -SO₂- o



y dentro de esta realización es especialmente preferencial que si R5 representa el fenilo, L esté preferentemente en la posición meta o para del fenilo.

[0028] En otra realización preferencial de la presente invención, L en los compuestos según la fórmula general (I) es seleccionado del grupo consistente en:

-NR14-SO₂-,

siendo R14 seleccionado entre -H, -(CH₂)₂-CH₃-, -SO₂-R15 o -R15-SO₂-, representando R15 a C1-C4 alquileo lineal o ramificado sustituido o no sustituido o -(CH₂)₂-CH₃-, o -(CH₂)_r-COOR16, siendo r seleccionado como un entero del 0 al 2, preferentemente 1, y representando R16 a -CH₃,

-NR17-CO-, -SO₂-NR18-, -CO-NR19-,

representando R17, R18 y R19 a -H,

-NH-CO-NH- or -SO₂-, siendo que dentro de esta realización es especialmente preferencial que L sea seleccionado entre -NH-SO₂-, -NH-CO-, -CO-NH-, -SO₂-NH--NH-CO-NH- or -SO₂-.

[0029] En otra realización preferencial de la presente invención, R6 en los compuestos según la fórmula general (I) es seleccionado entre el grupo que se compone de:

-H, C1-C8 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido, C3-C8 cicloalquilo sustituido o no sustituido, ciclohexilo disustituido, ciclopentilo, C5-C12 bicicloalquilo sustituido o no sustituido, adamantilo sustituido o no sustituido, o -(CH₂)_p-Z, siendo p un entero del 0 al 4 y siendo Z seleccionado del grupo que se compone de:

arilo sustituido o no sustituido, preferentemente arilo no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -N(R7R8), representando R7 y R8 con independencia entre sí a -H, o C1-C6 alquilo lineal o ramificado, o representando Z a -(CR₉R₁₀R₁₁), siendo seleccionados R9, R10 y R11 con independencia entre sí entre el grupo consistente en: -H, C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o -N(R12R13), representando R12 y R13 con independencia entre sí

a -H o -C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, y en el cual si Z es seleccionado entre arilo sustituido o no sustituido, preferentemente arilo no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, p no puede ser seleccionado 0.

5 **[0030]** En otra realización preferencial de la presente invención, R6 en el compuesto según la fórmula general (I) es seleccionado del grupo consistente en:

10 -H, C1-C6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, C3-C8 cicloalquilo sustituido o no sustituido, C5-C12 bicicloalquilo no sustituido, preferentemente biciclo[2.2.1] heptanilo insustituido, adamantilo no sustituido o -(CH₂)_p-Z, siendo p un entero del 0 al 2 y siendo Z seleccionado del grupo que se compone de: fenilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -N(R7R8), representando R7 y R8 con independencia entre sí a -H, C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, o representando Z a -
15 (CR₉R₁₀R₁₁), siendo seleccionados R₉, R₁₀ y R₁₁ con independencia entre sí del grupo consistente en: -H, C1-C6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, arilo no sustituido o -N(R₁₂R₁₃), representando R₁₂ y R₁₃ con independencia entre sí a -H o C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido.

20 **[0031]** En otra realización preferencial según la presente invención, R6 en los compuestos según la fórmula general (I) representa a -H o C1-C6 alquilo lineal o ramificado, preferentemente -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃ or -CH₂-C(CH₃)₃, más preferentemente -H, -CH₃ or -C(CH₃)₃.

25 **[0032]** En otra realización preferencial según la presente invención, R6 en los compuestos según la fórmula general (I) representa el arilo sustituido o no sustituido, tal como fenilo o naftilo sustituido o no sustituido, siendo que si R6 representa el naftilo sustituido, el naftilo es parcial- o totalmente sustituido con -OH o C1-C4 alcoxi lineal o ramificado, preferentemente -OH y siendo el naftilo preferentemente monosustituido, o en el caso de que R6 represente el fenil sustituido, el fenilo debe ser parcial- o totalmente sustituido con los miembros del grupo que se compone de:

30 Fenilo, C1-C6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, preferentemente C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, más preferentemente -CH₃, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃, heterociclilo sustituido o no sustituido, preferentemente morfolinilo no sustituido o piperazinilo N-sustituido, siendo sustituido el piperazinilo N-sustituido con C1-C4 alquilo lineal o ramificado, preferentemente con -CH₃, o siendo sustituido el fenilo parcial- o totalmente con -OH o -N(R₃₂R₃₃), representando R₃₂ y R₃₃ con independencia entre sí a -H o a C1-C4 alquilo lineal o ramificado, preferentemente -H o -CH₃, más
35 preferentemente -H.

40 **[0033]** En otra realización preferencial según la presente invención, R6 en los compuestos según la fórmula general (I) representa el heteroarilo sustituido o no sustituido, siendo seleccionado el heteroarilo del grupo que se compone de:

45 Pirrolilo, tiofenilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotioazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piradizinilo, tetrahydroquinolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo or crom-2-onilo,
50 preferentemente R6 es seleccionado del grupo consistente en: imidazolilo, siendo preferentemente un N-átomo del imidazolilo sustituido con C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, más preferentemente con -CH₃, piridinilo, preferentemente 4-piridinilo, tetrahydroquinolinilo, quinolinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, indolilo, indazolilo or crom-2-onilo.

[0034] En otra realización preferencial según la presente invención, R6 en los compuestos según la fórmula general (I) representa heterociclilo sustituido o no sustituido, siendo seleccionado el heterociclilo del siguiente grupo que se compone de:

55 Aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, preferentemente R6 es seleccionado entre azetidínilo, pirrolidinilo, preferentemente 2-pirrolidinilo o 2-piperidinilo, 3-piperidinilo o 4-piperidinilo, preferentemente 2-piperidinilo.

60 Es especialmente preferencial dentro de la realización descrita anteriormente que R6 en los compuestos según la fórmula general (I) represente el heterociclilo parcial- o totalmente sustituido, piperidinilo preferentemente parcial- o totalmente sustituido, más preferentemente piperidinilo N-sustituido, sustituido con C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, preferentemente -CH₃, o -N-COOR₃₄, representando R₃₄ a -H o el C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido preferentemente -(CCH₃)₃.

65 **[0035]** En otra realización preferencial de la presente invención, R6 en los compuestos según la fórmula general (I) representa el C3-C8 cicloalquilo sustituido o no sustituido, preferentemente ciclopentilo o ciclohexilo sustituido o no

sustituido, siendo el ciclopentilo o el ciclohexilo parcial- o totalmente sustituido con C1-C6 alquilo sustituido o no sustituido, -OH, -NH₂ o -NH-COOR₃₅, representando R₃₅ a -H o a C1-C6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, preferentemente C1-C4 alquilo lineal o ramificado, más preferentemente -C(CH₃)₃, y siendo el ciclopentilo o el ciclohexilo preferentemente sustituidos con -NH₂, y siendo el ciclopentilo o el ciclohexilo preferentemente mono-, di- o trisustituidos, más preferentemente monosustituidos.

[0036] En otra realización preferencial de la presente invención, R₆ en los componentes según la fórmula general (I) representa a -(CH₂)_p-Z, siendo p seleccionado entre 1 ó 2 y siendo Z seleccionado entre el grupo que se compone de:

Fenilo sustituido o no sustituido, siendo que en el caso de que el fenilo sea sustituido sea sustituido por C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, preferentemente -CH₃, heterociclilo sustituido o no sustituido, preferentemente piperidinilo sustituido o no sustituido, más preferentemente 2-piperidinilo N-sustituido o no sustituido, siendo, y en el caso de que 2-piperidinilo sea N-sustituido, es sustituido con -COOR₃₆, representando R₃₆ el C1-C6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, preferentemente C1-C4 alquilo lineal o ramificado, más preferentemente -C(CH₃)₃, o representando Z a -N(R₇R₈), representando R₇ y R₈ con independencia entre sí a -H, o C1-C4 alquilo lineal o ramificado, preferentemente -H, -CH₃ o -C₂H₅, o representando R₆ a -(CH₂)_p-Z, siendo seleccionado p como entero del 0 al 2 y siendo Z seleccionado - (CR₉R₁₀R₁₁), siendo seleccionados R₉, R₁₀ y R₁₁ con independencia entre sí del grupo consistente en:

-H, C1-C5 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, preferentemente -CH₃, -CH(CH₃)₂, o -CH(CH₃)-C₂H₅, arilo sustituido o no sustituido, o -N(R₁₂R₁₃), representando R₁₂ y R₁₃ con independencia entre sí -H o C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, preferentemente -H o -CH₃.

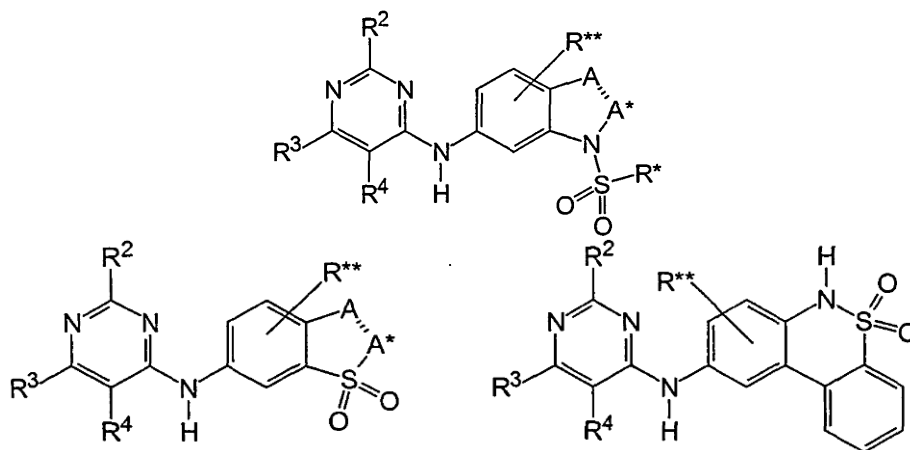
[0037] En otra realización preferencial de la presente invención, m en los componentes de acuerdo con la fórmula general (I) debe ser 1, R₁, R₂ y R₄ representan -H, R₃ representa el fenilo monosustituido, R₅ representa el fenilo monosustituido o no sustituido, L es seleccionado del grupo que se compone de:

-NH-CO-, -NH-SO₂-, -SO₂-NH-, -CO-NH- o -SO₂- y

R₆ es seleccionado del grupo consistente en:

-H, C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, fenilo monosustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, siendo el heterociclilo preferentemente seleccionado entre azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, heteroarilo sustituido o no sustituido, siendo heteroarilo seleccionado entre imidazolilo, piridinilo, tetrahydroquinolinilo, quinolinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzo [1,3]dioxolilo, indolilo, indazolilo o crom-1, indolilo, indazolilo o crom-2-onilo o R₆ representando C3-C8 cicloalquilo sustituido o no sustituido.

[0038] Los compuestos especialmente preferenciales de la fórmula general (I) son representados por la siguiente subfórmula



en la cual A-A* representa -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -N=CH-, -CH=N-, -N=N-,

R* es un arilo sustituido o no sustituido, alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, C₂-C₆ alqueno o C₂-C₆ alquino,

R** representa hidrógeno, alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido o un sustituyente seleccionado de (Sub).

R₂, R₃, y R₄ tienen el significado según definido anteriormente.

R* es preferentemente C1-C6 alquilo sustituido o no sustituido y más preferentemente metilo. R3 representa preferentemente fenilo,

5 **[0039]** En otra realización preferencial de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) son compuestos quirales. Hay que dar a entender que estos compuestos quirales según la presente invención representan un racemato, o un enantiómero de S o de R o una mezcla de isómeros respectivamente.

10 **[0040]** De la forma utilizada aquí, el término “sustituyente” o “Sub” o la posibilidad de que un residuo pueda ser sustituido además con otro grupo hace referencia a la siguiente lista de sustituyentes que pueden estar presentes con independencia entre sí entre ellos:

15 -H, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OPh, -OCH₂-Ph, -OPh₃, -SH, -SCH₃, -SC₂H₅, -SC₃H₇, -S-ciclo-C₃H₅, -SCH(CH₃)₂, -SC(CH₃)₃, -NO₂, -F, -Cl, -Br, -I, -N₃, -CN, -OCN, -NCO, -SCN, -NCS, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -CO-ciclo-C₃H₅, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COCN, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COO-ciclo-C₃H₅, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-ciclo-C₃H₅, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC-C(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CONH-ciclo-C₃H₅, -CONH[CH(CH₃)₂], -CONH[C(CH₃)₃], -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -CON(ciclo-C₃H₅)₂, -CON[CH(CH₃)₂]₂, -CON[C(CH₃)₃]₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NH-ciclo-C₃H₅, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N(ciclo-C₃H₅)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -SOCH₃, -SOC₂H₅, -SOC₃H₇, -SO-ciclo-C₃H₅, -SOCH(CH₃)₂, -SOC(CH₃)₃, -SO₂CH₃, -SO₂C₂H₅, -SO₂C₃H₇, -SO₂-ciclo-C₃H₅, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂C(CH₃)₃, -SO₃H, -SO₃CH₃, -SO₃C₂H₅, -SO₃C₃H₇, -SO₃-ciclo-C₃H₅, -SO₃CH(CH₃)₂, -SO₃C(CH₃)₃, -OCF₃, -OC₂F₅, -O-COOCH₃, -O-COOC₂H₅, -O-COOC₃H₇, -O-COO-ciclo-C₃H₅, -O-COOCH(CH₃)₂, -O-COOC(CH₃)₃, -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NHCH₃, -NH-CO-NHC₂H₅, -NH-CO-NHC₃H₇, -NHCO-NH-ciclo-C₃H₅, -NH-CO-NH[CH(CH₃)₂], -NH-CO-NH[C(CH₃)₃], -NH-CO-N(CH₃)₂, -NH-CO-N(C₂H₅)₂, -NHCO-N(C₃H₇)₂, -NH-CO-N(ciclo-C₃H₅)₂, -NH-CO-N[CH(CH₃)₂]₂, -NH-CO-N[C(CH₃)₃]₂, -NH-CS-NH₂, -NH-CSNHCH₃, -NH-CS-NHC₂H₅, -NH-CS-NHC₃H₇, -NH-CS-NH-ciclo-C₃H₅, -NH-CS-NH[CH(CH₃)₂], -NH-CS-NH[C(CH₃)₃], -NH-CS-N(CH₃)₂, -NH-CS-N(C₂H₅)₂, -NH-CS-N(C₃H₇)₂, -NH-CS-N(ciclo-C₃H₅)₂, -NH-CS-N[CH(CH₃)₂]₂, -NH-CS-N[C(CH₃)₃]₂, -NH-C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NHCH₃, -NH-C(=NH)-NHC₂H₅, -NH-C(=NH)-NHC₃H₇, -NH-C(=NH)-NH-ciclo-C₃H₅, -NH-C(=NH)-NH[CH(CH₃)₂], -NH-C(=NH)-NH[C(CH₃)₃], -NH-C(=NH)-N(CH₃)₂, -NH-C(=NH)-N(C₂H₅)₂, -NH-C(=NH)-N(C₃H₇)₂, -NH-C(=NH)-N(ciclo-C₃H₅)₂, -NH-C(=NH)-N[CH(CH₃)₂]₂, -NH-C(=NH)-N[C(CH₃)₃]₂, -O-CO-NH₂, -O-CO-NHCH₃, -O-CO-NHC₂H₅, -O-CO-NHC₃H₇, -O-CO-NH-ciclo-C₃H₅, -O-CO-NH[CH(CH₃)₂], -O-CO-NH[C(CH₃)₃], -O-CO-N(CH₃)₂, -O-CO-N(C₂H₅)₂, -O-CO-N(C₃H₇)₂, -O-CO-N(ciclo-C₃H₅)₂, -O-CON[CH(CH₃)₂]₂, -O-CON[C(CH₃)₃]₂, -O-CO-OCH₃, -O-CO-OC₂H₅, -O-CO-OC₃H₇, -O-CO-O-ciclo-C₃H₅, -O-COOCH(CH₃)₂, -O-CO-OC(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂Br, -CHBr₂, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CHCl₂, -CH₂-CCl₃, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CHBr₂, -CH₂-CBr₃, -CH₂-CH₂I, -CH₂-CHI₂, -CH₂-CI₃, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -ciclo-C₃H₅, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -Ph, -CH₂-Ph, -CPh₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)₂, -C=CH, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH.

[0041] En otra realización de la presente descripción, el compuesto según la fórmula general (I) es seleccionado del grupo de componentes representado en la Tabla 2.

45 **[0042]** En otro aspecto de la presente invención, los compuestos novedosos según la fórmula general (I) son usados como agente farmacéutico activo. Diabetes, inflamación, rechazo al trasplante, disfunción eréctil, enfermedades neurodegenerativas e ictus cerebral.

Enfermedades infecciosas incluyendo infecciones oportunistas

50 **[0043]** En otro aspecto de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I) son para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades infecciosas, incluyendo enfermedades e infecciones oportunistas. El término enfermedades infecciosas incluye infecciones causadas por virus, bacterias, priones, hongos y/o parásitos. Especialmente indicada para el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por virus. En una realización preferencial de este aspecto, las enfermedades virales infecciosas, incluido las enfermedades oportunistas, son causadas por retrovirus, retrovirus endógenos humanos (HERVs), hepadnavirus, herpesvirus, flaviviridae, y/o adenovirus. Preferentemente, los virus son seleccionados por lentivirus u oncoretrovirus siendo el lentivirus preferentemente seleccionado del grupo que se compone de: VIH-1, VIH-2, virus de la inmunodeficiencia felina (VIF), virus de la inmunodeficiencia bovina (VIB), virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS), quimeras de VIH y VIS (VIHS), virus de la artritis encefalitis caprina (VAEC), virus maedi/visna (VMV) o virus de la anemia infecciosa equina (VAIE), preferentemente VIH-1 y VIH-2, y el oncoretrovirus es preferentemente seleccionado de entre HTLV-I, HTLV-II o el virus de la leucemia bovina (VLB), preferentemente HTLV-I y HTLV-II.

65 **[0044]** El hepadnavirus es preferentemente seleccionado del VHB, virus de la hepatitis de la ardilla (GSHV) o virus de la hepatitis de la marmota (WHV), preferentemente VHB, el herpesvirus es seleccionado del grupo que se

compone de: Virus del herpes simple de tipo I (VHS I), virus del herpes simple de tipo II (VHS II), virus de Epstein-Barr (VEB), virus de la varicela zóster (VVZ), citomegalovirus humano (CMVH) o herpesvirus humano 8 (VHH-8), preferentemente CMVH, y los flaviviridae son seleccionados entre VHC, virus del Nilo occidental o fiebre amarilla.

5 **[0045]** Se debe dar a entender que todos los virus mencionados anteriormente también incluyen las cepas de virus resistentes a los fármacos.

10 **[0046]** Ejemplos de enfermedades infecciosas son el SIDA, la enfermedad hidatídica alveolar (AHD, equinocosis), amebiasis (infección entamoeba histolytica), infección por angiostrongylus, anisakiasis, ántrax, babesiosis (infección por babesia), infección por balantidium (balantidiasis), infección por baylisascaris (lombriz del mapache), bilharzia (esquistosomiasis), infección por blastocystis hominis (blastomycosis), boreliosis, botulismo, diarrea "Brainerd", brucelosis, EEB (encefalopatía espongiiforme bovina), candidiasis, capillariasis (infección por capillaria), SFC (síndrome de fatiga crónica), enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana), varicela (virus de varicela zóster), infección por chlamydia pneumoniae, cólera, síndrome de fatiga crónica, ECJ (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), clonorquiasis (infección por clonorchis), CLM (larva migrans cutánea, infección por anquilostomas), coccidioidomycosis, conjuntivitis, coxsackievirus A16 (enfermedad de manos, pies y boca), criptococosis, infección por criptosporidium (criptosporidiosis), mosquito culex (vector del virus del Nilo occidental), larva migrans cutánea (CLM), ciclosporiasis (infección por ciclospora), cisticercosis (neurocisticercosis), infección por citomegalovirus, dengue / fiebre dengue, infección por dipylidium (tenia del perro y del gato), fiebre hemorrágica del ébola, equinocosis (enfermedad hidatídica alveolar), encefalitis, infección por entamoeba coli, infección por entamoeba dispar, infección por entamoeba hartmanni, infección por entamoeba histolytica (amebiasis), infección por entamoeba polecki, enterobiasis (infección por oxiuros), infección por enterovirus (no-polio), infección por virus de Epstein-Barr, infección por escherichia coli, infección alimentaria, enfermedad de los pies y de la boca, dermatitis fúngica, gastroenteritis, enfermedad grupo A por estreptococo, enfermedad grupo B estreptococo, enfermedad de Hansen (lepra), síndrome pulmonar por hantavirus, infestación por piojos (pediculosis) infección por helicobacter pylori, enfermedad hematológica, infección por el virus de Hendra, hepatitis (VHC, VHB), herpes zóster (culebrilla), infección por VIH, infección por virus parainfluenza humano, influenza, isosporiasis (infección por isospora), fiebre de lassa, leishmaniasis, kala-azar (kala azar, infección por leishmania), lepra, piojos (piojos del cuerpo, piojos de la cabeza, piojos del pubis), enfermedad de Lyme, malaria, fiebre hemorrágica de Marburgo, sarampión, meningitis, enfermedades transmitidas por mosquitos, infección por complejo mycobacterium avium (MAC), infección por naegleria, infecciones nosocomiales, infección intestinal no patógena por amebas, oncocerciasis (ceguera de los ríos), opistorquiasis (infección por opisthorchis), infección por parvovirus, plaga, peste, PCP (pneumonía pneumocystis carinii), polio, fiebre Q, rabia, infección por virus sincitial respiratorio (VSR), fiebre reumática, fiebre del Valle del Rift, ceguera de los ríos (oncocerciasis), infección por rotavirus, infección por ascaris, salmonelosis, salmonela enteritidis, sarna, shigelosis, culebrillas, enfermedad del sueño, viruela, infección por estreptococo, infección por dipylidium (infección por tenia), tetano, síndrome de shock tóxico, tuberculosis, úlceras (enfermedad ulcerosa péptica), fiebre del valle, infección por vibrio parahaemolyticus, infección por vibrio vulnificus, fiebre hemorrágica viral, verrugas, enfermedades infecciosas transmitidas por agua, infección por virus del Nilo occidental (encefalitis del Nilo occidental), tos ferina, fiebre amarilla.

40 **Infecciones bacterianas**

45 **[0047]** Como descrito anteriormente, los compuestos según la fórmula general (I) también son útiles para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y / o el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por bacterias, incluyendo enfermedades oportunistas e infecciones oportunistas, siendo seleccionadas las enfermedades infecciosas causadas por bacterias, incluyendo las enfermedades oportunistas, seleccionadas entre tuberculosis, lepra o meningitis causada por mycobacterium. Una ventaja de los compuestos inventivos revelados aquí es su uso contra cepas de bacterias resistentes a los fármacos.

50 **Enfermedades priónicas**

55 **[0048]** Otro aspecto de la presente invención está dirigido al uso de al menos un compuesto de la fórmula general (I) y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades crónicas.

60 **[0049]** Los priones son agentes infecciosos que no tienen un genoma basado en ácido nucleico. Al parecer que una única proteína actúa como agente infeccioso. Un prión ha sido definido como "pequeña partícula proteica, infecciosa, que resiste a la inactivación por procedimientos que modifican los ácidos nucleicos". El descubrimiento de que las proteínas solas pueden transmitir una enfermedad infecciosa ha supuesto una considerable sorpresa a la comunidad científica. Las enfermedades crónicas son a menudo llamadas "encefalopatías espongiiformes transmisibles" por la apariencia post-mortem del cerebro con grandes vacuolas en el córtex y el cerebelo. Es probable que la mayoría de las especies de los mamíferos desarrolle estas enfermedades. Las enfermedades priónicas son un grupo de trastornos neurodegenerativos en los humanos y en animales, y las enfermedades crónicas pueden manifestarse en forma de trastornos esporádicos, genéticos o infecciosos. Ejemplos de las enfermedades priónicas adquiridas por infección exógena son la encefalitis espongiiforme bovina (EEB) en el ganado y la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) causadas por EEB, así como la

tembladera de animales. Los ejemplos de las enfermedades crónicas en el ser humano incluyen kuru, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (eECJ), ECJ familiar (fECJ), ECJ iatrogénica (iECJ), enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), insomnio familiar fatal (IFF), y especialmente la nueva variante CJD (nvECJ o vECJ).

[0050] El nombre "prion" es utilizado para describir los agentes causantes que son la base de las encefalopatías espongiformes transmisibles. Un prion es sugerido como una novedosa partícula infecciosa que difiere de virus y viroides. Está compuesta solamente por una única proteína que resiste más procedimientos de inactivación como el calor, la radiación y las proteasas. Esta última característica ha hecho que se denomine isoforma resistente a proteasa de la proteína priónica. La isoforma resistente a proteasa ha sido propuesta para catalizar lentamente la conversión de la proteína priónica normal a la forma anormal.

[0051] El término "isoforma" en el contexto de los priones significa dos proteínas con exactamente la misma secuencia de aminoácidos pero que conforman moléculas de estructuras terciarias radicalmente distintas.

La isoforma celular normal de la proteína crónica (PrP^c) tiene un alto contenido en α -hélices, un bajo contenido en hojas β , y es mucho más resistente a la digestión de proteasa.

[0052] Con el uso que se le da aquí, el término "enfermedades priónicas" hace referencia a encefalopatías espongiformes transmisibles. Ejemplos de las enfermedades crónicas incluyen tembladera (ovejas, cabras), encefalopatía transmisible de Mink (ETM), CWD (caquexia crónica; ciervo mulo, ciervo, alce), EEB (encefalopatía espongiforme bovina; vacas, ganado), ECJ (enfermedad de Creutzfeld-Jacob), vECJ, GSS (síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker), IFF (insomnio familiar fatal), kuru y síndrome de Alpers. Se prefieren EEB, vECJ y ECJ.

Enfermedades inmunes

[0053] Otro aspecto de la presente invención va dirigido al uso de al menos uno de los compuestos de la fórmula general (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inmunológicas, neuroinmunológicas y autoinmunológicas.

[0054] Enfermedades inmunes son, por ejemplo, asma y diabetes, enfermedades reumáticas y autoinmunes, SIDA, rechazo de órganos y tejidos transplantados (consulte abajo), rinitis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, osteoporosis, colitis ulcerosa, sinusitis, lupus eritematoso, infecciones recurrentes, dermatitis atópica /eczema y alergias ocupacionales, alergias alimentarias, alergias a medicamentos, reacciones anafilácticas severas, anafilaxia y otras manifestaciones de enfermedades alérgicas, así como problemas poco comunes como inmunodeficiencias primarias, incluyendo estados de deficiencia de anticuerpos, inmunodeficiencias celulares (p.ej., inmunodeficiencia combinada severa, síndrome de DiGeorge, síndrome de hiper-IgE, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia), cánceres autoinmunes, y defectos de las células blancas.

[0055] En las enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM), diabetes mellitus autoinmune o de tipo 1, glomerulonefritis autoinmune, escleroderma, anemia perniciosa, alopecia, pénfigo, pénfigo vulgar, miastenia grave pernicioso, anemia, alopecia, pemphigus, pemphigus vulgaris, miastenia gravis, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedades tiroideas autoinmunes y enfermedad de Hashimoto, dermatomiositis, síndrome de goodpasture, miastenia grave pseudoparalítica, oftalmía simpática, uveitis facogénica, hepatitis crónica aguda, cirrosis biliar primaria, anemia autoinmune hemolítica, enfermedad de Werlof, células específicas atacan de forma no controlable los tejidos propios y órganos del cuerpo (autoinmunidad), produciendo reacciones inflamatorias y otros síntomas y enfermedades serios.

[0056] La tiroiditis de Hashimoto es una de las enfermedades autoinmunes más comunes. "Enfermedad autoinmune" se refiere a una categoría de más de 80 dolencias crónicas, todas muy diferentes en su naturaleza, que pueden afectar cualquier cosa desde las glándulas endocrinas (como las tiroides) hasta los órganos como los riñones, o también el sistema digestivo.

[0057] Existen muchas enfermedades autoinmunes distintas y cada una de ellas puede afectar el cuerpo de forma diferente. Por ejemplo, la reacción autoinmune en la esclerosis múltiple es dirigida hacia el cerebro, y en la enfermedad de Crohn hacia el intestino. En otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (lupus) los tejidos y órganos afectados pueden variar en los individuos con la misma enfermedad. Una persona con lupus puede tener la piel y las articulaciones afectadas, mientras otra puede tener afectados la piel, los riñones y el pulmón. A la larga, los daños en ciertos tejidos del sistema inmune pueden ser permanentes, como en el caso de la destrucción de las células productoras de insulina en el páncreas en la diabetes mellita de tipo 1.

Trastornos bipolares y clínicos

[0058] Otro aspecto de la presente invención está dirigido al uso de al menos un compuesto de la fórmula general (I) y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para la prevención y/o el tratamiento de trastornos bipolares y clínicos.

- 5 **[0059]** El término "trastornos bipolares y clínicos" se refiere a trastornos de adaptación, trastornos de ansiedad, delirio, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos, trastornos normalmente diagnosticados por primera vez en la primera infancia, infancia o adolescencia, trastornos disociativos, trastornos alimenticios, trastornos facticios, trastornos del control de impulsos, trastornos mentales debidos a una condición general médica, trastornos del humor, otras condiciones que pueden ser un foco de atención clínica, trastornos de personalidad, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastornos sexuales y de identidad de género, trastornos del sueño, trastornos somatoformes, trastornos relacionados con sustancias, trastorno de ansiedad generalizada, trastornos de pánico, fobias, agorafobias, trastornos obsesivos-compulsivos, estrés, trastornos de estrés agudo, neurosis de ansiedad, nerviosismo, fobias, trastornos de estrés postraumático, trastornos de estrés postraumático (TEPT), abuso, TDAH, trastornos obsesivos-compulsivos (TOC), psicosis maniaco-depresiva, fobias específicas, fobias sociales, trastornos de adaptación con rasgos de ansiedad.
- 10
- 15 **[0060]** Ejemplos de los trastornos de ansiedad son: trastornos de estrés agudo, agorafobia sin historial de trastornos de pánico, trastornos de ansiedad debidos a condiciones médicas generales, trastornos de ansiedad generalizados, trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos de pánico con agorafobia, trastornos de pánico sin agorafobia, trastornos de estrés postraumático, fobias específicas, fobia social, trastorno de ansiedad inducido por sustancias.
- 20 **[0061]** Ejemplos de delirio, demencia, amnesia y otros trastornos cognitivos son: delirio debido a una condición médica general, delirio por intoxicación de sustancias, delirio por síndrome de abstinencia de sustancias, delirio debido a etiologías múltiples, Alzheimer, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, trauma craneal, enfermedad de Huntington, enfermedad de VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, demencia vascular inducida por sustancias debida a otras condiciones médicas generales, demencia debida a múltiples etiologías, trastorno de amnesia debido a una condición general médica, trastorno de amnesia persistente inducido por sustancias.
- 25 **[0062]** Ejemplos de trastornos normalmente diagnosticados por primera vez en la primera infancia, infancia o adolescencia son: retraso mental, trastornos de aprendizaje, trastorno de las matemáticas, trastorno de la lectura, trastorno de la expresión escrita, trastorno de aprendizaje, trastorno de la motricidad, trastorno del desarrollo de la coordinación, trastornos de la comunicación, trastorno del lenguaje expresivo, trastorno fonológico, trastorno del lenguaje receptivo-expresivo, tartamudeo, trastornos pervasivos de desarrollo, trastorno de Asperger, trastorno de autismo, trastorno desintegrativo infantil, trastorno de Rett, trastorno pervasivo de desarrollo, trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH), trastorno de conducta, trastorno de oposición desafiante, trastorno alimenticio en la infancia o primera infancia, pica, trastorno de mericismo, trastornos de tic, trastorno motor o vocal crónico, trastorno de Tourette, trastorno de eliminación, encopresis, enuresis, mutismo selectivo, trastorno de ansiedad por separación, trastorno reactivo del apego en la infancia o primera infancia, trastorno de movimiento estereotipado.
- 30 **[0063]** Ejemplos de trastornos disociativos son: amnesia disociativa, trastorno de despersonalización, trastornos de fuga disociativa y de identidad disociativa.
- 35 **[0064]** Ejemplos de trastornos alimenticios son anorexia nerviosa y bulimia nerviosa.
- 40 **[0065]** Ejemplos de trastornos del humor son: episodio de humor, episodio de depresión mayor, episodio maníaco, episodio mixto, trastornos depresivos, trastornos distímicos, trastorno de depresión mayor, episodio único, trastornos bipolares recurrentes, trastornos bipolares I, trastornos bipolares II, trastorno ciclotímico, trastorno del humor debido a una condición médica general, trastorno de humor inducido por sustancias.
- 45 **[0066]** Ejemplos de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos son: trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delusional, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una condición médica general, delusiones, alucinaciones, trastorno psicótico inducido por sustancias.
- 50 **[0067]** Ejemplos de trastornos sexuales y de identidad de género son: trastorno de la excitación sexual femenina, trastornos orgásmicos, eyaculación precoz, trastornos de dolor sexual, dispareunia, vaginismo, disfunción sexual debida a una condición médica general, dispareunia femenina, trastorno del deseo sexual hipoactivo femenino, trastorno eréctil masculino, trastorno del deseo sexual hipoactivo masculino, dispareunia masculina, otras disfunciones sexuales femeninas, otras disfunciones sexuales masculinas, disfunciones sexuales inducidas por sustancias, disfunción sexual, parafilias, exhibicionismo, fetichismo, frotismo, pedofilia, masoquismo, sadismo, fetichismo travestista, voyeurismo, parafilia, trastorno de la identidad de género.
- 55 **[0068]** Ejemplos de trastornos del sueño son: disomnias, trastorno del sueño relacionados con la respiración, trastorno del sueño relacionados con el ritmo cardíaco, hipersomnio, hipersomnio asociado a otro trastorno mental, insomnio, insomnio relacionado con otros trastornos mentales, narcolepsia, disomnio, parasomnio, trastorno por pesadillas, trastorno de terror nocturno, trastorno de sonambulismo, parasomnio.
- 60 **[0069]** Ejemplos de trastornos somatoformes son: trastorno dismórfico corporal, hipocondría, trastorno de dolor, trastorno de somatización, trastorno somatoforme no diferenciado.
- 65

[0070] Ejemplos de trastornos relacionados con sustancias son: trastornos relacionados con el alcohol, trastornos relacionados con anfetaminas, trastornos relacionados con cafeína, trastornos relacionados con cannabis, trastornos relacionados con cocaína, trastornos relacionados con alucinógenos, trastornos relacionados con inhalación, trastornos relacionados con nicotina, trastornos relacionados con opioides, trastorno psicótico, trastorno psicótico, trastorno relacionado con la fenciclidina, abuso, trastorno amnésico persistente, trastorno de ansiedad, demencia persistente, dependencia, intoxicación, delirio por intoxicación, trastorno del humor, trastorno psicótico, síndrome de abstinencia, delirio por síndrome de abstinencia, disfunción sexual, trastorno del sueño.

Enfermedades cardiovasculares

[0071] Los compuestos de la invención también son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como enfermedades cardíacas congénitas, aneurisma, angina estable, angina no estable, angina pectoris, edema angioneurótico, estenosis de la válvula aórtica, aneurisma aórtico, arritmia, displasia arritmogénica del ventrículo derecho, arterioesclerosis, malformaciones arteriovenosas, fibrilación atrial, síndrome de Behcet, bradicardia, taponamiento cardíaco, cardiomegalia, cardiomiopatía congestiva, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía restrictiva, prevención de enfermedades cardiovasculares, estenosis carotídea, hemorragia cerebral, síndrome de Churg-Strauss, diabetes, anomalía de Ebstein, complejo de Eisenmenger, colesterol, embolismo, endocarditis bacteriana, displasia fibromuscular, defectos cardíacos congénitos, enfermedades cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades de la válvula cardíaca, ataque cardíaco, hematoma epidural, hematoma subdural, enfermedad de Hippel-Lindau, hiperemia, hipertensión, hipertensión pulmonar, crecimiento hipertrófico, hipertrofia del ventrículo izquierdo, hipertrofia del ventrículo derecho, síndrome de hipoplasia del corazón derecho, hipotensión, claudicación intermitente, enfermedad isquémica cardíaca, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, síndrome medular lateral, lateral prolapso de la válvula mitral síndrome del QT largo, enfermedades de moyamoya disease, síndrome de los nódulos linfáticos mucocutáneo, infarto miocárdico, isquemia miocárdica, miocarditis, pericarditis, enfermedades vasculares periféricas, flebitis, poliartritis nodosa, atresia pulmonar, enfermedad de Raynaud, restenosis, síndrome de Sneddon, estenosis, síndrome de la vena cava superior, síndrome X, taquicardia, artritis de Takayasu, telangiectasia hemorrágica hereditaria, telangiectasis, artritis temporal, tetralogía de Fallot, tromboangeitis obliterante, trombosis, tromboembolismo, atresia tricúspídea, venas varicosas, enfermedades vasculares, vasculitis, vasoespasmos, fibrilación ventricular, síndrome de Williams, enfermedad vascular periférica, venas varicosas y úlceras en las piernas, trombosis venosa profunda, síndrome de Wolff-Parkinson-White.

[0072] Preferentemente enfermedades congénitas en adultos, aneurismas, angina, angina pectoris, arritmias, prevención de enfermedades cardiovasculares, cardiomiopatías, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, crecimiento hipertrófico, restenosis, estenosis, trombosis y arterioesclerosis.

Enfermedades proliferativas

[0073] En otra realización, la enfermedad celular proliferativa es cáncer, que preferentemente se selecciona entre el grupo que se compone de:

[0074] Los trastornos proliferativos y los cánceres son preferentemente seleccionados entre el grupo que se compone de adenocarcinoma, melanoma coroidal, leucemia aguda, neurinoma acústico, carcinoma ampolcarcinoma anal, astrocitoma, carcinoma celular basal, cáncer de páncreas, tumor desmoide, cáncer de vejiga, carcinoma bronquial, cáncer de mama, linfoma de Burkitt, cáncer de endometrio, ependimoma, tipos de cáncer epitelial, tumores de Ewing, tumores gastrointestinales, cáncer gástrico, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de útero, cáncer cervical, glioblastomas cervicales, tumores ginecológicos, tumores en orejas, nariz y garganta, neoplasias hematológicas, leucemia de las células pilosas, cáncer uretral, cáncer de piel, cáncer de escroto, tumores cerebrales (gliomas), metástasis cerebrales, cáncer testicular, tumor hipofisario, carcinoides, sarcoma de Kaposi, cáncer de laringe, tumor de células germinales, cáncer de huesos, carcinoma colorrectal, tumores en cabeza y cuello (tumores en la oreja, nariz y garganta), carcinoma de colon, craneofaringiomas, cáncer oral (cáncer en la boca o en los labios), cáncer del sistema nervioso central, cáncer hepático, metástasis hepáticas, leucemia, tumor en los párpados, cáncer de pulmón, cáncer de los nódulos linfáticos (Hodgkin's/Non-Hodgkin's), linfomas, cáncer estomacal, melanoma maligno, tumores en el tracto gastrointestinal, carcinoma mamario, cáncer rectal, meduloblastomas, melanoma, meningiomas, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, cáncer nasal, neurinoma, neuroblastoma, cáncer renal, carcinoma celular renal, linfomas no Hodgkin, oligodendroglioma, carcinoma esofágico, carcinomas osteolíticos y carcinoma osteoplástico, osteosarcomas, carcinoma ovarial, carcinoma pancreático, cáncer penil, plasmocitoma, cáncer de próstata, cáncer faríngeo, carcinoma rectal, retinoblastoma, cáncer vaginal, carcinoma tiroideo, enfermedad de Schneeberger, cáncer de esófago, spinaliomas, linfoma de células T (micosis fungoides), tinoma, carcinoma falopiano, tumores oculares, cáncer uretral, tumores urológicos, carcinoma urotelial, cáncer de vulva, presencia de verrugas, tumores del tejido blando, sarcoma del tejido blando, tumor de Wilm, carcinoma cervical y cáncer de lengua.

[0075] Preferentemente los siguientes tipos de cáncer: vejiga, mamario, sistema nervioso central, colon, gástrico, pulmón, riñón, melanoma, cabeza y cuello, ovarios, cérvix, glioblastoma, páncreas, próstata, estomacal, de escroto, leucemia, linfoma de Hodgkin, cáncer hepático y renal.

Diabetes

[0076] En otra realización preferencial, dicha diabetes es seleccionada entre diabetes de tipo I o diabetes tipo II.

5 Inflamación

[0077] En otra realización preferencial, dicha inflamación es mediada preferiblemente por las citoquinas TNF- α , IL-1 β , GM-CSF, IL-6 y/o IL-8.

10 [0078] Como descrito anteriormente, los compuestos según la fórmula general (I) son agentes activos farmacéuticamente para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Por consiguiente, estos compuestos son usados para la elaboración de una fórmula farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de inflamaciones y enfermedades inflamatorias en mamíferos, incluidos los humanos.

15 [0079] Las enfermedades inflamatorias pueden emanar de condiciones inflamatorias infecciosas y no infecciosas que pueden resultar de una infección causados por un organismo invasor o por causas irritativas, traumáticas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes o idiopáticas tal y como se muestra en la siguiente lista.

I. Infecciones agudas

20 A. Viral B. Bacterial

II. Causas no infecciosas

III. Enfermedades crónicas (granulomatosas)

25 A. Bacterial B. Espirocetal
C. Micótico (Fungal) D. Idiopático

IV. Trastornos alérgicos, inmunes e idiopáticos

30 A. Reacciones hipersensitivas
B. Trastornos inmunes e idiopáticos

V. Otras condiciones inflamatorias

35 A. Infecciones parasitarias
B. Causas por inhalación: - lesiones por efectos térmicos
- alergia a la polución e inhalación
- carcinógenos
C. Lesiones por radiación: - Radionecrosis

40 [0080] Por consiguiente, los compuestos revelados aquí pueden ser usados para la prevención y/o el tratamiento de inflamaciones causadas por organismos invasores como virus, bacterias, priones y parásitos, así como también para la prevención y/o el tratamiento de inflamaciones causadas por motivos irritativos, traumáticos, metabólicos, alérgicos, autoinmunes o idiopáticas.

45 [0081] Consecuentemente, los compuestos revelados son útiles para la prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias que son iniciadas o causadas por virus, parásitos y bacterias que están conectadas o involucradas con inflamaciones.

50 [0082] Las siguientes bacterias son conocidas por causar enfermedades inflamatorias: micoplasma pulmonis (causa p.ej. enfermedades pulmonar crónica (CLD), enfermedad respiratoria murina crónica) ureaplasma urealítico (causa neumonía en recién nacidos), micoplasma p y chlamydia pneumoniae (causa asma crónico), C.Pneumoniae (causa arterioesclerosis, de faringitis a neumonía con empiema, enfermedad cardíaca coronaria en humanos), heliobacter pilori (enfermedad cardíaca coronaria en humanos, úlceras estomacales).

55 [0083] Los siguientes virus son conocidos por causar enfermedades inflamatorias: herpesvirus, especialmente citomegalovirus (causa enfermedad cardíaca coronaria en humanos).

60 [0084] Los compuestos revelados aquí son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias causadas y/o inducidas y/o iniciadas y/o agravadas por las bacterias o los virus arriba mencionados.

65 [0085] Además, los compuestos de la fórmula (I) son de utilidad para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central (SNC), enfermedades reumáticas inflamatorias, enfermedades inflamatorias de los vasos sanguíneos, enfermedades inflamatorias del oído medio, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedades inflamatorias de la piel, enfermedad inflamatoria uveitis, enfermedades inflamatorias de la laringe.

- 5 **[0086]** Ejemplos de enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central (SNC) son trastornos causados por algas, prototecosis, trastornos bacterianos, formación de abscesos, meningitis bacteriana, trastornos idiopáticos inflamatorios, meningoencefalitis eosinofílica, polioencefalomielitis felina, meningoencefalomielitis granulomatosa, meningitis, meningitisartritis responsiva a esteroides, diversas meningitis /meningoencefalitis, meningoencefalitis en galgos, encefalitis necrotizante, encefalitis en carlinos, meningoencefalomielitis piogranulomatosa, cerebelitis idiopática, enfermedades micóticas del SNC, encefalomielitis parásita, enfermedades inducidas por proteínas priónicas, encefalopatías espongiiformes felinas, encefalitisencefalomielitis protozoaria, toxoplasmosis, neosporosis, sarcocistosis, encefalitiozoonosis, tripanosomiasis, acantamebiasis, babesiosis, leishmaniasis, trastornos rickettsianos, toxoplasmosis, neosporosis, sarcocistosis, encefalitozoonosis, tripanosomiasis, acanthamebiasis, babesiosis, leishmaniasis, enfermedad de Rickett, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, ehrlichiosis canina, salmonela, trastornos virales, enfermedad de Aujeszky, enfermedad de Borna, encefalomielitis causada por virus herpes canino, encefalomielitis causada por moquillo canino, encefalomielitis causada por moquillo canino en animales inmaduros, encefalomielitis causada por moquillo canino multifocal en animales maduros, encefalitis, por moquillo canino, encefalomielitis crónica recidivante, encefalitis post vacunal causada por moquillo canino, virus de inmunodeficiencia, peritonitis infecciosa felina, virus de leucemia felina, hepatitis infecciosa canina, virus La Crosse, virus de la encefalitis, parvovirus de la encefalitis, rabias, rabias post vacunales, encefalitis en perros transmitidas por garrapatas.
- 10
- 15
- 20 **[0087]** Ejemplos de enfermedades reumáticas inflamatorias son artritis reumatoide, escleroderma, lupus, polimiositis, dermatomiositis, artritis psoriasica, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, artritis reumatoide juvenil, bursitis, tendinitis (tendonitis) y fibromiositis.
- 25 **[0088]** Ejemplos de enfermedades inflamatorias de los vasos sanguíneos son vasculitis, autoanticuerpos en vasculitis, poliangeitis microscópica, artritis de células gigantes, artritis de Takayasu, vasculitis del sistema nervioso central, tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger), vasculitis secundaria en infecciones bacterianas, fúngicas y parasitarias, vasculitis artritis reumatoide, vasculitis en lupus eritematoso sistémico, vasculitis en las miopatías idiopáticas inflamatorias, policondritis recidivante, vasculitis sistémica en sarcoidosis, vasculitis y malignidad, y vasculitis inducida por fármacos.
- 30
- [0089]** Ejemplos de enfermedades inflamatorias del oído medio son otitis media supurante aguda, miringitis bullosa, miringitis granular y otitis media supurante crónica que puede manifestarse como enfermedad mucosa, colesteatoma, o de ambas maneras.
- 35 **[0090]** Ejemplos de enfermedades inflamatorias del intestino son colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn.
- [0091]** Ejemplos de enfermedades inflamatorias de la piel son dermatosis inflamatorias agudas, urticaria, dermatitis espongiforme, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritante, dermatitis atópica, eritema multiforme (EM menor), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ, EM mayor), necrosis epidérmica tóxica, (NET), dermatosis inflamatoria crónica, psoriasis, liquen plano, lupus eritematoso discoide y acné vulgar.
- 40
- [0092]** Uveitis son inflamaciones localizadas en y/o sobre el ojo y pueden ser asociadas con inflamaciones en cualquier otra parte del cuerpo. En la mayoría de los casos, los pacientes que tienen uveitis como parte de una enfermedad en cualquier otra parte del cuerpo son conscientes de esta dolencia. La mayoría de los pacientes con uveitis no presentan ninguna dolencia sistémica asociada aparente. Las causas de la uveitis pueden ser causas infecciosas, síndromes mascarada, enfermedades sospechosas de ser autoinmunes, y/o síndromes limitados principalmente al ojo.
- 45
- [0093]** Los siguientes virus son asociados con inflamaciones: virus-1 de inmunodeficiencia humana, herpes simple, virus herpes zóster y citomegalovirus.
- 50
- [0094]** Inflamaciones causadas, inducidas, iniciadas o agravadas por bacterias o espiroquetas son tuberculosis, lepra, propionibacterium, sífilis, enfermedad de Whipple, leptospirosis, brucelosis y enfermedad de Lyme.
- 55 **[0095]** Inflamaciones causadas, inducidas, iniciadas o agravadas por parásitos (protozoarios o helmintos) son toxoplasmosis, acanthameba, toxocariasis, la cisticercosis, la oncocercosis.
- [0096]** Ejemplos de enfermedades inflamatorias causadas, inducidas, iniciadas y/o agravadas por hongos son histoplasmosis, coccidioidomicosis, candidiasis, aspergilosis, esporotricosis, blastomicosis y criptococosis.
- 60
- [0097]** Síndromes mascarada son, por ejemplo, leucemia, linfoma, retinitis pigmentosa y retinoblastoma.
- [0098]** Las enfermedades sospechosas de ser autoinmunes pueden ser seleccionadas del grupo que se compone de espondilitis anquilosante, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, reacción hipersensible reacción hipersensible a los fármacos, nefritis intersticial, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Kawasaki, esclerosis
- 65

múltiple, artritis psoriasica, síndrome de Reiter, policondritis recidivante, sarcoidosis, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, vasculitis, vitíligo, Síndrome de Vogt Koyanagi Harada.

5 **[0099]** Síndromes limitados primariamente al ojo son, p.ej., epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, necrosis retinal aguda, coriorretinopatía en perdigonada (birdshot), ciclitis heterocrómica de Fuch, crisis glaucomatociclítica, uveitis inducida por la lente, coroiditis multifocal, pars planitis, coroiditis serpigínea, oftalmia simpática y trauma.

10 **[0100]** Ejemplos de enfermedades inflamatorias de la laringe son la enfermedad de reflujo gastroesofágico (laringofaríngeo), laringitis pediátrica, infecciones laríngeas agudas en adultos, enfermedades crónicas (granulomatosas), trastornos alérgicos, inmunes e idiopáticos y diversas condiciones inflamatorias.

15 **[0101]** La laringitis pediátrica se conoce como infección aguda (viral o bacteriana), como la laringotraqueitis (crup), supraglotitis (epiglotitis), difteria, y las causas no infecciosas son por ejemplo crup espasmódico y laringitis traumática.

[0102] Infecciones laríngeas agudas en adultos son, por ejemplo, laringitis viral, infección común de las vías respiratorias altas, laringotraqueitis, herpes simple, laringitis bacteriana, supraglotitis, absceso laríngeo y gonorrea.

20 **[0103]** Las enfermedades crónicas (granulomatosas) pueden ser seleccionadas del grupo que se compone de las enfermedades bacterianas, tuberculosis, lepra, escleroma, actinomicosis, tularemia, muermo, enfermedades espiroquetales (sífilis), enfermedades micóticas (fúngicas), candidiasis, blastomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, aspergilosis, enfermedades idiopáticas, sarcoidosis y granulomatosis de Wagner.

25 **[0104]** Trastornos alérgicos, inmunes e idiopáticos son, por ejemplo, reacciones hipersensibles, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, trastornos inmunes e idiopáticos, infecciones de los huéspedes inmunocomprometidos, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, pengifoide cicatricial, policondritis recidiva, síndrome de Sjogren y amiloidosis.

30 **[0105]** Condiciones inflamatorias diversas son, por ejemplo, infecciones parasitarias, triquinosis, leishmaniasis, laringitis por inhalación, dolencia aguda por efectos térmicos, alergia a polución e inhalación, carcinógenos, dolencias por radiación, laringitis por radiación, radionecrosis, abuso vocal, hemorragia de las cuerdas vocales, disfonía de la tensión muscular, y úlcera de contacto y granuloma.

35 **Rechazo al trasplante**

[0106] Un rechazo al trasplante se produce cuando el sistema inmune del receptor del trasplante ataca el órgano o tejido trasplantado. No hay dos personas (excepto gemelos idénticos) tienen antígenos de tejido idéntico. Por eso, en ausencia de fármacos inmunodepresivos, los órganos y tejidos trasplantados siempre causarán una respuesta inmune en contra del tejido extraño (rechazo) que puede resultar en la destrucción del trasplante. A pesar de que la tipificación del tejido asegure que el órgano o tejido es lo más similar posible a los tejidos del receptor, ninguna coincidencia es perfecta al no ser que el donante sea un gemelo idéntico, y la posibilidad del rechazo al trasplante permanece.

45 **[0107]** Los compuestos inventivos de la fórmula general (I) son usados como fármacos inmunodepresivos y/o fármacos antirrechazo para prevenir el rechazo al trasplante.

[0108] Un ejemplo de rechazo al trasplante es la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) que puede ocurrir después de un trasplante de médula ósea. Las células inmunes del donante en la médula trasplantada producen anticuerpos contra los tejidos del huésped (paciente trasplantado) y atacan los órganos vitales del paciente. Un rechazo al trasplante (también conocido como rechazo de injerto/ órgano) puede ocurrir generalmente cuando son trasplantados tejidos u órganos que necesitan suministro de sangre. Dichos órganos incluyen especialmente los órganos internos como corazón, pulmón, hígado, riñón, páncreas, bazo, piel, tejido, médula ósea, médula espinal, glándulas productoras de hormonas, gónadas y glándulas gónadas.

55 **Enfermedades neurodegenerativas**

[0109] Otro aspecto de la presente invención está dirigido a como mínimo uno de los compuestos de la fórmula general (I) y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para el uso en la prevención y/o tratamiento de neurodegeneración y trastornos neurodegenerativos.

[0110] Entre los cientos de trastornos neurodegenerativos diferentes, se ha prestado atención solamente a unos cuantos, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis lateral amiotrófica.

[0111] Merece la pena mencionar que el mismo proceso neurodegenerativo puede afectar distintas zonas del cerebro, haciendo que una enfermedad dada pueda aparecer de forma muy diferente desde el punto de vista sintomático.

5 [0112] Los trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso central (SNC) pueden ser agrupados en enfermedades de la corteza cerebral (enfermedad de Alzheimer), de los ganglios basales (enfermedad de Parkinson), del tronco cerebral y cerebelo o de la corteza espinal (esclerosis lateral amiotrófica).

10 [0113] Ejemplos para neurodegeneración y trastornos neurodegenerativos son: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, demencia asociada al SIDA, retinitis pigmentosa, atrofia espinal muscular y degeneración cerebelosa, ataxia/tremor asociados al síndrome X-frágil (FXTAS), parálisis supranuclear progresivo (PSP) y degeneración estriatonigral (SND) que es incluida con la degeneración olivopontocerebelosa (OPCD), y el síndrome de Shy Drager (SDS) en un síndrome conocido como atrofia sistémica múltiple (MSA).

15 [0114] En otro aspecto de la presente invención, los compuestos según la fórmula general (I), así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son para el uso como inhibidor de una proteína quinasa, preferentemente como un inhibidor para la proteína quinasa celular. Tabla 1 representa una lista con todas las proteínas quinasas conocidas actualmente en una realización preferencial de este aspecto, dicha proteína quinasa es seleccionada entre el grupo consistente en:

20 Proteína quinasa dependiente de ciclina (CDK), proteína quinasa C, c-Raf, Akt, CKI, IKK MAP quinasas/ERKs, MAP quinasas/JNKs, EGF receptor, InsR, PDGF receptor, c-Met, p70S6K, ROCK, Rsk1, Src, Abl, p56Lck, c-kit, CaMk2 α , CaMk2 β , CaMk2 γ , CSK o GSK-3 α y β . La proteína quinasa dependiente de ciclina puede ser seleccionada del grupo que se compone de: CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CrkRS (Crk7, proteína quinasa 7 asociada a CDC2), CDKL1 (quinasa dependiente de ciclina 1); KIALRE, CDKL2 (quinasa dependiente de ciclina 2), KIAMRE, CDKL3 (quinasa dependiente de ciclina 3), NKIAMRE, CDKL4, similar a quinasa dependiente de ciclina 1, CDC2L1 (ciclo 2 de división celular 1), PITSLRE B, CDC2L1 (ciclo 2 de división celular 1), PITSLRE A, CDC2L5 (ciclo 2 de división celular 5), PCTK1 (PCTAIRE proteína quinasa 1), PCTK2 (PCTAIRE proteína quinasa 2), PCTK3 (PCTAIRE proteína quinasa 3) or PFTK1 (PFTAIRE proteína quinasa 1).

25 [0115] De la forma usada aquí, un "inhibidor" de quinasa se refiere a cualquier compuesto capaz de regular a la baja, disminuir, suprimir o regular de cualquier otra forma la cantidad y/o actividad de una quinasa. La inhibición de estas quinasas puede ser conseguida por cualquiera de la variedad de mecanismos conocidos en la especie, incluyendo pero no limitado a la unión directa a la quinasa polipéptida, desnaturalizando o bien inactivando la quinasa o inhibiendo la expresión del gen (p.ej. transcripción de mRNA, traducción a un polipéptido naciente, y/o modificaciones en el polipéptido final a una proteína madura), que codifica la quinasa. Generalmente, los inhibidores de quinasas pueden ser proteínas, polipéptidos, ácidos nucleicos, pequeñas moléculas u otros medios químicos. De la forma usada aquí, el término "inhibir" o "inhibición" se refiere a la habilidad de un compuesto para regular a la baja, disminuir, reducir, suprimir, inactivar o inhibir al menos parcialmente la actividad de una enzima o proteína y/o la replicación del virus.

35 [0116] También se revela un método de prevención y/o tratamiento de enfermedades infecciosas, incluyendo enfermedades oportunistas, en mamíferos, especialmente en humanos, cuyo método consiste en administrar a los mamíferos una cantidad de cómo mínimo un compuesto según la fórmula general (I), efectivo en la prevención y/o el tratamiento dichas enfermedades infecciosas, incluyendo las enfermedades oportunistas. Entre los métodos revelados se encuentran las enfermedades infecciosas, incluyendo las enfermedades oportunistas, causadas por virus. Las enfermedades infecciosas causadas por virus, incluyendo las enfermedades oportunistas, son causadas por retrovirus, hepadnavirus, herpesvirus, flaviridae y/o adenovirus. En una realización preferencial de este método, los retrovirus son seleccionados entre lentivirus o oncoretrovirus, siendo el lentivirus seleccionado entre el grupo que se compone de : VIH-1, VIH-2, VIF, VIB, VIS, VIHS, VAEC, VMV o VAIE, preferentemente entre VIH-1 o VIH-2, siendo el oncoretrovirus seleccionado entre el grupo consistente en: HTLV-I, HTLV-II or VLB. En otra realización preferencial de este método, el hepadnavirus es seleccionado entre VHB, GSHV or WHV, preferentemente VHB, el virus herpes es seleccionado entre el grupo que se compone de: HSV I, HSV II, VEB, VVZ, HCMV or VHH 8, preferentemente HCMV y el flaviridae es seleccionado de VHC, fiebre del Nilo occidental o fiebre amarilla.

45 [0117] También se revelan métodos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades infecciosas incluyendo enfermedades oportunistas, enfermedades priónicas, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunológicas, trastornos bipolares, enfermedades cardiovasculares, enfermedades celulares proliferativas, diabetes, inflamación, rechazo a trasplantes, disfunción eréctil, enfermedades neurodegenerativas, y apoplejía en mamíferos, especialmente en el ser humano. Los métodos incluyen la administración de una cantidad al mamífero de al menos un compuesto según la fórmula general (I) y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, efectivo para la prevención y/o el tratamiento dichas enfermedades infecciosas, incluidas las enfermedades oportunistas, enfermedades priónicas, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunológicas, trastornos

bipolares, enfermedades cardiovasculares, enfermedades celulares proliferativas, diabetes, inflamación, rechazo a trasplantes, disfunción eréctil, enfermedades neurodegenerativas, y apoplejía.

- 5 **[0118]** Las enfermedades específicas mencionadas como enfermedades infecciosas, incluyendo las enfermedades oportunistas, enfermedades priónicas, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes, trastornos bipolares, enfermedades cardiovasculares, enfermedades celulares proliferativas, inflamación, rechazo a trasplantes, disfunción eréctil, enfermedades neurodegenerativas, y apoplejía, son seleccionadas entre los grupos revelados arriba.
- 10 **[0119]** Los compuestos mostrados explícitamente en Tabla 2 se deben usar preferentemente dentro de los métodos o las indicaciones reveladas aquí. Otro aspecto de la presente invención es que al menos uno de los compuestos según la fórmula general (I) usado como agente farmacéuticamente activo puede ser administrado en combinación con otros compuestos terapéuticos.
- 15 **[0120]** Para la indicación de compuestos VIH según la fórmula general (I), preferentemente aquellos que caen bajo el rango de actividad "a" para CDK9, tal y como se muestra en Tabla 2, pueden ser administrados en combinación con fármacos antiretrovirales seleccionados entre las siguientes clases VIFe:
- 20 1) Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR)
 2) Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR),
 3) Inhibidores de proteasa (IP),
 4) Inhibidores de fusión o
 5) Estímulos de la inmunidad.
- 25 **[0121]** De este modo, otro aspecto de la presente invención se relaciona con las combinaciones de fármacos compuestas al menos de uno de los compuestos según la fórmula general (I) y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, con al menos un fármaco antirretroviral, especialmente al menos uno de los fármacos mencionados arriba.
- 30 **[0122]** Las composiciones farmacéuticas según la presente invención incluyen al menos uno de los compuestos según la presente invención, tal como un ingrediente activo junto con al menos un portador, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable (no tóxico). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser preparadas en un portador o diluyente convencional, sólido o líquido, y un adyuvante convencional hecho farmacéuticamente con un nivel dosificado apropiado de la manera usual. Las preparaciones preferentes son adaptadas para la aplicación oral. Esta forma de administración incluye, por ejemplo, píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos con película, cápsulas, polvos y depósitos.
- 35 **[0123]** Además, la presente invención también incluye preparaciones farmacéuticas para la aplicación parenteral, incluyendo aplicación dérmica, intradérmica, intragastral, intracutánea, intravasal, intravenosa, intramusculares, intraperitoneal, intranasal, intravaginal, intrabucal, percutánea, rectal, subcutánea, sublingual, tópica o transdérmica, conteniendo las preparaciones, aparte de los conductores y/o diluyentes típicos al menos uno de los compuestos según la presente invención y/o una sal farmacéutica aceptable del mismo como ingrediente activo.
- 40 **[0124]** La composición farmacéutica según la presente invención contiene al menos uno de los compuestos según la presente invención y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo que será administrada de la forma típica en los materiales portadores adecuados según la forma de administración prevista, p.ej. para la administración oral en la forma de comprimidos, cápsulas (bien rellenas con sólidos, rellenas con semi-sólidos o rellenas con líquidos), polvos para la constitución, geles, elixires, granulados dispersables, siropes, suspensiones y similares, en congruencia con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para la administración en forma de comprimidos o cápsulas, se puede combinar el componente activo del fármaco con cualquier portador oral no tóxico farmacéuticamente, preferentemente con un portador inerte como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etílico (cápsulas rellenas con líquidos) y similares. Además, se pueden incorporar en el comprimido o en la cápsula aglutinantes, lubricantes, agentes desenteros y colorantes. Los polvos y los comprimidos pueden contener de unos 5 a unos 95 % del peso del derivado de 4,6 piramida disustituida, según la fórmula general (I) o compuestos análogos del mismo o la correspondiente sal activa farmacéutica como ingrediente activo.
- 45 **[0125]** Los aglutinadores apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, jarabe de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, alginato de sodio, celulosa carboximetilica, polietilenglicol y ceras. En cuanto a lubricantes adecuados pueden ser mencionados ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desenteros adecuados incluyen almidón, celulosa melílica, goma guar y similares. Los agentes edulcorantes y aromatizantes, así como los conservantes pueden ser también incluidos en el caso de que se consideren apropiados. Los desenteros, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, etc. se comentan más detalladamente más abajo.
- 50 **[0126]** Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser formuladas en forma de
- 55
- 60
- 65

liberación sostenida para proporcionar una liberación controlada de uno o más de los componentes o ingredientes activos para optimizar el o los efecto(s) terapéutico(s), p.ej. actividad antihistamínica y similares. Las formas adecuadas de dosificación para la liberación sostenida incluyen comprimidos con capas con un tiempo variable de desintegración o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y con forma de comprimido o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas impregnadas o porosas encapsuladas.

[0127] Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo se pueden mencionar agua o soluciones de agua/propilenglicol para inyecciones parenterales o adición de edulcorantes y opacificantes para las soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para la administración nasal.

[0128] Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvos que pueden presentarse en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, como un gas inerte comprimido, p.ej. nitrógeno.

[0129] Para la preparación de supositorios, se derrite una cera que se derrita lentamente, como una mezcla de acilglicéridos grasos, p.ej. manteca de cacao, y después se dispersa el ingrediente activo de forma homogénea en ella, p.ej. removiendo. La mezcla homogénea derretida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar permitiendo su solidificación.

[0130] También se incluyen las preparaciones en forma sólida para convertir en forma líquida justo antes de su uso, bien para el uso oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

[0131] Los compuestos según la presente invención pueden también ser administrados transdérmicamente. Las composiciones transdérmicas pueden tener forma de crema, loción, aerosol y/o emulsión y pueden estar incluidas en un parche transdérmico de tipo matriz o depósito de los de uso habitual en esta materia.

[0132] El término capsula tal como se menciona aquí se refiere a un contenedor o envoltorio específico hecho p.ej. de metilcelulosa, alcoholes polivinílicos o gelatinas desnaturalizadas o almidón para mantener o contener las composiciones consistentes en el (los) ingrediente(s) activo(s). Las cápsulas con recubrimiento duro se fabrican típicamente de una mezcla de gelatinas de resistencia relativamente alta de huesos o piel porcina. La capsula en sí puede contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacificantes, plastificantes y/o conservantes.

[0133] Bajo el comprimido se entiende una forma de dosificación sólida, comprimida o modulada, que contiene los ingredientes activos con diluyentes adecuados. El comprimido se puede preparar comprimiendo la mezcla o los granulados obtenidos por la granulación húmeda, granulación seca o por la compactación bien conocida a las personas con experiencia habitual.

[0134] Los geles orales se refieren al ingrediente activo dispersado o disuelto en una matriz hidrofílica semi-sólida.

[0135] Polvos para constitución se refiere a mezcla de polvos que contienen los ingredientes activos y diluyentes adecuados que pueden ser suspendidos, p.ej., en agua o en zumo:

[0136] Diluyentes adecuados son sustancias que normalmente forman la mayor parte de la composición o forma de dosificación. Diluyentes adecuados incluyen azúcares como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol, almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata, y celulosas como celulosa microcristalina. La cantidad del diluyente en la composición puede variar desde aproximadamente el 5% hasta el 96% del peso de la composición total, preferentemente entre el 25 y el 75% del peso, y más preferentemente desde el 30 hasta el 60% del peso.

[0137] El término desenteros se refiere a los materiales añadidos a la composición para que no se rompan (desintegren) y revela los ingredientes activos farmacéuticamente de un medicamento. Los desenteros apropiados incluyen almidones, "solubles en agua fría", almidones modificados como carboximetil almidón sódico, gomas naturales y sintéticas como goma garrofín, karaya, guar, tragacanto y agar, derivados de la celulosa como metilcelulosa y carboximetil celulosa de sodio, celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas reticuladas como croscarmelosa sódica, alginatos como ácido alginico y alginato de sodio, arcillas como bentonitas, y mixturas efervescentes. La cantidad del desentero en la composición puede variar desde aproximadamente el 2 hasta el 20% del peso de la composición, más preferentemente aproximadamente un 5 al 10% del peso.

[0138] Los aglutinadores son sustancias que aglutinan o "pegan" las partículas de polvo y las hacen cohesionar formando gránulos que sirven como "adhesivos" en la formulación. Los aglutinadores unen la fuerza cohesiva ya disponible en el diluyente o agente de aumento. Los aglutinadores adecuados incluyen azúcares como sacarosa, almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata, gomas naturales como acacia, gelatina y tragacanto, derivados de algas marinas como ácido alginico, alginato de sodio y alginato de amonio y calcio, materiales de celulosa como metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilo pirrolidona y compuestos orgánicos como silicato de magnesio y aluminio. La cantidad de aglutinador en la composición puede variar desde un 2 hasta

aproximadamente un 20% del peso de la composición, preferentemente desde unos 3 hasta unos 10% y más preferentemente desde un 3 hasta un 6% del peso.

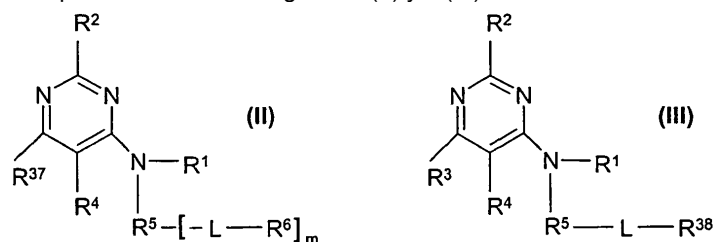
[0139] Lubricantes se refiere a la clase de sustancias que se añaden a la dosificación para posibilitar la salida del molde o la matriz a los comprimidos, granulados, etc. después de haber sido comprimidos, reduciendo la fricción y evitando el deterioro. Los lubricantes adecuados incluyen estearatos metálicos como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio, ácido esteárico, ceras con alto punto de fusión y otros lubricantes solubles en agua como cloruro sódico, benzoato sódico, acetato sódico, oleato sódico, polietilenglicol y D,L-leucina. Los lubricantes normalmente se añaden en el último paso antes de la compresión, ya que tienen que estar presentes en la superficie de los gránulos. La cantidad de lubricantes en la composición puede variar desde un 0.2 hasta un 5% del peso de la composición, preferentemente entre el 0.5 y el 2% del peso, y más preferentemente entre un 0.3 y un 1,5% del peso de la composición.

[0140] Los antiapelmazantes son materiales que previenen el apelmazamiento de los componentes de la composición farmacéutica y mejoran las características de flujo del granulado para que fluya de forma suave y uniforme. Antiapelmazantes adecuados incluyen dióxido de sílica y talco. La cantidad de antiapelmazante en la composición puede variar desde un 0.1 hasta 5% del peso de la composición final, preferentemente entre el 0.5 y un 2% del peso.

[0141] Los agentes colorantes son excipientes que dan color a la composición o la forma de dosificación. Dichos excipientes pueden incluir un tinte de calidad alimentaria absorbido por un absorbente adecuado como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad del agente colorante puede variar desde un 0.1 hasta un 5% del peso de la composición, preferentemente entre 0.1 y un 1% del peso.

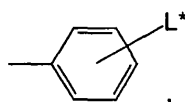
[0142] Las proteínas de unión a nucleótidos juegan un papel importante en el metabolismo de un organismo. P.ej, las enzimas de la familia de proteína quinasa son interruptores esenciales del mecanismo de transducción de señales celular en todas las células eucarióticas. Están implicadas en el control de numerosos procesos fisiológicos y patofisiológicos en organismos eucarióticos y por lo tanto representan una clase importante de fármaco diana para una variedad de indicaciones como cáncer y enfermedades de inflamación e infecciosas. El enriquecimiento eficiente y selectivo es un prerrequisito para la identificación subsecuente de los objetivos de la proteína quinasa mediante la aproximación basada en proteómica. Técnicas de prefraccionamiento eficientes se describen en WO 04/013633.

[0143] Teniendo en cuenta las necesidades mencionadas anteriormente, la presente invención presenta un medio para la separación de al menos una proteína de unión de nucleótidos de una reserva de proteínas, el medio se compone al menos de un compuesto de la fórmula general (II) y/o (III)



donde

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, L y m tiene el significado definido en la reivindicación 1, **R³⁷** y **R³⁸** son independientes entre sí, seleccionados entre



-L*, C1-C6 alquilo-L* sustituido o no sustituido, C3-C8 cicloalquilo-L* sustituido o no sustituido, heterociclilo-L* sustituido o no sustituido, arilo-L* sustituido o no sustituido, o heteroarilo-L* sustituido o no sustituido; L* es seleccionado entre -X1-H, -X3, -X1-X3;

X1 y **X2** son seleccionados de manera independiente entre sí entre -NH-, -S-, -O-, -N(C1-C6alkyl)-, -COO-, -O-CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -O-CO-NH-, -NH-CO-O-, -NH-CO-NH-, -O-CO-O-, -NH-C(NH)-NH-, -NH-SO2-, -SO2-NH-;

X1-H y **Y1-H** son seleccionados de manera independiente entre sí entre -NH2, -SH, -OH, -N(C1-C6 alquilo)H, -COOH, -CO-NH2, -O-CO-NH2, -NH-SO2H, -NH-SO3H, -SO2-NH2, -NH-C(NH)-NH2,

X3 es seleccionado entre -(CH2) a-X4, -(CH2) a-CO-X4, -(CH2)a-NH-SO2-X4, -(CH2)a-Y1-H, -(CH2)a-X2-(CH2)b-X4, -(CH2) a-X2-(CH2)b-Y1-H;

X4 es seleccionado entre -Cl, -Br, -I, -N3, -OOC-C1-C6 alquilo, -O-SO2-CH3, -O-SO2-p-C6H4-CH3;

a y **b** son independientes entre cualquier otro entero del 1 - 10;

inmovilizados en un apoyo material.

[0144] Es preferencial que los compuestos según la fórmula general (II) y/o (III) sean enlazados de manera covalente al apoyo material. Son sujetos de esta invención los compuestos noveles según la fórmula (II) y (III), así como los compuestos enlazados a un apoyo material. Asimismo se revelan también los componentes no inmovilizados en un apoyo material según la fórmula (II) o (III). Está claro que para conseguir tal enlace covalente con el material de apoyo tiene que ser reemplazado un radical, preferentemente un hidrógeno, en el compuesto respectivo para formar tal enlace con el material de apoyo. Además es preferible que estos compuestos sean enlazados al material de apoyo mediante un grupo Y1 como definido arriba. Por lo tanto, todos los compuestos según la presente invención relacionados con el grupo -NH₂, -SH, -OH, -N(C1-C6 alquilo) H, -COOH, -NH-SO₂H, -NH-SO₃H, -NH-C(NH)-NH₂, pueden ser inmovilizados en un material de apoyo. Especialmente todos los componentes mencionados explícitamente en Tabla 2, relacionados con el grupo -NH₂, -SH, -OH, -NH(C1-C6 alquilo), -COOH, -NH-SO₂H, -NHSO₃H, -NH-C(NH)-NH₂, pueden ser inmovilizados en un material de apoyo. Dicho material de apoyo se compone preferentemente de sefarosa y sefarosa modificada o puede ser cualquier otro material de apoyo común conocido, preferentemente un material de apoyo sólido que pueda ser usado para cromatografía en columna.

[0145] En otra realización de este medio, R1, R2 y R4 en los compuestos según la fórmula general (II) y/o (III) son independientes entre sí;

R³ representa fenilo sustituido, siendo fenilo parcial- o totalmente sustituido con miembros del grupo consistente en: C1-C4 alcoxi lineal o ramificado, -OCH₂-fenilo, o -NH₂, y siendo el fenilo preferentemente monosustituido;

R⁵ representa fenilo sustituido o no sustituido, siendo fenilo preferentemente sustituido con C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido,

L es seleccionado del grupo que se compone de:

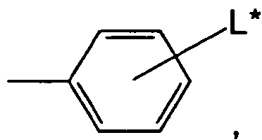
-NH-CO-, -NH-SO₂-, -SO₂-, -SO₂-NH- or -CO-NH-,

y

m debe ser 1 y

R6 es seleccionado del grupo que se compone de: -H, C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, fenilo monosustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o C3-C8 cicloalquilo sustituido o no sustituido, y

R37 debe ser



o donde

R38 es seleccionado entre C3-C8 cicloalquilo-L* sustituido o no sustituido, preferentemente C3-C8 cicloalquilo-L* no sustituido, entre arilo-L* sustituido o no sustituido, C1-C6 alquilo-L* sustituido o no sustituido, heterociclilo-L* sustituido o no sustituido, siendo el heterociclilo seleccionado entre pirrolidinilo o piperidinilo.

[0146] En otra realización preferencial de este medio, X1 en los compuestos según la presente fórmula general (II) y/o (III) es seleccionado -NH- o -O-, Y1-H es seleccionado -NH₂ or -N(C1-C6 alquilo)H y preferentemente -NH₂, a y b son seleccionados como entero del 1 al 6, preferentemente del 2 al 4, independientes entre sí.

[0147] En otra realización preferencial de este medio, al menos un compuesto según la fórmula general (II) y/o (III) inmovilizado en un apoyo material es seleccionado entre la lista de compuestos de la reivindicación 20 y preferentemente es 3- Amino-N-{4-[6-(2-metoxi-fenilo)-pirimidina-4-ilamino]-fenilo}-propionamida (compuesto 102) y 4-Amino-N-(4-{6-[2-(3-amino-propoxi)-fenilo]-pirimidina-4-ilamino}-fenilo)-benzamida (compuesto 103).

[0148] En una realización preferencial de este medio, el material de apoyo se compone de o consiste en sefarosa, preferentemente sefarosa modificada como sefarosa obtenible en Amersham Biosciences. Otro material modificado de sefarosa que podría ser usado como material de apoyo es EAH-sefarosa 4B y ECH sefarosa 4C, que igualmente son obtenibles en Amersham Biosciences.

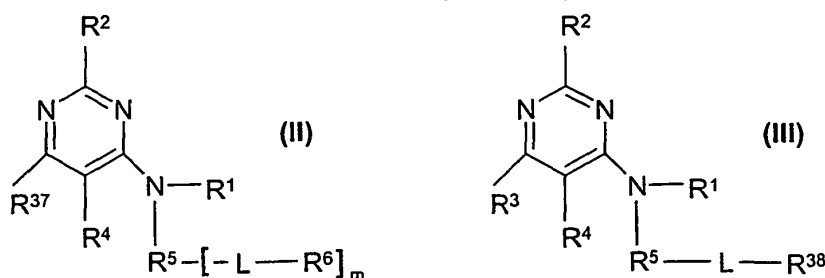
[0149] Según otra realización de este medio, el material de apoyo se compone de o consiste en partículas ferro- y ferrimagnéticas como p.ej. conocidas de WO 01/71732, incorporadas aquí como referencia en cuanto lo concerniente a las propiedades de las partículas ferro- o ferrimagnéticas. Las partículas ferro- o ferrimagnéticas pueden estar compuestas de vidrio o plástico. Las partículas ferro- o ferrimagnéticas que pueden ser usadas con la presente invención pueden ser porosas. Las partículas de vidrio ferro- o ferrimagnéticas pueden representar aproximadamente del 30 al 50% del peso de Fe₃O₄ y aproximadamente del 50 al 70 % del peso de SiO₂. Las partículas ferro- o ferrimagnéticas usadas aquí, tienen preferentemente un tamaño medio de 5 a 25 Pm en diámetro, más preferentemente un 6 a 15 Pm, y particularmente un 7 a 10 Pm. El área de superficie total de las partículas ferro- o ferrimagnéticas puede ser de 190 m²/g o más grande, p.ej. en la gama de entre 190 a 270 m²/g (como determinado según el método de Brunaur Emmet Teller (BET)).

[0150] Estas partículas magnéticas facilitan la purificación, separación y/o evaluación de biomoléculas como las proteínas quinasas. Las partículas (o cuentas) magnéticas que enlazan una molécula de interés pueden ser acumuladas y recuperadas, aplicando un campo magnético externo a un contenedor que contiene las partículas. Las moléculas no enlazadas y el líquido sobrenadante pueden ser separados de las partículas o descartados, y las moléculas enlazadas a las partículas magnéticas pueden ser extraídas en un estado enriquecido.

[0151] En otra realización preferente de este medio, los compuestos según la fórmula general (II) y/o (III), en la cual al menos uno de estos compuestos es enlazado al material de apoyo, puede ser usado para enriquecer la proteína de unión de nucleótidos, preferentemente una proteína de enlace ATP, más preferentemente una quinasa, y mayoritariamente preferente una proteína quinasa de una reserva de diferentes proteínas, como de un proteoma, un lisado celular o un lisado tisular.

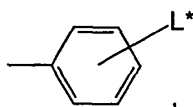
[0152] De acuerdo con otro aspecto preferente de la presente invención, un método ex-vivo para enriquecer, purificar o agotar al menos una proteína de unión de nucleótidos, preferentemente una proteína de enlace ATP, más preferentemente una quinasa, y mayoritariamente preferente una proteína quinasa, de una reserva de proteínas que contengan al menos una de dichas proteínas de unión de nucleótidos, consistiendo el método en los siguiente pasos:

a) Inmovilizar al menos un compuesto de la fórmula general (II) y/o (III)



donde

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , L y m tienen los significados como definido en la reivindicación 1, R^{37} y R^{38} son seleccionados de manera independiente entre sí entre



$-L^*$, C1-C6 alquilo- L^* sustituido o no sustituido, C3-C8 cicloalquilo- L^* sustituido o no sustituido, heterociclilo- L^* sustituido o no sustituido, arilo- L^* sustituido o no sustituido, o heteroarilo- L^* sustituido o no sustituido;

L^* es seleccionado entre $-X1-H$, $-X3$, $-X1-X3$;

$X1$ y $X2$ son seleccionados de manera independiente entre sí entre $-NH-$, $-S-$, $-O-$, $-N(C1-C6 \text{ alquilo})-$, $-COO-$, $-O-CO-$, $-CONH-$, $-NH-CO-$, $-O-CO-NH-$, $-NH-CO-O-$, $-NH-CO-NH-$, $-O-CO-O-$, $-NH-C(NH)-NH-$, $-NH-SO2-$, $-SO2-NH-$;

$X1-H$ y $Y1-H$ son seleccionados de manera independiente entre sí entre $-NH2$, $-SH$, $-OH$, $-N(C1-C6 \text{ alquilo})H$, $-COOH$, $-CONH2$, $-O-CO-NH2$, $-NH-SO2H$, $-NH-SO3H$, $-SO2-NH2$, $-NH-C(NH)-NH2$,

$X3$ es seleccionado entre $-(CH2)_a-X4$, $-(CH2)_a-CO-X4$, $-(CH2)_a-NH-SO2-X4$, $-(CH2)_a-Y1-H$, $-(CH2)_a-X2-(CH2)_b-X4$, $-(CH2)_a-X2-(CH2)_b-Y1-H$;

$X4$ es seleccionado entre $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-N3$, $-OOC-C1-C6 \text{ alquilo}$, $-O-SO2-CH3$, $-O-SO2-P-C6H4-CH3$;

a y b son de manera independiente entre sí, enteros del 1 al 10 en el material de apoyo;

b) poner en contacto la reserva de proteínas que contienen al menos una proteína de unión de nucleótidos en contacto con al menos un compuesto inmovilizado en el material de apoyo según la fórmula general (II) y/o según la fórmula general (III); y

c) separar las proteínas no enlazadas a al menos un compuesto según la fórmula general (II) y/o según la fórmula general (III) en el material de apoyo de al menos una proteína de unión de nucleótidos enlazada a al menos uno de dichos compuestos inmovilizados en el material de apoyo; y

d) liberar y coleccionar al menos una proteína de unión de nucleótidos enlazada a al menos uno de los compuestos según la fórmula general (II) y/o según la fórmula general (III) inmovilizado en el material de apoyo de al menos uno de dichos compuestos.

[0153] Según una realización preferencial del método, en los compuestos según la fórmula general (II) y/o (III), R^1 , R^2 y R^4 son independientes entre sí;

[0154] R^3 representa fenilo sustituido, siendo el fenilo parcial- o totalmente sustituido con miembros del grupo consistente en: C1-C4 alcoxi lineal o ramificado, fenilo-OCH₂-, o -NH₂, y siendo el fenilo preferentemente monosustituido;

5 **[0155]** R^5 representa fenilo sustituido o no sustituido, siendo fenilo preferentemente sustituido con C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido,

[0156] L es seleccionado del grupo que se compone de:

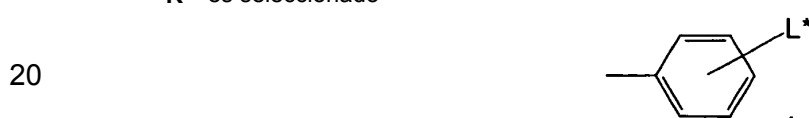
10 -NR¹⁴-SO₂-, -NR¹⁴-SO-, -NR¹⁷-CO-, -SO₂-NR¹⁸-, -CO-NR¹⁹-, teniendo R^{14} , R^{17} , R^{18} , y R^{19} el significado definido en la reivindicación 1,

Y donde

m es seleccionado 1 y

15 R^6 es seleccionado del grupo que se compone de: -H, C1-C4 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, fenilo monosustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o C3-C8 cicloalquilo sustituido o no sustituido, y

R^{37} es seleccionado



o donde

25 R^{38} es seleccionado entre C3-C8 cicloalquilo-L* sustituido o no sustituido, preferentemente C3-C8 cicloalquilo-L* no sustituido, o entre arilo-L* sustituido o no sustituido, C1-C6 alquilo-L* sustituido o no sustituido, heterociclilo-L* sustituido o no sustituido, siendo el heterociclilo seleccionado entre pirrolidinilo o piperidinilo.

30 **[0157]** Según otra realización preferencial de dicho método, en los compuestos según la fórmula general (II) y/o (III), X1 es seleccionado entre -NH- o -O-, Y1-H es seleccionado entre -OH-, -NH₂ o -N(C1-C6 alquilo)H, preferentemente -NH₂, y a y b son seleccionado de manera independientes entre sí enteros del 1 al 6, preferentemente del 2 al 4.

35 **[0158]** Los compuestos inmovilizados en el material de apoyo son seleccionados preferentemente de la lista de compuestos de la reivindicación 20, y especialmente preferente son los compuestos 3-amino-N-{4-[6-(2-metoxi-fenilo)-pirimidina-4-ilamino]-fenilo}-propionamido (compuesto 102) y 4-amino-N-(4-[6-[2-(3-amino-propoxi)-fenilo]-pirimidina-4-ilamino]-fenilo)-benzamida (compuesto 103).

40 **[0159]** En otra realización preferencial de la presente invención, el método además incluye el paso de colectar al menos una proteína de unión de nucleótidos liberada, p.ej. la proteína de enlace ATP, especialmente la proteína quinasa.

[0160] El método según la presente invención puede ser implementado usando cualquiera de los medios y materiales descritos con referencia al primer aspecto de la presente invención.

45 **[0161]** En otro aspecto preferencial del método según la presente invención en paso c) la separación de las proteínas no enlazadas a al menos un compuesto inmovilizado en el material de apoyo de al menos una proteína de unión de nucleótidos enlazada a al menos uno de dichos compuestos inmovilizados en el material de apoyo es efectuada mediante un lavado con buffer que contiene 5 a 500mM hepes pH 6.5-8.5 ó 5 a 500mM Tris-HCl pH 6.8 a 9.0, 0 a 2500mM NaCl, 0 a 5% triton X-100, 0 a 500mM EDTA, y 0 a 200mM EGTA. En otra realización preferencial, el buffer contiene 20mM hepes/NaOH pH 7.5, 100mM NaCl, 0.15% triton X-100, 1 mM EDTA, y 1 mM EGTA.

50 **[0162]** En otra realización preferencial del método según la presente invención, en paso d) la liberación de al menos una proteína de unión de nucleótidos, p.ej. la proteína quinasa, enlazada a al menos uno de los compuestos inmovilizados en el material de apoyo, es efectuada mediante un lavado con buffer que contiene 5 a 500mM hepes pH 6.5-8.5 ó 5 a 500mM Tris-HCl pH 6.8 a 9.0, 0 a 1000mM NaCl, 0 a 5.0% triton X-100, 0-5% SDS, 0 a 500mM EDTA, 0 a 200mM EGTA, 1 a 100mM ATP, 1 a 200mM MgCl₂ y 0.1 a 10mM de al menos uno de los compuestos inmovilizados en el material de apoyo.

55 En otra realización preferencial, el buffer contiene 50mM hepes pH 7.5, 150mM NaCl, 0.25% triton X-100, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 10mM ATP, 20mM MgCl₂ y 1mM de al menos uno de los compuestos inmovilizados en el material de apoyo.

60 En otra realización preferencial del método de la presente invención, la reserva de proteínas es un proteoma, lisado celular o lisado tisular.

En otra realización del método según la presente invención, la proteína de enlace ATP es una proteína quinasa.

65 En una realización preferencial del método según la presente invención, la reserva de proteínas contiene de 0.5 a 5M, preferentemente 0.5 a 3M, y más preferentemente 0.75 a 2 M de una sal, y preferentemente es una sal metálica alcalina, preferentemente NaCl.

En una realización preferente de la presente invención, al menos una proteína de unión de nucleótidos, preferiblemente una proteína de enlace ATP, es enriquecida con al menos 100 veces más de la reserva de proteínas, preferentemente entre 100 y 1000 veces más.

En otra realización preferente, al menos proteína de unión de nucleótidos, preferentemente una proteína de enlace ATP, es enriquecida con al menos 104 veces más y preferentemente hasta 106 veces más.

En otro aspecto de la presente invención, la invención contiene un kit que incluye el medio como resumido anteriormente.

Descripción de figuras:

[0163]

Figures 1a-1c muestra los compuestos representativos de la fórmula general (I);

Figure 2 muestra la actividad de la quinasa en diferentes cantidades de CDK9wt y KRDN (K48R/D167N);

Figure 3 muestra el efecto de los compuestos seleccionados en dependencia de la actividad transcripcional Nfkb;

Figure 4 muestra el efecto de los compuestos seleccionados en VHB;

Figure 5 muestra el efecto de los compuestos seleccionados en replicación HCMV;

Parte experimental:

Métodos analíticos:

[0164] Los datos LC/MS se han obtenido usando un instrumento Micromass ZQ con presión atmosférica, ionización química o ionización por electrospray bajo las condiciones descritas abajo.

Condiciones de acidez estándar LC-MS (Método A1)

Configuración HPLC

[0165]

Solventes: Acetonitrilo (grado UV lejano) con 0.1 % (V/V) ácido fórmico Water (Alta pureza vía unidad Elga UHQ) con 0.1 % ácido fórmico

Columna: Phenomenex Luna 5P C18 (2), 30X4.6mm.

Tasa de adición: 2ml/min

Gradiente: A: Agua / ácido fórmico B: MeCN/ácido fórmico

Time	A%	B%
0.00	80	20
2.50	0.00	100
3.50	0.00	100
3.60	80	20
4.50	80	20

Condiciones de acidez estándar LC-MS (Método A2)

Configuración HPLC

[0166]

Solventes: Acetonitrilo (grado UV lejano) con 0.1 % (V/V) ácido fórmico Water (Alta pureza vía unidad Elga UHQ) con 0.1 % ácido fórmico

Columna: Phenomenex Luna 5P C18 (2), 30X4.6mm.

Tasa de adición: 2ml/min

Gradiente: A: Agua / ácido fórmico B: MeCN/ácido fórmico

Time	A%	B%
0.00	95	5
3.50	5	95
5.50	5	95
5.60	95	5
6.50	95	5

Detección UV vía HP o Waters DAD

- 5 **[0167]** La pureza está dada por la integral en la ventana de 210-400 nm.
Si necesario, se pueden extraer trazos específicos del largo de onda de los datos DAD. Detección ELS opcional usando Polymer Labs ELS-1000.

Detección: Micromass Platform o ZQ, ambos instrumentos LC-MS de un solo cuadruplo.10 **[0168]**

Rango de exploración para datos MS Data (m/z)

15 Principio (m/z) 100
Fin(m/z) 650

Con interruptor +ve / -ve
Ionisation por electrospray o APCI, dependiendo del tipo de compuestos.

20 **Condiciones básicas estándar LC-MS (Método B1)****Configuración HPLC**25 **[0169]**

Solventes: Acetonitrilo (grado UV lejano) Water (Alta pureza vía unidad Elga UHQ) con 10mM bicarbonato de amonio (carbonato ácido de amonio)

Columna: - Waters Xterra MS 5P C18, 50 x 4.6mm.

Tasa de adición: - 2ml/min

30 Gradiente: - A: Water NH₄HCO₃ B: MeCN NH₄HCO₃

Time	A%	B%
0.00	80	20
2.50	0	100
3.50	0	100
35 3.60	80	20
4.50	80	20

Condiciones básicas estándar LC-MS (Método 82)40 **Configuración HPLC****[0170]**

45 Solventes: Acetonitrilo (grado UV lejano) Water (Alta pureza vía unidad Elga UHQ) con 10mM bicarbonato de amonio (carbonato ácido de amonio)

Columna: - Waters Xterra MS 5P C18, 100 x 4.6mm.

Tasa de adición: - 2ml/min

Gradiente: - A: Water / NH₄HCO₃ B: MeCN / NH₄HCO₃

Tiempo	A%	B%
50 0.00	95	5
3.50	5	95
5.50	5	95
5.60	95	5
55 6.50	95	5

Detección UV vía HP o Waters DAD

60 **[0171]** La pureza está dada por la integral en la ventana de 210-400 nm.

[0172] Si necesario, se pueden extraer trazos específicos del largo de onda de los datos DAD. Detección ELS opcional usando Polymer Labs ELS-1000.

Detección: Micromass Platform o ZQ, ambos instrumentos LC-MS de un solo cuadruplo.65 **[0173]**

Rango de exploración para datos MS Data (m/z)

5 Principio (m/z) 100
Fin(m/z) 650

Con interruptor +ve / -ve

Ionisation por electrospray o APCI, dependiendo del tipo de compuestos.

10 Todos los reactivos se han obtenido comercialmente y han sido directamente usados. DMF y THF han sido secados con tamices moleculares 4A (Fisher Scientific). La cromatografía de la columna ha empleado Silica Gel 60 (Fluka). TLC ha sido sacado usando hojas de plástico precubierto Polygram SIL G/UV254 (Macherey-Nagel).

Condiciones básicas estándar LC-MS (Método C1)

15 **[0174]** Las condiciones para las condiciones básicas estándar LC-MS para el método C1 son las mismas que para el método A1, con la diferencia de que para el método C1 no ha sido utilizado ningún buffer como bicarbonato de amonio (carbonato ácido de amonio) ni ácido fórmico.

Condiciones básicas estándar LC-MS (Método C1)

20 **[0175]** Las condiciones para las condiciones básicas estándar LC-MS para el método C2 son las mismas que para el método A2, con la diferencia de que para el método C2 no ha sido utilizado ningún buffer como ácido fórmico.

Condiciones estándar para cromatografía flash

25 **[0176]** La cromatografía flash fue hecha usando una columna-SiO₂ y usando los siguientes solventes:

Éter de petróleo (bp 40 - 60), etilacetato, metanol

Condiciones neutrales estándar LC-MS (Método D1)

Configuración HPLC

35 **[0177]**

Solventes: Acetonitrilo (Lichrosolv Merck) Water (Lichrosolv Merck) con 1 mM acetato de amonio pH 6.8

Columna: - Waters XTerra MS C18 3.5 Pm, 3.0 x 50 mm.

Tasa de adición: - 0.8 ml/min

Gradiente: - A: Water/ NH₄Oac

B: MeCN

Tiempo A% B%

0.00 98 2

5.00 5 95

6.50 5 95

45 6.60 98 2

8.00 98 2

Condiciones neutrales estándar LC-MS (Método D2)

Configuración HPLC

[0178]

Solventes: Acetonitrilo (Lichrosolv Merck) Water (Lichrosolv Merck) con 1 mM acetato de amonio pH 6.8

Columna: - Waters XTerra MS C18 2.5 Pm, 3.0 x 30 mm.

Tasa de adición: - 0.8 ml/min

Gradiente: - A: Water / NH₄Oac

B: MeCN

Tiempo A% B%

0.00 100 0

60 1.50 100 0

8.50 30 70

8.60 5 95

10.60 5 95

10.70 100 0

65 12.00 100 0

Standard neutral LC-MS conditions (Método D3)**Configuración HPLC**

5 [0179]

Solventes: Acetonitrilo (Lichrosolv Merck) Water (Lichrosolv Merck) con 1 mM acetato de amonio pH 6.8

Columna: - Bonus RP 3.5 Pm, 4.6 x 75 mm.

Tasa de adición: -0.8 ml/min

10 Gradiente: - A: Water / NH₄OAc B: MeCN

Tiempo A% B%

0.00 100 0

1.50 100 0

8.50 15 85

15 8.60 2 98

11.60 2 98

11.70 100 0

13.50 100 0

20 **Detección UV vía Waters 2996 PDA**

[0180] Para la fijación de la pureza, el largo de onda a 215, 254 y 310 nm es extraído de los datos de la PDA y una pureza media es calculada de las áreas de pico.

25 **Detección: Micromass Platform o ZQ, ambos instrumentos LC-MS de un solo cuadruplo.**

[0181]

Rango de exploración para datos MS Data (m/z)

30

Principio (m/z) 100

Fin(m/z) 650

Con interruptor +ve / -ve

35 Ionisation por electrospray o APCI, dependiendo del tipo de compuestos.

Síntesis de los compuestos

[0182] La síntesis de las inventivas 4,6 pirimidinas sustituidas según la presente invención ha sido preferentemente realizada según la secuencia sintética general mostrada en el esquema 1, implicando en un primer paso la anulación del anillo de pirimidina seguido por la reacción Suzuki o un orden inverso de los pasos de reacción:

40

Esquema 1

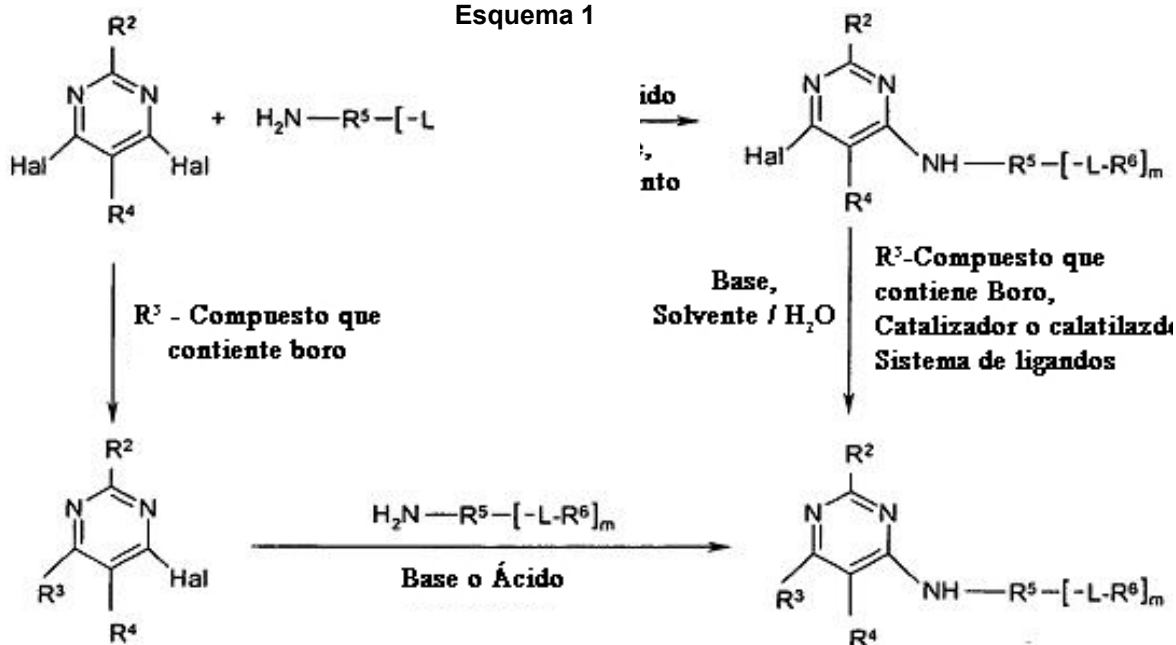
45

50

55

60

65



[0183] Hal representa -Cl, -Br o -I. R2 y R4 son R3, R5, R6 y L tiene el significado definido en la reivindicación 1, y es seleccionado 1. En el caso de que hayan sido usados grupos protectores, puede seguir un paso de desprotección final.

5 **[0184]** La introducción del grupo amino puede ser preformado por métodos conocidos (J.E. Arrowsmith et al., Journal of Medicinal Chemistry 1989, 32(3), 562-568, J. R. Porter et al, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters 2002, 12(12), 1595-1598):

10 **[0185]** Por ejemplo, según mostrado en el esquema 1, la animación es performada al alcanzar cantidades equimolares de 4,6-pirimidina dihalogenada y un compuesto en un solvente polar, y en la presencia de una base orgánica o un ácido orgánico o inorgánico a temperaturas entre 50 y 120°C. Preferentemente, el solvente polar es N-metilo-2-pirrolidinone (NMP) o un alcohol más bajo, como isopropanol o butanol, la base orgánica es seleccionada por ejemplo entre N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), N-metil-piperidina o NEt3, el ácido puede ser seleccionado por ejemplo entre HCl, H2SO4, CH3COOH y la reacción tiene lugar a una temperatura entre 60 y 110°C, preferentemente entre 70 y 100°C. Hay que entender que la temperatura de la reacción depende de la reactividad del amino entre 80 y 110°C son preferidos y en estos casos un solvente con punto de ebullición más alto como butanol o NMP tiene la capacidad de ofrecer un buen rendimiento con los compuestos deseados.

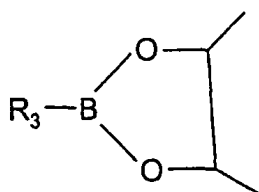
20 **[0186]** La introducción de R3 en el armazón de la pirimidina como mostrado en el esquema 1, es performado preferentemente mediante el acoplamiento Suzuki a temperaturas entre 60 y 110°C, preferentemente a temperaturas entre 70 y 100°C, más preferentemente entre 75 y 90°C. (I. Minoru, K. Machiko, T. Masanao, Synthesis 1984, 936-938; J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang and S. L. Buchwald, Journal of the American Chemical Society 1999, 121, 9550-9561).

25 **[0187]** La reacción tiene lugar en solventes orgánicos como DME, DMF, THF, dioxano o metanol o esta reacción tiene lugar en una mezcla de solventes orgánicos y agua, como DMF/agua, DME/agua o THF/agua, en la presencia de una base como NaHCO3, NaOH, TIOH, NaOMe, K2CO3, K3PO4, NEt3, Cs2CO3 o Ti2CO3 y en la presencia de un catalizador como PdCl2(dppf) {[1,1'-bis-(difenilofosfino)ferroceno]dicloropalladio II}, Pd(PPh3)4 o PdCl2(PPh3)2 o un catalizador/sistema ligante/sistema de ligadura como Pd(OAc)2/PPh3, Pd(OAc)2/ 2-(Diciclohexilfosfino)-bifenilo o Pd(OAc)2/tris (2,4,6-trimetoxifenilo) fosfina.

30 El R3 que contiene un compuesto de boro usado para esta reacción es seleccionado entre el grupo que se compone de:

R3B(OH)2, R3B(OPri)2, R3-9-BBN

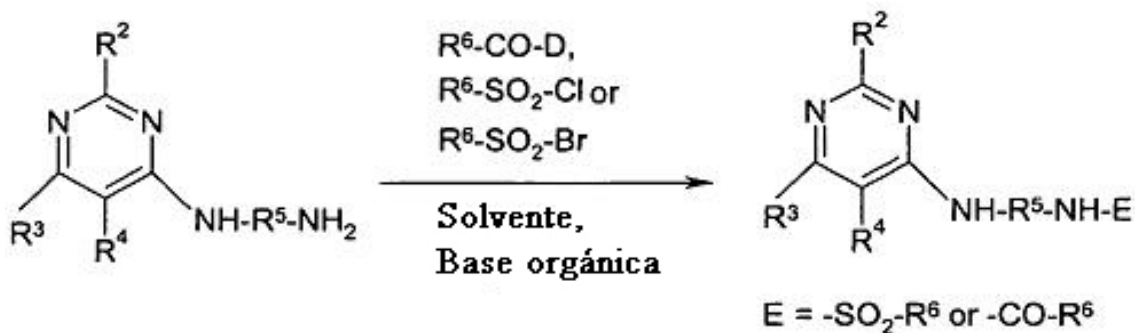
(9-BBN = 9-borabicyclo[3.3.1]nonanol) or



45 **[0188]** La química descrita arriba puede tener lugar en cualquiera de los dos órdenes y la derivatización puede tener lugar después de la aminación y antes/después del acoplamiento cruzado Suzuki subsecuente. Otros métodos adecuados serán evidentes para el químico experimentado en la labor, ya que serán los métodos para la preparación de los materiales de partida y los intermediarios. Si han sido usados grupos protectores, opcionalmente se puede efectuar un paso desprotector al final para obtener reacciones desprotectoras conocidas a una persona con habilidades en la materia.

50 **[0189]** Por ejemplo, los compuestos inventivos según la presente invención, como los derivados de amidas, derivados de sulfonamidas, derivados de urea o derivados de guanidina, pueden ser preparados de anilinas funcionalizadas adecuadamente que reaccionen con el agente apropiado. Las amidas y sulfoamidas pueden ser enlazadas como mostrado en el esquema 2 o la amida de reserva puede ser enlazada como descrito en el esquema 3. La introducción y la extracción de los grupos de protección (PG) pueden ser necesarias para los distintos pasos sintéticos. Esto incluye por ejemplo el uso de protección para aminoácidos de t-butilcarbamato (BOC) con condiciones estándar para la introducción y la extracción.

Esquema 2



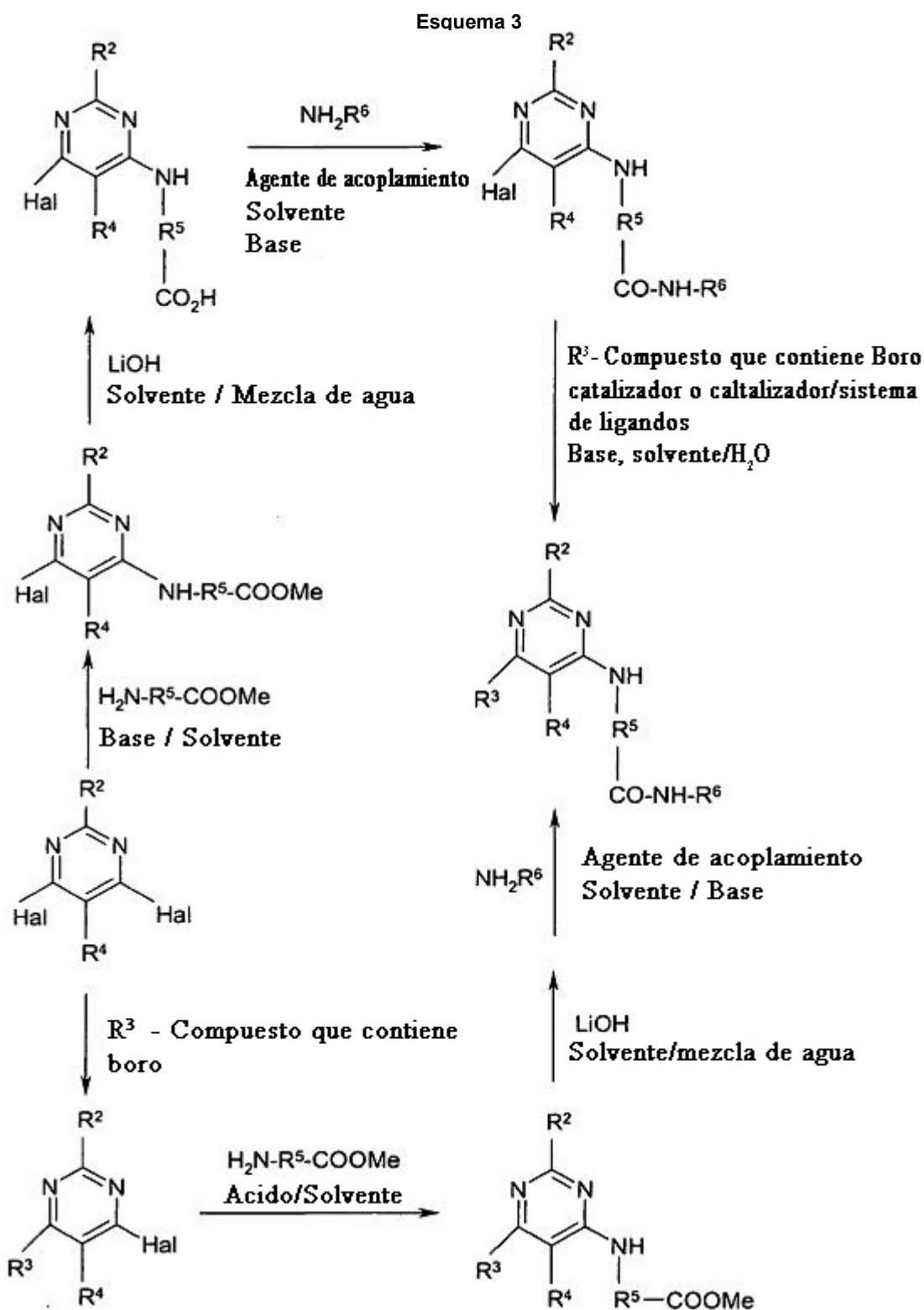
D representa -OH o -Hal.

R2, R3, R4, R5 y R6 tienen significados como definido en la reivindicación 1, en la cual R2 y R4 representan -H.

La reacción descrita en el esquema 2 tiene lugar en presencia de un solvente inerte como THF o CH₂Cl₂, en presencia de una base orgánica como NEt₃, DIPEA o 2,4,6-trimetilopiridina (TMP) y a temperaturas entre -5°C y 60°C, preferentemente a temperaturas entre 10 y 50°C, más preferentemente la reacción tendrá lugar a temperaturas entre 20 y 45°C. En el caso de que D represente a -OH, la amina se acopla en presencia de un agente de acoplamiento seleccionado entre el grupo que se compone de:

N-[(1-H-benzotriazol-1-yl)-dimetilamino]metileno]-N-metilmetanaminio hexafluorofosfato N-óxido (HBTU), O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazina-3-yl)-1,1,3,3-tetramethiuronio hexafluorofosfato (HDTU), O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(pentametileno)uranio hexafluorofosfato (HBPipU) o benzotriazol-1-yl-N-oxi-tris-(pirrolidino)fosfonio hexafluorofosfato (PyBOP). Otros métodos de acoplamiento serán evidentes a un químico experimentado en la materia.

[0190] Como mencionado arriba, la amida reversa puede ser enlazada según el procedimiento descrito en el esquema 3:



[0191] R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen el significado como definido en la reivindicación 1, representando R² y R⁴ a -H, y representando Hal a -Cl, -Br o -I.

[0192] En un primer paso de la reacción, un 4,6-pirimidina dihalogenada reacciona con un compuesto aminoalquílico, teniendo la reacción lugar en la presencia de una base, como DIPEA o un ácido como HCl, H₂SO₄,

en la presencia de un solvente como NMP o DMF y a temperaturas entre 60 y 140°C, preferentemente a temperaturas entre 80 y 120°C, más preferentemente a temperaturas entre 90 y 110°C.

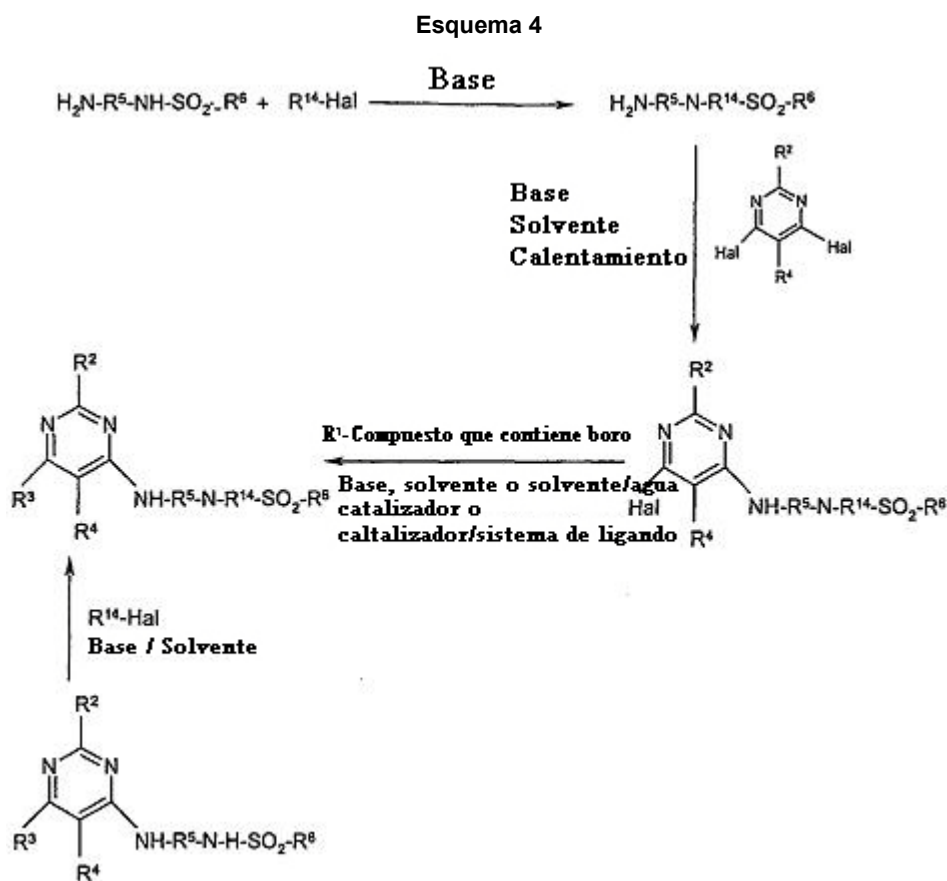
El segundo paso de la reacción tiene lugar en la presencia de una base como LiOH, y en la presencia de una mixtura solvente/agua seleccionada entre el grupo que se compone de: THF/agua, DME/agua o DMF/agua. El tercer paso de la reacción, la amina acoplado como mostrado en el esquema 3, tiene lugar bajo las mismas condiciones que descritas para el paso de la reacción correspondiente en el esquema 2.

El agente de acoplamiento es seleccionado entre el grupo que se compone de: HBTU, HDTU, HBPipU o PyBOP. Otros métodos adecuados de acoplamiento serán evidentes al químico con experiencia en la materia. La introducción de R³ en el armazón de pirimidina es performed como descrito para el paso de la reacción correspondiente en el esquema 1.

[0193] Según el esquema 3, el orden de los pasos de la reacción también puede ser revertido.

[0194] Si han sido usados grupos de protección, se puede efectuar un paso de desprotección final según las reacciones generales de desprotección conocidas a la persona con experiencia en la materia.

[0195] En el esquema 4 se muestra un procedimiento de reacción para la síntesis de derivados de sulfonamida alquilada según la presente invención:

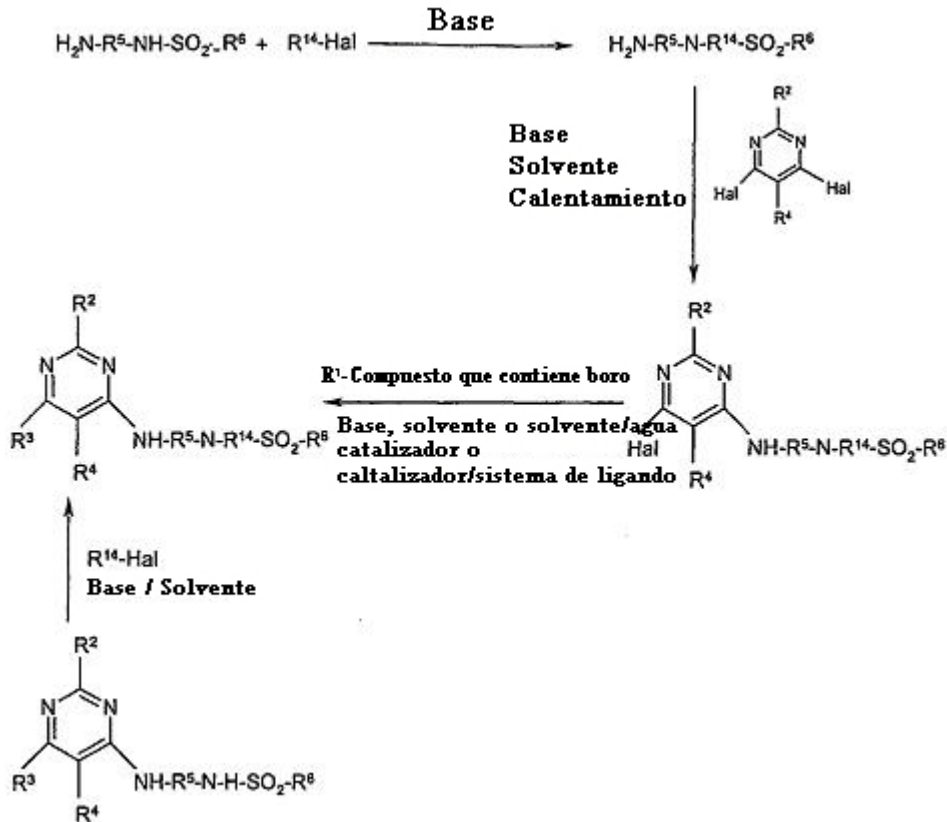


[0196] Hal representa -Cl, -Br, o -I.

R², R⁴, R⁵ y R⁶ tienen el significado como definido en la reivindicación 1, preferentemente R² y R⁴ representan a -H, y R¹⁴ es seleccionado C¹ - C⁵ alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido o -(CH₂)_r-COOR¹⁶, teniendo R¹⁴, R¹⁶ y r el significado como definido en la reivindicación 1.

[0197] Los derivados de sulfonamida alquilada según la presente invención pueden ser preparados mediante una reacción de la sulfonamida correspondiente con, por ejemplo, un halogenuro de alquilo o reactivo similar en posesión de un grupo saliente en un solvente polar aprótico como DMF, THF, NMP o dioxano, en presencia de una base fuerte como NaH, NaNH₂, LiNH₂ o KotBu a temperaturas entre -20 y 80°C, preferentemente a temperaturas entre 0 y 60°C, más preferentemente a temperaturas entre 20 y 40°C. Los intermediarios obtenidos pueden ser transformados entonces en los productos deseados como descrito en el esquema 4, mientras las condiciones de reacción correspondientes están descritas en el esquema 1.

Esquema 4



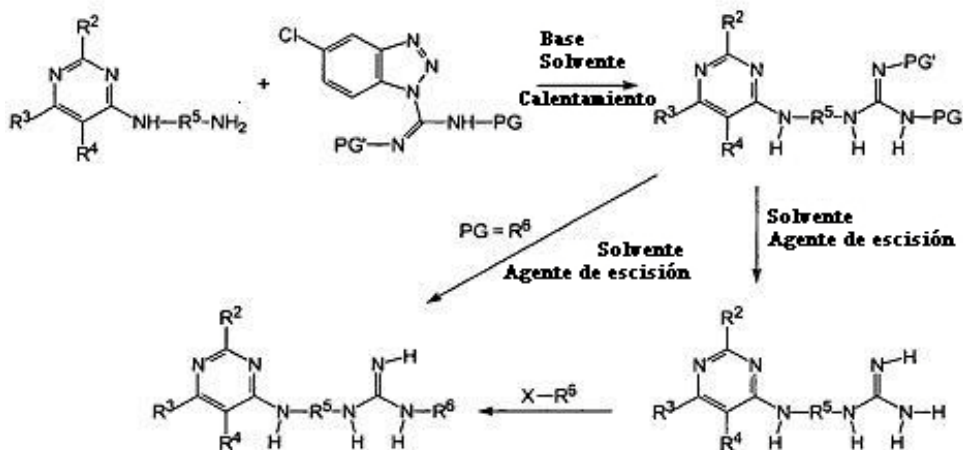
[0198] Hal representa -Cl, -Br, o -I.

R², R⁴, R⁵ y R⁶ tienen el significado como definido en la reivindicación 1, representando R² y R⁴ a -H, y siendo R¹⁴ seleccionado entre C₁ - C₆ alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido o -(CH₂)_r-COOR¹⁶, teniendo R¹⁴, R¹⁶ y r significados diferentes a los definidos en la reivindicación 1.

[0199] Los derivados sulfonamidas alquilados según la presente invención pueden ser preparados mediante una reacción de la sulfonamida correspondiente con, por ejemplo, un halogenuro de alquilo o un reactivo similar en posesión de un grupo saliente en un solvente polar aprótico como DMF, THF, NMP o dioxano, en presencia de una base fuerte como NaH, NaNH₂, LiNH₂ o KotBu a temperaturas entre -20 y 80°C, preferentemente a temperaturas entre 0 y 60°C, más preferentemente a temperaturas entre 20 y 40°C. Los intermediarios obtenidos pueden ser transformados entonces en los productos deseados como descrito en el esquema 4, mientras las condiciones de reacción correspondientes están descritas en el esquema 1.

[0200]

Esquema 5



[0201] R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen el significado como definido en la reivindicación 1, representando R^2 y R^4 a -H, y PG al grupo protector que es definido abajo. X representa un grupo de partida como halógeno.

[0202] Los derivados de guanidina pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de amina con un derivado de benzotriazol como se muestra en el esquema 5. Esta reacción tiene lugar en la presencia de una base como NEt_3 , DIPEA, N-metilo-piperidina, o N-etilomorfolina y un solvente orgánico seleccionado entre el grupo que se compone de: CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, THF, DMF, dioxano, éter-metil-tert-butílico (MTBE) o diisopropiléter (DIPE). Esta reacción tiene lugar bajo calentamiento, preferentemente a una temperatura de los refluxos solventes utilizados.

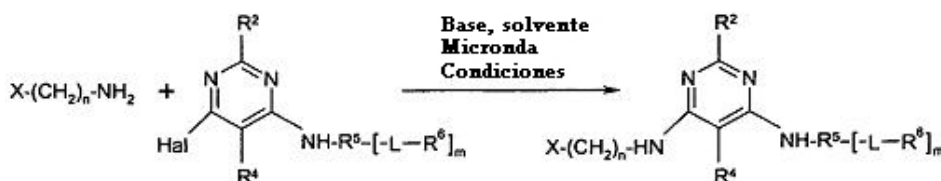
Para la protección de los aminoácidos son usados los grupos protectivos conocidos en la química péptida. Preferentemente se usan grupos protectivos de carbamato, más preferentemente se usa un grupo de carbamato tert-butílico (BOC)

El grupo protector puede ser introducido usando $(BOC)_2O$, BOC- ONH_2 , BOC- N_3 or BOC-O- $CHCl-CCl_3$, preferentemente $(BOC)_2O$.

El grupo BOC se introduce bajo las condiciones básicas en un solvente polar, agua o una mezcla de agua y solvente.

La división del grupo protector es performada bajo condiciones ácidas como HCl en EtOAc, Me_3SiH in $CHCl_3$, H_2SO_4 en dioxano o ácido trifluoroacético en CH_2Cl_2 , siendo preferible como agente de división/ mezcla solvente, se usa ácido trifluoroacético en CH_2Cl_2 . Esta reacción tiene lugar a temperaturas entre 0 y $60^\circ C$,

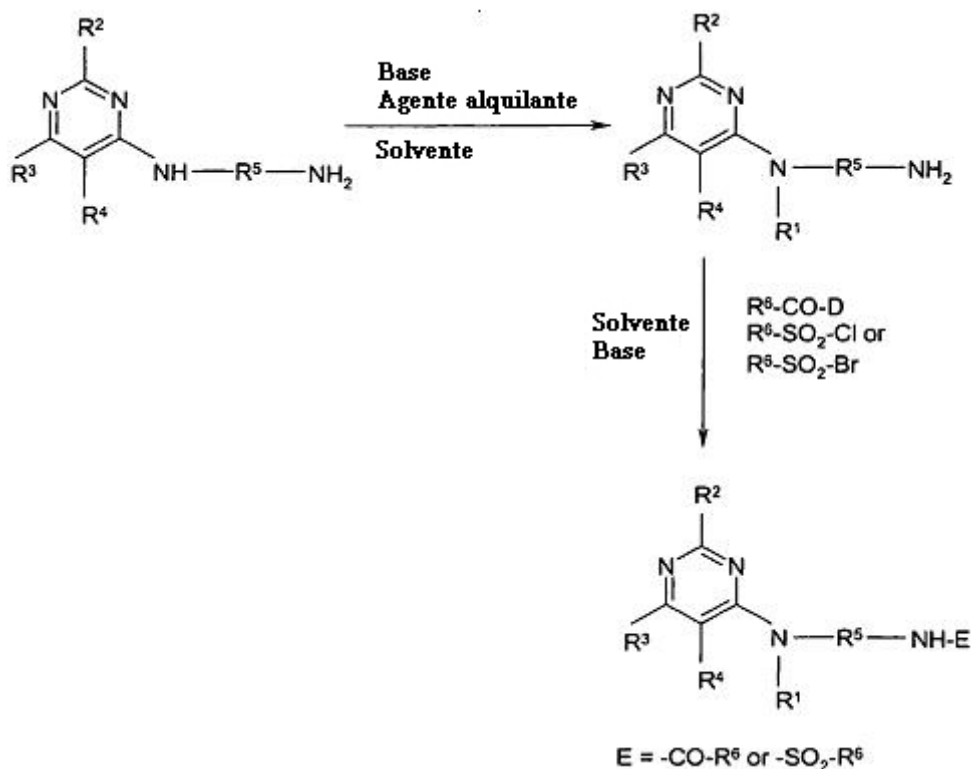
Esquema 7



[0203] Hal representa a -Cl, -Br o -I, R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L y m tienen el significado como definido en la reivindicación 1, siendo R^2 y R^4 en este caso -H.

Para esta reacción se usa una base orgánica seleccionada entre NEt_3 , DIPEA o N-metilo-piperidina, y la reacción tiene lugar en un solvente polar como isopropanol, butanol o NMP. Para las condiciones de microondas se usa una potencia de 100 a 300, preferentemente de 150 a 250 vatios, y la reacción tiene lugar a temperaturas entre 140 y $220^\circ C$, preferentemente a temperaturas entre 150 y $170^\circ C$. El tiempo de reacción preferido es de 30 min a 140 min.

Esquema 8

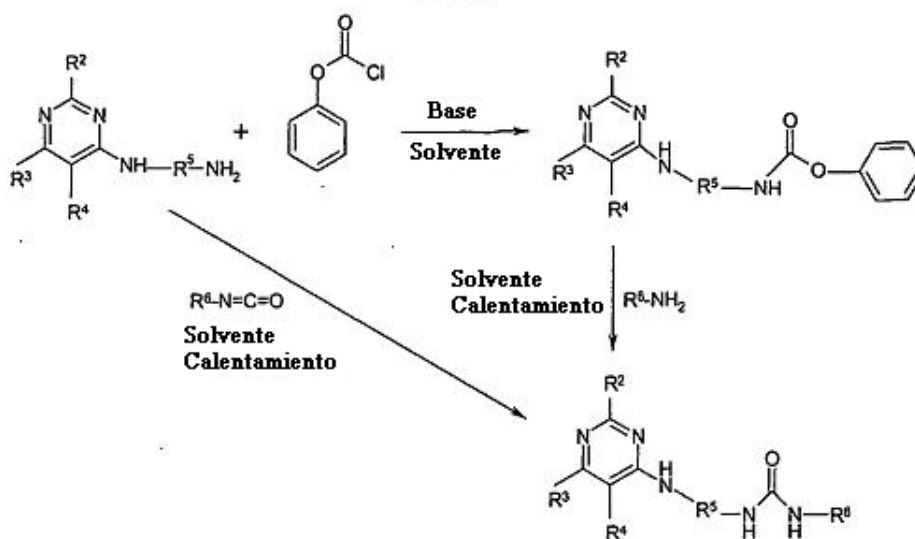


[0204] R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son definidos en la reivindicación 1, representando R^2 y R^4 a -H y siendo D seleccionado -OH o -Hal.

[0205] La síntesis de derivados de urea según la presente invención ha tenido lugar según los dos procedimientos sintéticos mostrados en el **esquema 9**:

El derivado de urea puede obtenerse haciendo reaccionar una amina compuesta con un isocinato usando un solvente como dioxano y a una temperatura de 60 a 100°C, preferentemente de 70 a 90°C.

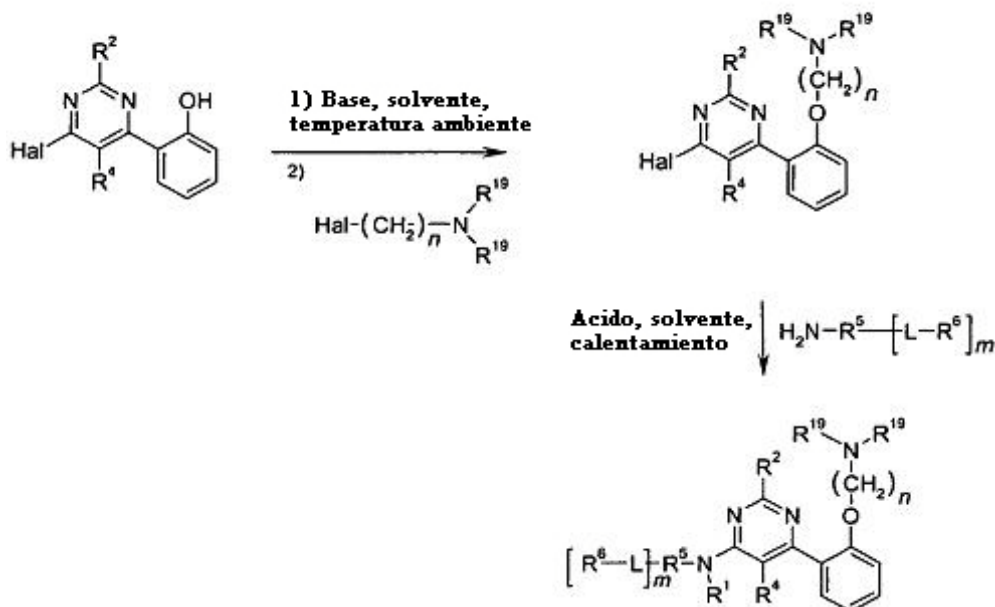
Esquema 9



[0206] R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen el significado como definido en la reivindicación 1.

El segundo procedimiento sintético comienza cuando un compuesto de amina reacciona ante una cantidad equimolar de fenilo cloroformato, teniendo esta reacción lugar en la presencia de una base como piridina, NEt_3 o DIPEA, y un solvente como THF, DMF, dioxano o MTBE. La reacción es performada a una temperatura entre 0 y 60°C, preferentemente a una temperatura entre 10 y 40°C, más preferentemente entre 20 y 30°C. En un segundo paso de la reacción, un compuesto de amina conteniendo R^6 reacciona con el derivado de carbamato para obtener el producto deseado. Esta reacción es performada en un solvente como THF, DMF, dioxano o MTBE y la reacción tiene lugar a temperaturas entre 20 y 100°C, preferentemente a temperaturas entre 30 y 80°C, más preferentemente entre 40 y 60°C.

Esquema 9A



R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{19} , L y m tienen el significado como definido en la reivindicación 1, representando R^2 y R^4 a -H. n es seleccionado 1-8.

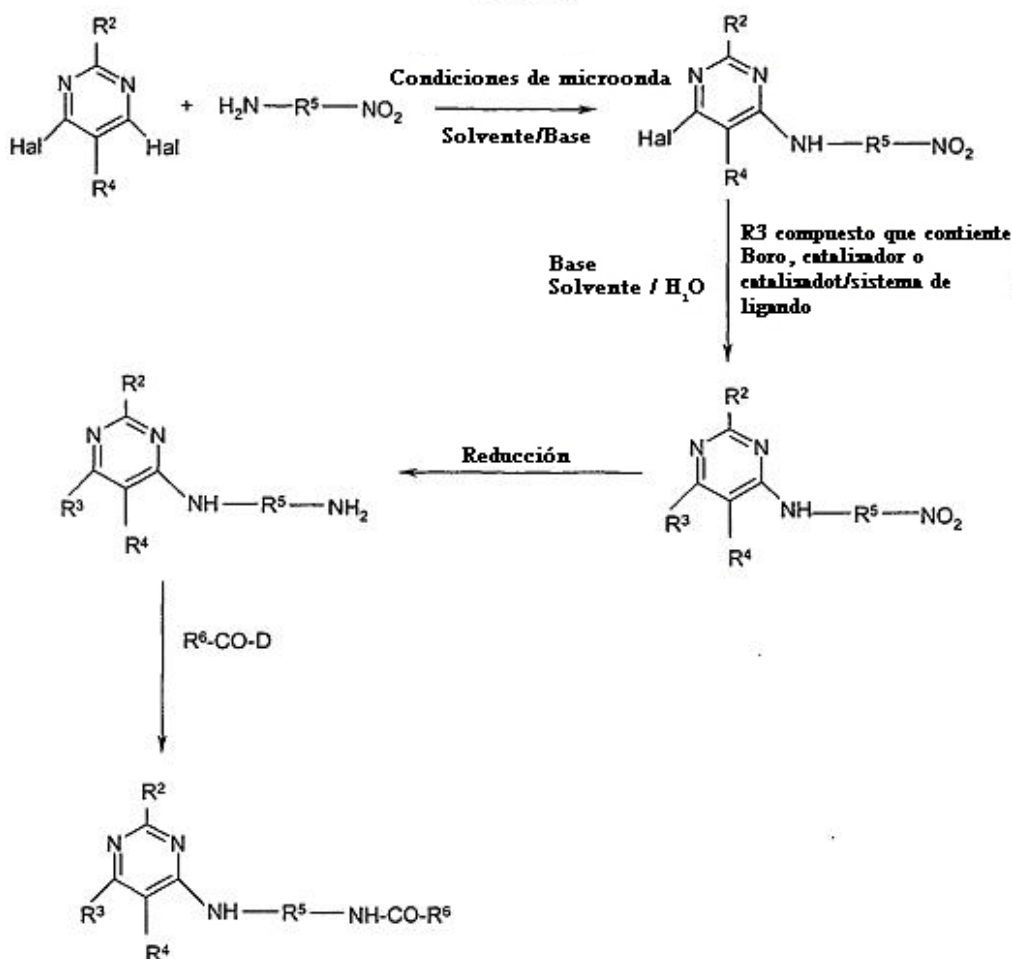
NaH es usado como base en solventes orgánicos como THF y DMF. La aminación tiene lugar bajo la catálisis ácida según el esquema 1.

[0207] La síntesis de los derivados de amida según la presente invención usando un método diferente para el paso de la aminación es mostrado en el esquema 10.

[0208] La reacción de aminación tiene lugar en un solvente polar,, usando 1 equivalente del derivado de nitroanilina y 2 equivalentes del derivado 4,6-pirimidina dihalogenada en presencia de una base. El solvente polar preferente es N-metil-2-pirrolidinona (NMP) o un alcohol más bajo como isopropanol o butanol, la base orgánica es seleccionada entre N, N-diisopropiletilamina (DIPEA), N-metil-piperidina o NEt_3 . Esta reacción es performada usando las siguientes condiciones de microondas como descrito por G. Luo et al, Tetrahedron Letters 2002, 43, 5739-5743.

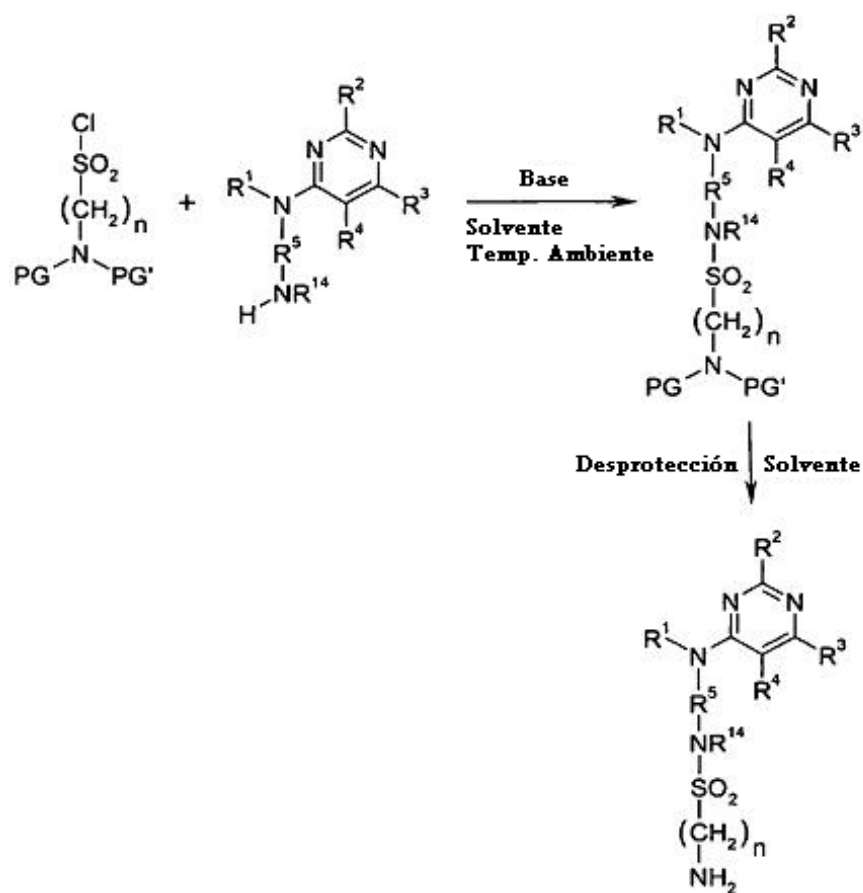
[0209] Como siguiente paso de reacción se hace un acoplamiento Suzuki bajo las condiciones descritas en el esquema 1. El siguiente paso de reducción puede ser performado como descrito por Ioffe et al., Russian Chemical Review 1966, 35, 19. El último paso de reacción es análogo al descrito en el esquema 2.

Esquema 10



[0210] R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen el significado como definido en la reivindicación 1, D es definido como en el esquema 2 y Hal es definido como en el esquema 1.

Esquema 10A

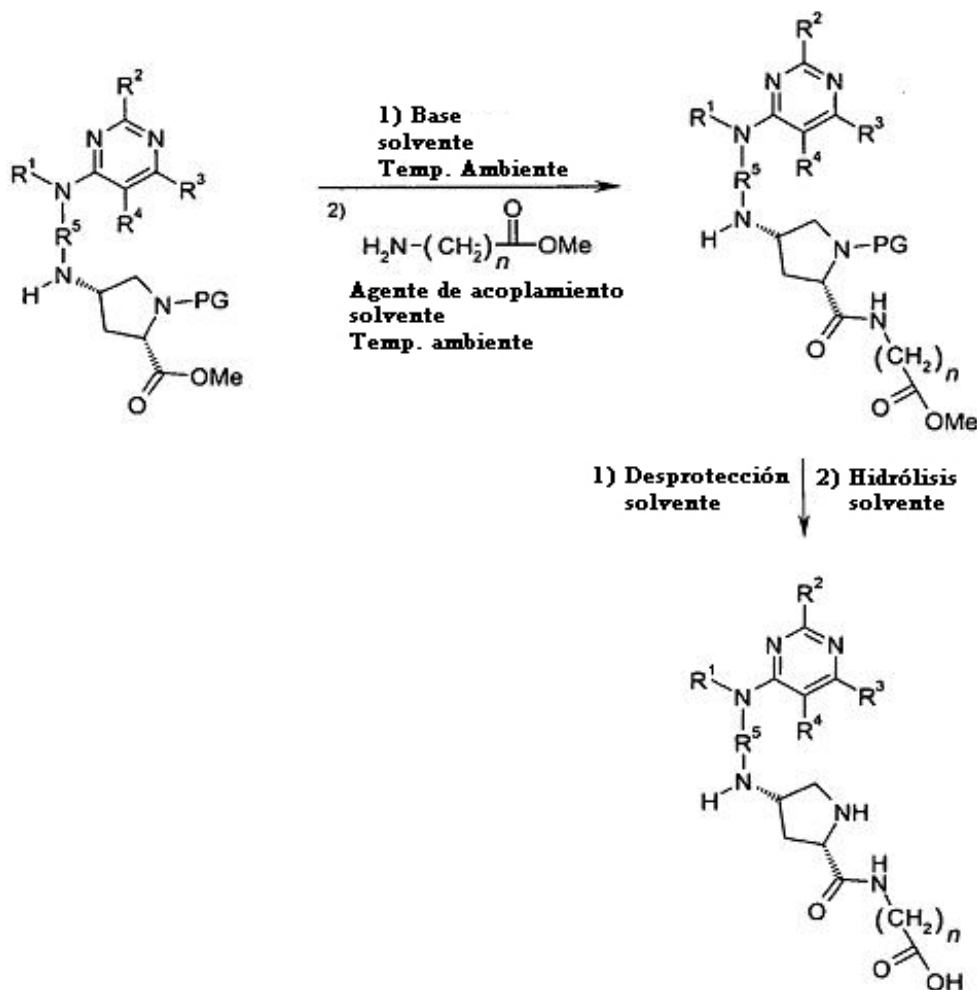


[0211] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^{14} tienen el significado como definido en la reivindicación, representando R^2 y R^4 a -H, y PG y PG' representa grupos protectivos, siendo PG = PG' o PG' = H, como definido abajo. n es seleccionado entre el 1 y el 8.

Para la protección de la función del amino se usan grupos protectivos generales. Preferentemente, el grupo protectivo phthaloyl, pero también carbamatos como carbamato-t-butil (BOC) o un grupo de carbamato 9H-fluorenilo-9-ilmetil (FMOC).

El grupo phthaloyl puede ser introducido usando anhídrido ftálico, phthalimida- NCO_2Et , o bien o- $(\text{CH}_3\text{OOC})\text{C}_6\text{H}_4\text{COCl}$ en solventes orgánicos y a temperaturas elevadas, preferentemente usando una base. El grupo BOC puede ser introducido usando $(\text{BOC})_2\text{O}$, BOC- ONH_2 , BOC- N_3 o BOC-O- $\text{CHCl}-\text{CCl}_3$, preferentemente $(\text{BOC})_2\text{O}$. El grupo BOC es introducido en un solvente polar, agua o una mezcla de agua y solvente bajo condiciones básicas. El grupo FMOC puede ser introducido usando FMOC-Cl, FMOC- N_3 , FMOC-OBt (Bt = benzotriazol-1-yl), FMOC-OSu (Su = suquinimidilo) o FMOC- OC_6F_5 . El grupo FMOC es introducido bajo condiciones básicas en un solvente polar o una mezcla de agua y solvente, usando una base de NaHCO_3 .

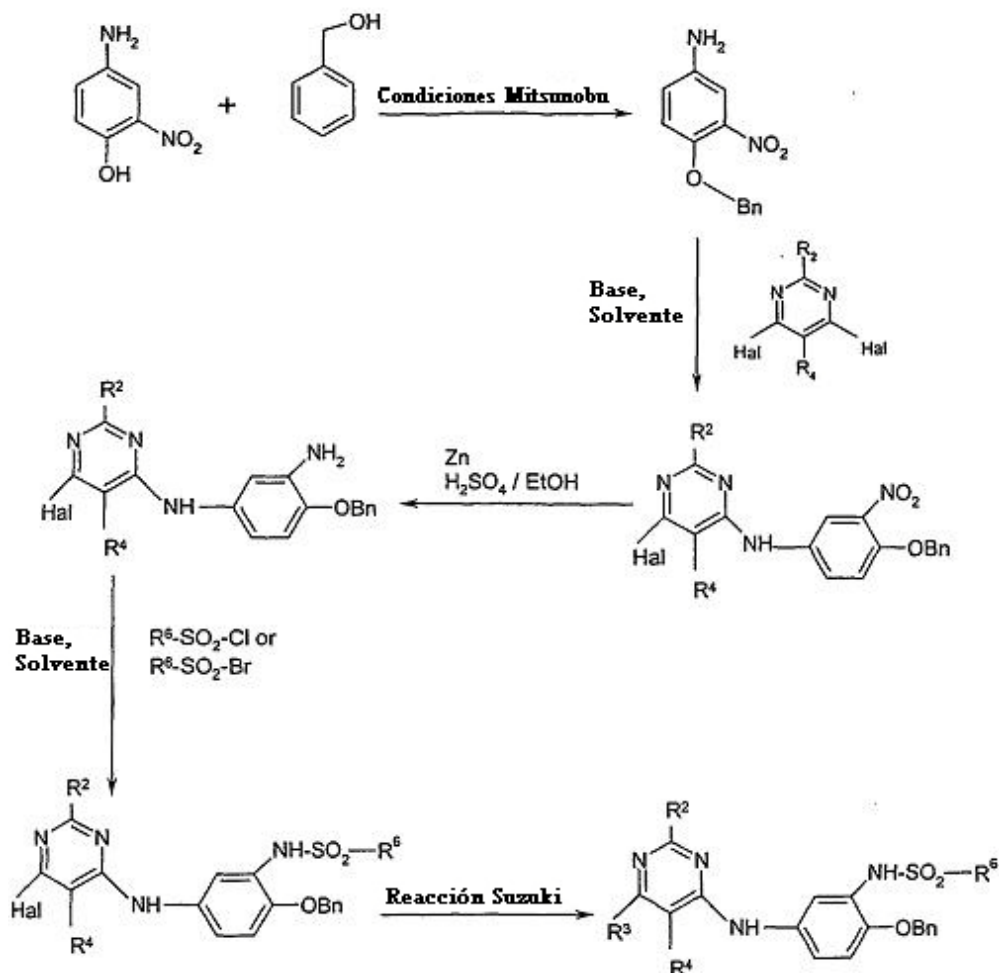
Esquema 10B



[0212] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen el significado como definido en la reivindicación 1, representando R^2 y R^4 a -H, y PG al grupo protector, preferentemente un carbamato como carbamato t-butilico (BOC). n es seleccionado entre 1-8. La hidrólisis del grupo éster es realizada en un solvente orgánico y agua como THF/agua con una base como LiOH. El acoplamiento de las amidas tiene lugar según los métodos generales EDC·HCl/HOBt de las condiciones de acoplamiento en solventes orgánicos como DMF a temperatura ambiente.

[0213] Los compuestos según la presente invención, representando L a $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ pueden ser sintetizados como descrito en el esquema 11:

Esquema 11



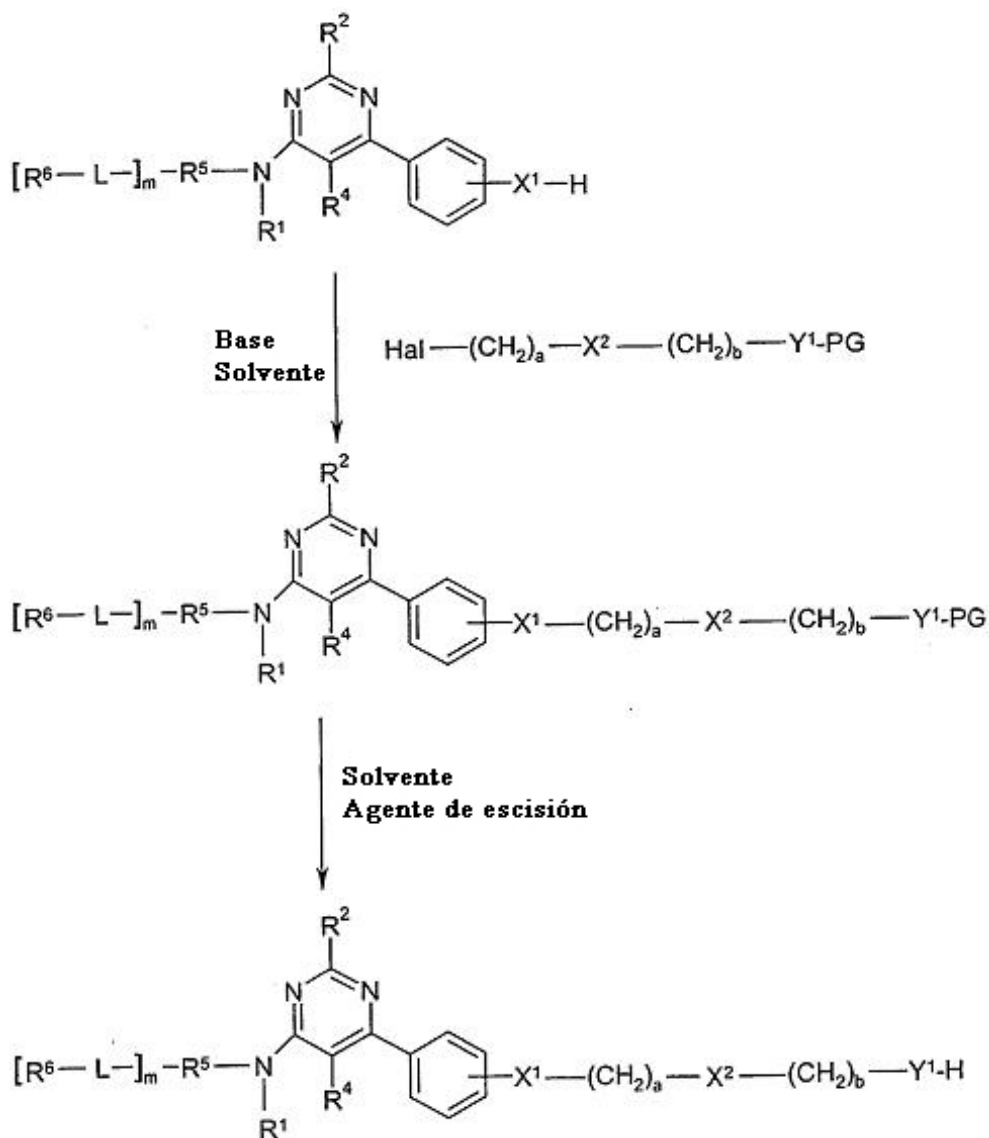
[0214] Bn = Benzilo; R^2 , R^3 , R^4 y R^6 tienen el significado como definido en la reivindicación 1.

[0215] En un primer paso de la reacción, el benziléter compuesto puede ser sintetizado usando las condiciones como descritas por O. Mitsunobu et al., Synthesis, 1981, 1-28:

El Amino-nitrofenol se reactiva con benzilalcohol en la presencia de trialkyl- o triarylphosphine, como trifenilfosfina y en la presencia de un alquilo azodicarboxilato como dietilazo dicarboxilato (DEAD) en un solvente como diclorometano para obtener benziléter. La animación de este intermediario puede tener lugar bajo las condiciones según descritas en el esquema 1. La siguiente reducción de Zn puede ser performada como descrita por Ioffe et al., Russian Chemical Review 1966, 35. 19. Los últimos dos pasos de la reacción, mostrados en el esquema 11, pueden ser performados de forma análoga como descritos en el esquema 2 o en el esquema 1 (reacción Suzuki).

La síntesis de los compuestos de la fórmula general (II) está representada en el esquema 12:

Esquema 12



[0216] R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, L y m tienen el significado como definido en la reivindicación 1;

X¹ representa a -NH-, -S- o -O-, Y¹-H, a y b tienen el significado definido en la reivindicación 58, PG representa al grupo protector como definido en el esquema 6 y Hal representa -Cl, -Br o -I.

[0217] En un primer paso de la reacción una pirimidina derivada reacciona con un derivado de haluro de alquilo según el esquema de abajo, en un solvente aprótico polar como DMF, THF, NMP o dioxano, en la presencia de una base fuerte como NaH, NaNH₂, LiNH₂ o KO^tBu, a temperaturas entre 0 y 50°C, preferentemente a temperaturas entre 10 y 40°C, más preferentemente a temperaturas entre 20 y 30°C.

Los intermediarios obtenidos pueden ser transformados entonces en el producto deseado, dividiendo el grupo protector como descrito para la reacción correspondiente en el esquema 6.

Preparación de los compuestos:

[0218] Los datos LC-MS para cada compuesto abajo mencionado se muestran explícitamente en la tabla 2,

IA) Preparación de los compuestos 24, 25 y 72 (según el esquema 1):

[0219] A una solución de 4,6-Dicloropirimidina (0,67mmol) en iPrOH (5mL), se añadió NEt₃ (1,3mmol) a temperatura ambiente seguido del amino (0,67mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 18 horas. El solvente fue evaporado

bajo presión reducida y el residuo sólido suspendido en H₂O (~5mL). El sólido fue separado por filtración, lavado con agua (2x), Et₂O (3x) y a continuación secado para conseguir el producto.

IB) Preparación del compuesto 309 (según el esquema 1):

[0220] 4,6-Dicloropirimidina (1,5 mmol), metil 4-aminobenzoato (1,5 mmol) y una solución de 3M HCl (4 gotas) fueron suspendidos en iPrOH (16 ml) y calentados en un sistema de microondas personal de optimización química a 100°C durante 1200 s.

Al reposar a temperatura ambiente se formó una decantación que se filtró. El solvente del depósito fue evaporado bajo presión reducida y resulta en el producto intermedio del 71% de un sólido color crema. Una suspensión de lo último (0,38 mmol), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxiborolan-2-yl)anilina (0,38 mmol), carbonato sódico (1,14 mmol), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2 mol%) se calentó en una mezcla de DME/EtOH/agua (4 ml / 0,5 ml / 0,5 ml) en un sistema de microondas personal de optimización química a 100°C durante 1500 s.

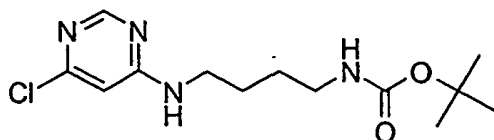
La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó bajo presión reducida.

El producto crudo se purificó mediante el preparado-HPLC (XTerra Prep MS C₁₈ 5 µm, 19 x 150 mm, gradiente de agua del MeCN durante 13 min) y se consiguió el compuesto 309 en un 37%.

IC) Preparación del compuesto 306 (según el esquema 1):

[0221]

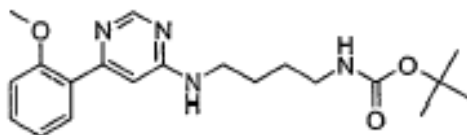
a) Preparación de [4-(6-cloro-pirimidina-4-ylamino)-butil]-ácido carbámico tert-butil éster



4,6-Dicloropirimidina (4.14 mmol) y tert-butil 4-aminobutylcarbamato (4.14 mmol) se disolvieron en 13 ml de 2-propanol y se añadieron 3 gotas de 3M acuoso HCl. Se calentó la mezcla en un sistema de microondas personal de optimización química a 100°C durante 900 s.

La mezcla de reacción se vertió en una solución diluida con saturación acuosa NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x). Secado de la capa orgánica (Na₂SO₄) y evaporación del solvente bajo presión reducida con el resultado de producto crudo que se utilizó en DMSO (2,5 ml) y se purificó mediante prep.-HPLC (XTerra Prep MS C₁₈ 5 µm, 19 x 150 mm, gradiente del agua de MeCN durante 14 min), consiguiendo el 41 % de un sólido blanco.

b) Preparación del compuesto 306



[0222] El carbamato mostrado arriba (0,65 mmol), 2-ácido metoxifenilborónico (0,67 mmol), carbonato sódico (1,95 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol%) se suspendieron en una mezcla de DMF/EtOH / agua (15 ml / 2 ml / 2 ml). Se calentó la mezcla en un sistema de microondas personal de optimización química a 130°C durante 720 s.

La mezcla de reacción se vertió en una solución diluida con saturación acuosa NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x). Secado de la capa orgánica (Na₂SO₄) y evaporación de los solventes bajo presión reducida con el resultado de producto crudo que se utilizó en DMSO (1,5 ml) y se purificó mediante prep.-HPLC (ZORBAX Bonus-RP Prep C₁₈ 5 µm, 21,2 x 150 mm, gradiente del agua de MeCN durante 14 min), consiguiendo el 22% de un sólido amarillo pálido.

IIA) Preparación de los compuestos 1-17, 18-22, 28, 31, 32, 35, 39, 40, 51, 52, 55-59, 62, 63, 67, 69, 73, 75-77, 85, 92-102, 104-110, 114-119, 121-146, 149-160, 162-193, 197, 200, 202-205, 214, 215, 331-376 (Acoplamiento Suzuki según el esquema 1):

[0223] A una solución del producto intermedio obtenido mediante el método de preparación I (0,35mmol) en un DMF desgasado se le añadió un compuesto de boro (0,38mmol) seguido de NaHCO₃ (0,88mmol) disuelto en H₂O (~1ml) desgasado, PdOAc₂ (0,035mmol) y PPh₃ (0,07mmol). La mezcla se calentó a 80-90°C (temperatura del baño de aceite) bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18h. Tras enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (~30mL), se lavó con H₂O (3x-5mL) y se secó (MgSO₄). El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo purificado mediante cromatografía de flash.

Se puede utilizar el siguiente procedimiento alternativo de elaboración: Al completar la reacción, los solventes fueron evaporados bajo presión reducida y el residuo se ha dividido entre EtOAc/H₂O. La capa H₂O fue separada y extraída con EtOAc (2x). Los extractos combinados y la capa orgánica fueron secados (MgSO₄), el solvente fue evaporado

bajo presión reducida y el residuo purificado mediante cromatografía de flash. Se usó en algunos casos 2-(Diciclohexilfosfino)bifenil como ligante en vez de trifenilfosfina para facilitar el proceso de purificación.

IIB) Preparación de los compuestos 265, 293, 305, 318, 319, 322 (según el esquema 1):

[0224] 4,6-dicloropirimidina (0,72mmol), 2-ácido metoxifenilborónico (0,66 mmol), carbonato sódico (1,97 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3 mol%) se suspendieron en una mezcla de DMF/EtOH / agua (2,5 ml / 0,38 ml / 0,38 ml).

Se calentó la mezcla en un sistema de microondas personal de optimización química a 130°C durante 900 s. Se añadieron iPrOH (5 ml) y el correspondiente derivado de anilina (0,66 mmol) y la mezcla se trató con conc. HCl removiendo para alcanzar un pH de 1-2. La mezcla se calentó a continuación en el microondas a 150°C durante 900s.

El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo sólido suspendido en H₂O (10 mL). La mezcla alcanzó con una solución de NaHCO₃ saturado un pH = 6-7 y se extrajo con EtOAc (3x 20 ml). Las materias orgánicas se lavaron con solución salina y se secaron encima de Na₂SO₄. Tras evaporar el solvente se introdujo el residuo en DMSO y se evaporó mediante prep.-HPLC (XTerra Prep MS C₁₈ 5 µm, 19 x 150 mm, gradiente del agua de MeCN durante 13 min). En el caso de productos con un grupo ácido en la parte de anilina, se prepararon los correspondientes ésteres de metilo mediante el tratamiento con TMSCHN₂ (2-4 eq.) en DCM / MeOH (2 mL / 1 mL) a temperatura ambiente.

IIC) Preparación de los compuestos 268, 307 y 313 (según el esquema 1 &2):

[0225] Se disolvió 6-Nitroindolina (1,2 mmol) en DCM (8 ml), se trató con piridina (2,4 mmol) y se enfrió a 0°C. Se añadió MeSO₂Cl (1,3 mmol) con gotas y se permitió que la mezcla se removiera a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución 0,5 M HCl (10 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con DCM (10 ml) y dos veces con EtOAc (10 ml). Las materias orgánicas se lavaron con solución salina, se secaron encima de Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo seco se disolvió en MeOH (5 ml) y THF (4 ml). Se añadió Pd/C (100 mg) y se removió la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se filtró a través de un pad de Celite que se lavó con cantidad abundante de MeOH y EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se secó. El derivado crudo 6-amino indolina y 4,6-dicloropirimidina (1,5 mmol) se disolvieron en isopropanol (6 ml) y HCl concentrado (0,4 ml) y la mezcla se calentó hasta el reflujo durante 2,5 h.

Para la precipitación del producto intermedio la mezcla se guardó durante la noche en la nevera. El precipitado (sal HCl) se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de isopropanol frío y se secó. El producto intermedio (0,17 mmol), el correspondiente ácido metoxifenilborónico (0,2 mmol), Na₂CO₃ (0,58 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3 mol%) se suspendieron en una mezcla de DMF/EtOH / agua (1,5 ml / 0,3 ml / 0,2 ml). La mezcla se calentó en el microondas a 125°C durante 1200 s. Se añadió H₂O (30 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc (40 ml). Se añadió solución NH₄Cl saturada (20 ml) a la fase de agua y se volvió a extraer dos veces con EtOAc (40 ml). Las materias orgánicas se lavaron con solución salina y se secaron encima de Na₂SO₄. Tras evaporar el solvente se introdujo el residuo en DMSO y se evaporó mediante prep.-HPLC (XTerra Prep MS C₁₈ 5 µm, 19 x 150 mm, gradiente del agua de MeCN durante 13 min).

III) Preparación de los compuestos 29, 36, 37, 41, 42, 45-50, 52, 61, 64, 65, 70, 71, 84, 87, 89 y 97 (formación de compuesto de amida según el esquema 2):

[0226] A una solución de un compuesto de amina (0,24mmol) en THF (4mL) se añadió un compuesto ácido (0,26 mmol) a temperatura ambiente seguido de NEt₃ (0,36mmol) y HBTU (0,25mmol). La mezcla se removió a temperatura ambiente durante 1 h y luego a ~40°C (temperatura del baño de aceite) durante 18h. Tras enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (~5mL), se extrajo con EtOAc (3x) y el extracto combinado se secó (MgSO₄). El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo purificado mediante cromatografía de flash.

IV) Preparación de los compuestos 23, 33 y 34 (formación de compuesto de sulfonamida según el esquema 2):

[0227] A una mezcla de N-[6-(2-Metoxi-fenil)-pirimidin-4-yl]-benceno-1,4-diamina (0,229mmol) en CH₂Cl₂ (6mL) y enfriada a ~0°C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió Et₃N (0,274mmol) seguido por el sulfonylclorito (0,252mmol). Se permitió que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y luego se removió durante 60h. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo sólido suspendido en agua extraído con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron (Mg₂SO₄) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de flash para conseguir el producto.

VA) Preparación de los compuestos 44, 54, 72, 88, 147, 148, 161, 194-196, 198, 199, 201, 206-213 (según el esquema 3):

[0228] El compuesto de éster, 4-(6-Cloro-pirimidina-4-yl-amino)-metilester ácido benzoico se preparó según el método I. La reacción se realizó en NMP como solvente utilizando iPr₂NEt como base a 100-110°C (temperatura del baño de aceite) durante 18h. El producto fue precipitado tras añadir agua a la mezcla de reacción y luego fue

separado mediante filtración, lavado con agua (2x), dietileter (2x) y secado. Se aisló el compuesto de éster como sólido marrón pálido con un rendimiento del 77%.

δ_H (**d₆ DMSO**): 3.80 (3H, s, COOMe), 6.85 (1H, s), 7.75 (2H, d), 7.90 (2H, d), 8.55 (1H, s), 10,15 (1H, s, NH).

A una solución de 4-(6-Cloro-pirimidin-4-yl-amino)-metilester de ácido benzoico (0,1g, 0,38mmol) en THF (3mL) se añadió LiOHxH₂O (0,017g, 0,42mmol) disuelto en H₂O (1mL) y la mezcla se removió a temperatura ambiente durante 18h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2x). La capa H₂O fue acidificada (2,5 M HCl) y extraída con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y el solvente evaporado bajo presión reducida para conseguir 4-(6-Cloro-pirimidin-4-yl-amino)-ácido benzoico como un sólido amarillo pálido.

δ_H (**d₆ DMSO**): 6.95 (1H, s), 7.80 (2H, s), 7.95 (2H, s), 8.65 (1H, s) 10,30 (1H, s) 12,75 (1H, bs, COOH)

a) Empezando del arriba mencionado 4-(6-Cloro-pirimidina-4-yl-amino)- ácido benzoico se sintetizaron los siguientes compuestos según el método III.

b) Empezando del arriba mencionado 4-(6-Cloro-pirimidina-4-yl-amino)- ácido benzoico amidas (compuesto 72 y compuesto 88) se sintetizaron los siguientes compuestos 44 y 54 según el método II:

VB) Preparación de los compuestos 226, 231 y 330 (según el esquema 3):

[0229] 4,6-dicloropirimidina (1,8 mmol), 2-ácido metoxifenilborónico (1,8 mmol), carbonato sódico (5,4 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2 mol%) se suspendieron en una mezcla de DMF/EtOH / agua (12 ml / 1,8 ml / 1,8 ml). Se calentó la mezcla en un sistema de microondas personal de optimización química a 130°C durante 600 s.

La solución se vertió en una solución saturada acuosa NH₄Cl (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó bajo presión reducida para conseguir el producto crudo.

Este material (1,8 mmol) se disolvió en iPrOH (10 ml), metil 4-aminobenzoato (2,4 mmol) y se añadió una solución de 3M HCl solution (6 gotas). La mezcla se calentó a continuación en el microondas a 120°C durante 900 s y se enfrió a continuación a temperatura ambiente.

El precipitado se filtró, se lavó con iPrOH y se secó. Así se consiguió el producto intermedio con un rendimiento del 49% (en 2 pasos).

Este ultimo compuesto (1,2 mmol) se disolvió a continuación en THF/agua (3 ml/6 ml) y se añadió litio hidróxido (3.58 mmol). Removiendo la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas se consiguió la completa conversión y la solución alcanzó un pH = 1 mediante la adición de una solución de 3 M HCl. Se formó un precipitado y una filtración produjo 4-[6-(2-metox-fenil)-pirimidina4-yl-amina]-ácido benzoico con un rendimiento cuantitativo.

Este derivado de pirimidina (0,22 mmol) reaccionó a continuación con diferentes aminas (0,22 mmol) en DMF (1,5 ml) con EDC·HCl (0,28 mmol) y HOBt (0,07 mmol). Tras remover durante 4-20 h la reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Purificación mediante el preparado-HPLC (XTerra Prep MS C₁₈ 5 μ m, 19 x 150 mm, gradiente de agua del MeCN durante 13 min) o cromatografía de flash (SiO₂) y se consiguieron los compuestos 231, 226 y 330 con un rendimiento de hasta el 81%.

VIA) Preparación de los compuestos 26 y 27 (según el esquema 4 & 8)

[0230] A una mezcla de N-[6-(2-Metoxi-fenil)-pirimidina-4-yl]-benceno-1,4-diamina (0,68mmol) en DMF (4,6mL), bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió NaH (0,75mmol) y la mezcla se removió durante 30min. Se añadió MeI (0,68mmol) por gotas y la mezcla de reacción se removió durante 42h. La mezcla se diluyó entonces con H₂O (~7 mL) y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron (Mg₂SO₄) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O para conseguir el producto como sólido marrón.

[0231] Este compuesto se prepara según el procedimiento descrito para el compuesto 26 pero en vez del compuesto de diamina se usa N-{4-[6-(4-Hidroxi-fenil)-pyrimidin-4-ylamino]-fenyl}-4-metil-benzenosulfonamida. Se usó THF como solvente y 1 eq de Bromoacético ácido metilester como agente alquilante.

La reacción se realizó a 50-60°C (temperatura del baño de aceite) durante 18h.

La mezcla cruda de reacción se purificó mediante cromatografía de flash para conseguir el producto como un sólido amarillo pálido.

VIB) Preparación de los compuestos 234, 327, 328 y 329 (según el esquema 8A)

[0232] Se añadió a una solución del derivado de prolina (0,22 mmol) (preparada analógicamente al compuesto descrito en M. Tamaki, G. Han, V. J. Hruby, J. Org. Chem. 2001, 66, 3593-3596; J. A. Gómez-Vidal, R. B. Silverman, Org. Lett. 2001, 3, 2481-2484; D. J. Abraham, M. Mokotoff, L. Sheh, J. E. Simmons, J. Med. Chem. 1983, 26, 549-554) y 4-[6-(2-metoxifenil)-pirimidina-4-yl-amino]-ácido benzoico (0,22 mmol) en DMF (1,5 ml) EDC·HCl (0,28 mmol) y HOBt (0,07 mmol) y la reacción se removió a temperatura ambiente durante 4 a 18 h.

La solución se vertió en agua NH₄Cl (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de flash (SiO₂, c-hexano/EtOAc, 1:2) y el resultado fue el compuesto 234 con un rendimiento del 40%.

El compuesto 234 (0,16 mmol) se disolvió en in DCM (4 ml) y se trató con TFA (4 ml). Tras remover durante una hora a temperatura ambiente, el solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de flash (SiO₂, DCM/MeOH 95:5 + 0,5 vol% NEt₃) consiguiendo el compuesto 327 en el 76%. La siguiente reacción del compuesto 327 (0,11 mmol) en THF/agua 1:2 con LiOH (0,44 mmol) a temperatura ambiente durante 48 horas dio tras purificación mediante el prep. -HPLC (ZORBAX Bonus-RP Prep C₁₈ 5 µm, 21,2 x 150 mm, gradiente del agua de MeCN durante 15 min) el compuesto 328. A una solución del compuesto 234 (0,89 mmol) en THF (3 ml) se le añadió agua (6 ml) y litiohidróxido (3,55 mmol) y la reacción se removió a temperatura ambiente durante 40 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta los 0°C y se añadió solución 3 M HCl hasta formar un precipitado. Mediante filtración y secado del sólido se consiguió el deseado producto intermedio en un 88%. El último (0,19 mmol) se disolvió en DMF (7 ml), se añadieron metilo 6-aminobenzoato (0,24 mmol), EDC·HCl (0,24 mmol) y HOBt (0,06 mmol) y se removió la reacción durante 4 h. Se añadió otra parte de metilo 6-aminobenzoato (0,12 mmol), EDC·HCl (0,12 mmol) y HOBt (0,03 mmol) y se removió la reacción durante otras 15 h. Se añadió agua (25 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Mediante purificación por cromatografía de flash (SiO₂, DCM/MeOH 95:5) se consiguió el producto en 89%. A una solución de este compuesto (0,024 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) y la reacción se removió a temperatura ambiente durante 30 min. Tras la evaporación del solvente bajo presión reducida y secado del aceite resultante, se disolvió el producto crudo en THF (1 ml). Se añadieron agua (2 ml) y litio hidróxido (1,00 mmol) y la reacción se removió a temperatura ambiente durante 64 h. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y la mezcla resultante purificada mediante prep.-HPLC (XTerra Prep MS C₁₈ 5 µm, 19 x 150 mm, gradiente del agua de MeCN durante 13 min). Se obtuvo el compuesto 329 con un 73%.

VII) Preparación de los compuestos 30, 66, 68, 81-83, 86, 90-91 (según el esquema 6 mediante desprotección de sustituyentes protegidos):

[0233] Los compuestos protegidos BOC se pueden sintetizar según el protocolo de reacción descrito en el esquema 6.

[0234] A una solución del compuesto de N-Boc (0,07mmol) en TFA/CH₂Cl₂ (1mL, 1:1) se le añadieron unas cuantas gotas de agua y la mezcla se removió a temperatura ambiente durante 2-18h. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (5 mL) y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc/NaHCO₃ (solución acuosa saturada), (~15m, 1:1). La capa orgánica se separó se secó (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó bajo presión reducida para conseguir el producto.

VII) Preparación de los compuestos 43, 60, 74, 78-80 (según el esquema 7):

[0235] A una mezcla de 6-Cloro-pirimidina-4-yl-aril-amino (0,3mmol) en i-PrOH (1mL) en el microondas se le añadió amino (0,685g, 0,6mmol) seguido por i-Pr₂NEt (0,6mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo condiciones de microondas (200W, t = 160°C) durante 2h y 15min y luego, tras haberse enfriado a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc/H₂O (~12m, 2:1). La capa orgánica fue separada y la capa de H₂O extraída con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄), el solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo purificado mediante cromatografía de flash para conseguir el producto.

IXA) Preparación de los compuestos 38 y 111-113 (según el esquema 9):

[0236] A una suspensión de un amino (0,17mmol) en dioxano (2ml) se añadió isocianato (0,19mmol) y la mezcla se calentó a 80-90°C (temperatura del baño de aceite) durante 24h. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo purificado mediante cromatografía de flash para conseguir el producto. Abajo se describe un método alternativo para sintetizar derivados de urea según la presente invención:

Se añadió piridina (0,7mMol) a una suspensión de un amino (0,3mMol) como indicado en el esquema 9 en THF seco (3 mL), seguido por fenilcloroformato (0,3mMol). La mezcla se removió a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo dividido en EtOAc:H₂O. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se removió el solvente y el carbamato obtenido se usó en el siguiente paso sin más purificación.

Un compuesto amino (0,10mMol) se añadió a una solución del carbamato (0,07mMol) en THF seco (2,5 mL) y la mezcla se calentó a 50°C durante 72 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente apareció un precipitado que se recogió mediante filtración y se lavó con Et₂O para conseguir el producto deseado con un rendimiento del 59% y una pureza del 100% mediante LC/MS.

IXB) Preparación de los compuestos 292, 323 - 326 (según el esquema 9A):

[0237] 4,6-dicloropirimidina (3,7 mmol), 2-ácido hidroxifenilborónico (1,2 mmol), carbonato sódico (3,7 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2 mol%) se suspendieron en una mezcla de DMF/EtOH / agua (12 ml / 1,8 ml / 1,8 ml). Se calentó la mezcla en un sistema de microondas personal de optimización química a 100°C durante 1500 s. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa NH₄Cl (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó bajo presión reducida para conseguir el producto crudo. La cromatografía de flash consiguió el producto intermedio como un polvo de amarillo claro con un rendimiento del

68%. A una suspensión de NaH (3.10 mmol) en DMF seco (1,0 ml) bajo nitrógeno a 0°C se añadió una solución del producto intermedio arriba descrito (0,97 mmol) en DMF seco (1,5 ml). La mezcla resultante se removió a 0°C durante 15 min. Los correspondientes 2-cloro- ó 2-bromoetilaminos (como sales de clorhidrato o hidrobromido) se añadieron entonces (1,26 mmol) y la reacción se removió a 0°C durante 3 h, entonces se retiró el baño enfriador y se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente.

Tras 4 horas se diluyó la reacción con EtOAc (20 ml) y se añadió cuidadosamente agua (10 ml). Tras la extracción con EtOAc (3x) y secado de las capas orgánicas (Na₂SO₄) se consiguió el producto crudo con evaporación del solvente bajo presión reducida.

Se disolvió este producto intermedio (0,18 mmol) sin más purificación en iPrOH (2,4 ml), se añadieron metil 4-aminobenzoato (0,23 mmol) y una solución de 3M HCl (2 gotas) y la reacción se calentó en un sistema de microondas personal de optimación química a 100°C durante 1200 s.

El precipitado (si se ha formado al reposar a 4°C durante 18 horas, de lo contrario el solvente se evaporó bajo presión reducida) se filtró y el sólido se disolvió en EtOAc (20 ml) y solución acuosa saturada NaHCO₃ (10 ml). El producto crudo se consiguió separando la capa orgánica tras el secado (Na₂SO₄) y la evaporación del solvente. El último se purificó mediante cromatografía de flash (SiO₂, DCM/MeOH 14:1 con 0,5 vol% NEt₃) y se consiguió el producto con un rendimiento de 59-78%.

X) Preparación del compuesto 53 (según el esquema 5):

[0238] A una solución de N-[6-(2-Metoxi-fenilpirimidina-4-yl)]-benceno-1,4-diamina (0,29mmol) en CH₂Cl₂ (10mL) y enfriada, NEt₃ (0,29mmol) se añadió el derivado de 5-cloro-benzotriazol carboxamida (0,29) como se muestra en el esquema 5.

La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. El solvente fue evaporado y el residuo purificado mediante cromatografía de flash para conseguir el product del compuesto protegido BOC como sólido blanco.

δ H (**d6 DMSO**): 1,50 (9H, s, Boc), 1,60 (9H, s, Boc), 4,00 (3H, s MeO), 7,15 (1H, t), 7,25 (1H, d), 7,50-7,60 (4H, m), 7,80 (2H, d), 8,05 (1H, d), 8,80 (1H, s), 9,75 (1H, s), 10,00 (1H, s) 11,55 (1H, s).

[0239] A una solución del compuesto protegido de BOC (0,11mmol) en CH₂Cl₂ (1,5m), se añadió TFA (1,5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se removió a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc/H₂O (15mL, 2:1v/v) y la capa de H₂O neutralizada con NaHCO₃ sólido.

La capa orgánica fue separada y la capa de H₂O extraída con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Mg₂SO₄) y el solvente se evaporó bajo presión reducida para conseguir el producto crudo. El material fue suspendido en agua, separado por filtración, lavado con agua (2x), Et₂O (3x) y a continuación secado para conseguir el producto.

XIA) Preparación del compuesto 119 (según el esquema 10):

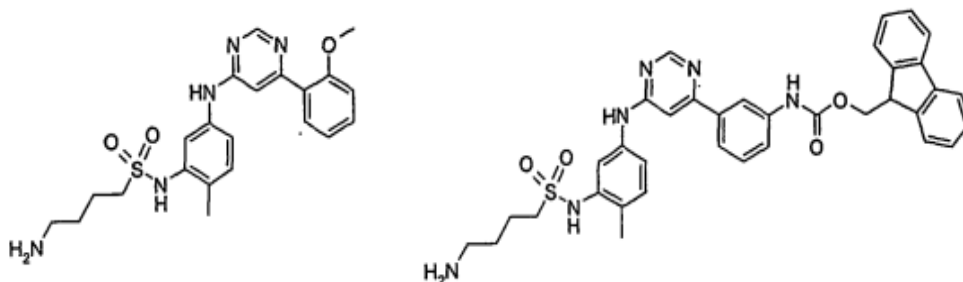
[0240] Se reaccionó 2-metil-4-nitroanilina (1mMol) con 4,6-dicloropirimidina (1mMol) en presencia de DIPEA (2mMol) bajo condiciones de microondas. Se realizó un acoplamiento Suzuki en este sustrato como descrito anteriormente arriba.

Se realizó una reducción de la transferencia de hidrógeno siguiendo un protocolo estándar (S. Hanessian et al., synthesis 1981, 396). El producto intermedio obtenido se reaccionó con pivaloiclorito usando las condiciones descritas en el esquema 2,

XIB) Preparación del compuesto 320 y (3-{6-[3-(4-Amino-butan-1-sulfonilamino)-4-metil-fenilamino]-pirimidina-4-yl}-fenil)-ácido carbámico 9H-fluoren-9-ylmetilester (según el esquema 10A):

[0241]

a) Preparación de 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-yl)-butan-1-ácido sulfónico {5-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ylamino]-2-metil-fenil}-amida y [3-(6-{3-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-yl)-butan-1-sulfonilamino]4-metil-fenilamino}-pirimidina-4-yl)-fenil]-ácido carbámico 9H-fluoren-9-ylmetilester



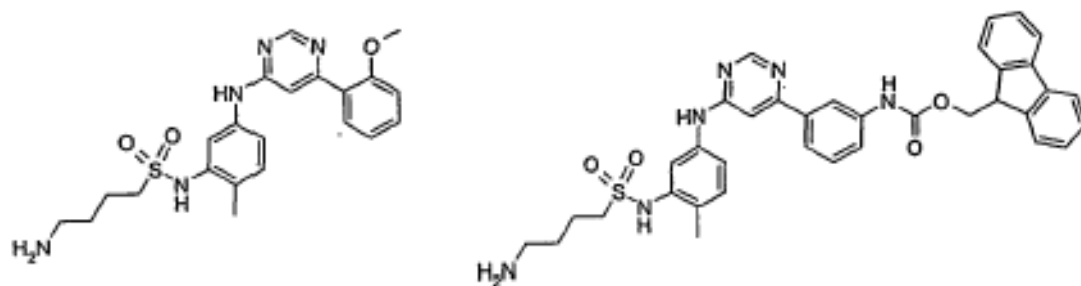
Se convirtió potasio 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-yl)-butan-1-sulfonato (preparado según Jiang, J., Wang, W. Sane, D. C. y Wang, B. Bioorg. Chem. 2001, 29, 357 - 379) a 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-yl)-butan-1-sulfonil clorito analógicamente a los compuestos descritos en el método de referencia arriba mencionado.

El sulfonil clorito (0,26 mmol) y N1-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-yl]-4-metil-benzeno-1,3-diamina (0,22 mmol; preparado según el esquema 1) o {3-[6-(3-amino-4-metil-fenilamino)-pirimidina-4-yl]-fenil}-ácido carbámico 9H-fluoren-9-ylmetilester (0,22 mmol; preparado según el esquema 1), se suspendieron en 15 ml de abs. CH₂Cl₂.

Se añadió piridina (2,2 mmol) y se removió la mezcla a temperatura ambiente durante 7 días.

Tras evaporar el solvente bajo presión reducida y el residuo amarillo se introdujo en DMSO (2ml) y se evaporó mediante prep.-HPLC (XTerra Prep MS C₁₈ 5 µm, 19 x 150 mm, gradiente del agua de MeCN durante 14 min) consiguiendo un 70% de polvos color crema .

b) Preparación del compuesto 320 y (3-[6-(3-(4-Amino-butan-1-sulfonilamino)-4-metil-fenilamino)-pirimidina-4-yl]-fenil)-ácido carbámico 9H-fluoren-9-ylmetilester



Compuesto 320

[0242] Cualquier sulfonamida protegida de N arriba mostrada (91,9 µmol) se disolvió en 10 ml de EtOH. Se añadió hidracina monohidrato (3,7 mmol) y se removió la mezcla a temperatura ambiente durante 6 días. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo se redisolvió en MeOH (3x) y se evaporaron los solventes. El residuo amarillo se introdujo en DMSO (3 ml) y se purificó mediante prep.-HPLC (ZorbaxBonus-RP C₁₈ 5 µm, 21,2 x 150 mm, gradiente del agua de MeCN durante 14 min) consiguiendo un 92% de polvos color amarillo pálido.

XII) Preparación del compuesto 120 (según el esquema 11):

[0243] A una solución de 4-amino, 2-nitrofenol (1 mmol), trifetil fosfin (1,2 mmol) y bencilalcohol (1,2 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de dietilazodicarboxilato (1,2 mmol) en diclorometano seco (2 ml). La mezcla resultante se removió a temperatura ambiente durante 18 horas. Mediante evaporación bajo presión reducida se consiguió una goma que fue purificada mediante cromatografía de columna (SiO₂;dietileter) para conseguir 4-benciloxi-3-nitro-anilina, rendimiento del 85%.

δ_H (d₆ DMSO): 5.24 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.85 - 6.95 (1H, m, ArH) 7.10 (1H, s, ArH), 7.20 (1H, d, ArH), 7.30 - 7.80 (5H, m, ArH)

[0244] La reacción de 4-benciloxi-3-nitro-anilina con 4,6-dicloropirimidina para conseguir 4-(4'benciloxi-3-nitrofenil) amino-6 -cloro-pirimidina se realiza mediante el método de preparación 1,

δ_H (d₆ DMSO): 5.34 (2H, s, CH₂Ar), 6.84, (1H, s, HetH), 7.30 - 7.75 (7H, m, ArH), 8.30 (1H, m, ArH), 8.55 (1H, s, Het H), 10,10 (1H, s, NH)

[0245] A una solución de 4-(4'benciloxi-3-nitrofenil)amino-6 -cloro-pirimidina (4.91 g) y ácido sulfúrico (8 ml) en etanol (300 ml) se le añadió polvo de zinc (4.49 g). Se calentó la mezcla bajo reflujo durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se basificó con sodio hidrógeno de carbonato. Tras la evaporación bajo presión reducida el residuo se disolvió en etilacetato y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó bajo presión reducida. El residuo fue entonces sometido a cromatografía de columna (SiO₂;etil acetato: petróleo éter (40/60) 1:1) para dar 4-(3'-amino-4'benciloxifenil)amino-6 -cloro-pirimidina, 21% δ_H (d₆ DMSO): 4.84 (2H, s, NH₂), 5.00 (2H, s, CH₂Ph), 6.50 - 6.60 (2H, m, ArH), 6.70 - 6.80 (2H, m, ArH y HetH), 7.20 - 7.50 (5H, m, ArH), 8.30 (1H, s, HetH), 9.45 (1H, s, NH)

[0246] A una solución de 4-(3'benciloxi-4-benciloxifenil)amino-6 -cloro-pirimidina (630 mg) en diclorometano seco se le añadió piridina (8 ml) seguido de sulfonilclorito (0,3 ml). La mezcla se removió a temperatura ambiente durante la noche y fue evaporada bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y el diclorometano y la fase orgánica se separaron, se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se sometió a continuación a cromatografía de columna (SiO₂;etilacetato: petróleo éter (40/60) 1:1) para conseguir N-[5-[6-cloropirimidina-4-ylamino]-2-benciloxi-fenil]-metanosulfonamida (200 mg).

δ_H (d₆ DMSO): 3.14 (3H, s, SO₂Me), 5.40 (2H, s, CH₂Ph), 6.94 (1H, s, HetH), 7.30 - 7.40 (1H, m, ArH), 7.50 - 7.85 (7H, m, ArH), 8.70 (1H, s, HetH), 9.30 (1H, s, NH), 10,00 (1H, s, NH).

[0247] La reacción de N-{5-[6-cloropirimidina-4-ylamino]-2-benciloxi-fenil}-metansulfonamida con 3 aminobenceno ácido borónico se efectuó analógicamente al método de preparación 2 para dar el compuesto 120: N-{5-[6-(3-Amino-fenil)-pirimidina-4-ylamino]-2-benciloxyfenil}-metansulfonamida,

δ_H (**d₆ DMSO**): 2,90 (3H, s, SO₂Me), 5.15, (2H, s, CH₂Ph), 5.25 (2H, s, NH₂), 6.60 - 6.70 (1H, m, ArH), 7.00 (1H, s, HetH), 7.05 - 7.15 (3H, m, ArH) 7.25 - 7.60 (8H, m, ArH), 8.55 (1H, s, HetH) 9.00 (1H, s, NH), 9.50 (1, s, NH)

XIII) Preparación del compuesto 103 (según el esquema 12):

[0248] Se añadió NaH (0,22mMol) a una solución del derivado de pirimidina como detallado en el esquema 12 en DMF seco (2mL) bajo nitrógeno. La solución se removió a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió cloro de alquilo protegido por N (0,22mMol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 18 horas. Se dejó enfriar la solución hasta alcanzar temperatura ambiente. Se realizó la extracción en EtOAc:H₂O. La fase orgánica se secó (MgSO₄), el solvente se removió al vacío para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía de columna para alcanzar el producto intermedio deseado. El producto intermedio se disolvió en una solución de 50% TFA (2ml) en DCM más 2 gotas de H₂O y la mezcla se removió a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se retiró al vacío y el residuo fue suspendido en EtOAc. La fase orgánica fue lavada con NaHCO₃ (acuoso saturado), la capa orgánica se secó (MgSO₄) y el solvente se evaporó para dar un residuo que se disolvió en 1 mL 2,5 M HCl. La solución se evaporó al vacío para dar un sólido que fue triturado con Et₂O y secado para dar el compuesto deseado como sal hidroclicórica con un rendimiento total del 23%.

Materiales y métodos:

Clonado de CDK9 y Ciclina T1:

[0249] Ambos fragmentos de cDNA se clonaron mediante PCR a vectores de pDONR201 usando el sistema de recombinación de entrada (Invitrogen) siguiendo las recomendaciones del fabricante. Se subclonaron los fragmentos a un vector adaptado a la entrada (pPM7) para la producción del adenovirus recombinante. Se verificaron todos los plásmidos mediante digestión de restricción y análisis secuencial.

Expresión y purificación de las proteínas CDK9/Ciclina T1:

[0250] La expresión y purificación se realizó en un principio según descrito por Cotten et al (M. Cotten et al., Nucleic acids research, 2003, 31(28), 128).

Ensayo de quinasa utilizando CDK9/Ciclina T1:

[0251] Los ensayos de quinasa se realizaron en un principio según descrito por Cotten et al (M. Cotten et al., Nucleic acids research, 2003, 31(28), 128).

Ensayos de quinasa para determinar la actividad de CDK2/Ciclina A y de CDK5/p35:

[0252] Los ensayos de quinasa se realizaron como descrito por las recomendaciones del fabricante (Prokinase for CDK2/CyclinA and Upsate for CDK5/p35).

Ensayo general de quinasa:

[0253] El efecto inhibitorio de los derivados de 4,6-disustituido aminopirimidina en la actividad de las quinasas de la proteína como mostrado en la **tabla 1** se puede medir según el siguiente protocolo:

Volumen de reacción:	40 µl
Tiempo de reacción:	60min
Temperatura de reacción:	temperatura ambiente
Placa de ensayo:	placa inferior pozo en U 96 (Greiner, 650161)
Placa PH MultiScreen:	Placas de filtro pozo 96 MAPH (Millipore, MAPHNOB50)
Solución de lavado de filtro:	0,75% H ₃ PO ₄
Líquido de escintilación:	Escintilador líquido Supermix (PerkinElmer, 1200-439)
<u>Controles:</u>	
Control negativo (C-):	100mM EDTA (Ácido etilenediaminatetraacético), no inhibidor
Control positivo (C+):	no Inhibidor

Búfer de reacción:

[0254]

20mM Tris (Tris(hidroximetil)aminometano clorhidrato), pH 7.5
10mM MgCl₂
1 mM DTT

5

Concentraciones del ensayo final:

[0255]

10

Quinasa:	Usar la concentración de quinasa, rendimiento 10% ATP turnover.
ATP:	1 µM
Adenosina 5'-[γ-33P]trifosfato:	12,5 µCi/ml (Amersham Biosciences, BF1000)
Substrato:	Proteína básica de la mielina 10 µM (Invitrogen, 13228-010)

Secuencia de pipeteado:

15

[0256]

- 1) Añadir 10 µl de sustrato 4 veces concentrado + ATP 4 veces concentrado en búfer de reacción 3 veces concentrado a cada placa de ensayo.
- 2) Añadir 10 µl de inhibidor 4 veces concentrado en 4% DMSO en H₂O a cada pozo salvo a los pozos de C- y C+
- 3) Añadir 10 µl de 4% DMSO en H₂O a los pozos de C- y C+
- 4) Añadir 10 µl de 500mM ETDA en H₂O a los pozos de C-
- 5) Añadir 10 µl 50 µCi/ml Adenosina 5'-[γ-33P]trifosfato en H₂O a cada pozo
- 6) Añadir 10 µl de quinasa 4 veces concentrada en el búfer de reacción a cada pozo
- 7) Incubar 1 hora a temperatura ambiente
- 8) Añadir 10 µl de 50mM ETDA en H₂O a cada pozo excepto los de C-
- 9) Preparar placas MAPH añadiendo 200µl 0,75% H₃PO₄ a cada pozo
- 10) Evacuar 0,75% H₃PO₄ mediante una estación de vacío Millipore
- 11) Añadir 60µl 0,75% H₃PO₄ a cada pozo del placa del filtro MAPH.
- 12) Transferir 30 µl de muestra por pozo de la placa de ensayo al correspondiente pozo de la placa de filtro MAPH
- 13) Incubar 30 min a temperatura ambiente
- 14) Lavar cada pozo de los placas del filtro MAPH 3x con 200 µl 0,75% H₃PO₄ utilizando la estación de vacío Millipore.
- 15) Añadir 260µl de líquido de escintilación a cada pozo de la placa del filtro MAPH.
- 16) Sellar el placa de filtro MAPH
- 17) Guardar el placa de filtro de MAPH durante 30 min a oscuras
- 18) Cuantificar la radiactividad

40

45

50

55

60

65

Table 1: List of all protein kinases

No.	Accession Number	Gene	No.	Accession Number	Gene
1	NM_001105	ACVR1 (activin A receptor, type I)	28	NM_001220	CAMK2B (calcium/calmodulin-dependent protein kinase (CaM kinase) II beta)
2	NM_004302	ACVR1B (activin A receptor, type IB)	29	NM_001221	CAMK2D (calcium/calmodulin-dependent protein kinase (CaM kinase) II delta)
3	NM_148259	ACVR1C, ALK7	30	NM_020439	CAMK1G (calcium/calmodulin-dependent protein kinase IG)
4	NM_001616	ACVR2, activin A receptor, type II	31	NM_001222	CAMK2G (calcium/calmodulin-dependent protein kinase (CaM kinase) II gamma)
5	NM_001105	ACVR2B, activin A receptor, type IIB	32	NM_001744	CAMK4 (calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV)
6	NM_000020	ACVRL1 (activin A receptor type II-like 1)	33	NM_001786	CDC2 (cell division cycle 2)
7	NM_004612	TGFB1 (transforming growth factor, beta receptor I (activin A receptor type II-like kinase, 53kD))	34	NM_001798	CDK2 (cyclin-dependent kinase 2)
8	NM_003242	TGFB2 (transforming growth factor, beta receptor II)	35	NM_001258	CDK3 (cyclin-dependent kinase 3)
9	NM_004329	BMPR1A (bone morphogenetic protein receptor, type IA)	36	NM_000075	CDK4 (cyclin-dependent kinase 4)
10	NM_001203	BMPR1B (bone morphogenetic protein receptor, type IB)	37	NM_004935	CDK5 (cyclin-dependent kinase 5)
11	NM_001204	BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor, type II (serine/threonine kinase))	38	NM_001259	CDK6 (cyclin-dependent kinase 6)
12	NM_006251	PRKAA1 (protein kinase, AMP-activated, alpha 1 catalytic subunit)	39	NM_001799	CDK7 (cyclin-dependent kinase 7)
13	NM_006252	PRKAA2 (protein kinase, AMP-activated, alpha 2 catalytic subunit)	40	NM_001260	CDK8 (cyclin-dependent kinase 8)
14	NM_002929	GRK1; rhodopsin kinase	41	NM_001261	CDK9 (cyclin-dependent kinase 9 (CDC2-related kinase))
15	NM_001619	GRK2	42	NM_003674	CDK10 (cyclin-dependent kinase (CDC2-like) 10)
16	NM_005160	GRK3	43	NM_015076	CDK11, DPK
17	NM_005307	GRK4	44	NM_004196	CDKL1 (cyclin-dependent kinase-like 1); KKLALRE
18	NM_005306	GRK5	45	NM_003948	CDKL2 (cyclin-dependent kinase-like 2); KKLAMRE
19	NM_002082	GRK6	46	NM_016508	CDKL3 (cyclin-dependent kinase-like 3); NKIAMRE
20	NM_139209	GRK7 (G protein-coupled receptor kinase 7)	47	NM_293029	CDKL4, similar to cyclin-dependent kinase-like 1
21	NM_017572	MKNK2, GPRK7	48	NM_033489	CDC2L1 (cell division cycle 2-like 1); PITSLRE B
22	NM_001654	ARAF1 (v-raf murine sarcoma 3611 viral oncogene homolog 1)	49	NM_024011	CDC2L1 (cell division cycle 2-like 1); PITSLRE A
23	NM_004333	BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1)	50	NM_003718	CDC2L5 (cell division cycle 2-like 5)
24	NM_002880	RAF1 (v-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1)	51	NM_006201	PCTK1 (PCTAIRE protein kinase 1)
25	NM_021574	BCR1	52	NM_002595	PCTK2 (PCTAIRE protein kinase 2)
26	NM_003656	CAMK1 (calcium/calmodulin-dependent protein kinase I)	53	NM_002596	PCTK3 (PCTAIRE protein kinase 3)
27	NM_015981	CAMK2A (calcium/calmodulin-dependent protein kinase (CaM kinase) II alpha)	54	NM_012395	PFTK1 (PFTAIRE protein kinase 1)
			55	NM_001278	IKK-alpha; CHUK
			56	NM_001558	IKK-beta; IKK2

No.	Accession Number	Gene	No.	Accession Number	Gene
57	NM_001892	CSNK1A1 (casein kinase 1, alpha 1)	88	NM_019884	GSK3A (glycogen synthase kinase 3 alpha)
58	NM_001893	CSNK1D (casein kinase 1, delta)	89	NM_002093	GSK3B (glycogen synthase kinase 3 beta)
59	NM_001894	CSNK1E (casein kinase 1, epsilon)	90	NM_002576	PAK1
60	NM_004384	CSNK1G3 (casein kinase 1, gamma 3)	91	NM_002577	PAK2
61	NM_001319	CSNK1G2 (casein kinase 1, gamma 2)	92	NM_002578	PAK3
62	NM_001895	CSNK2A1 (casein kinase 2, alpha 1)	93	NM_005884	PAK4
63	NM_001896	CSNK2A2 (casein kinase 2, alpha prime)	94	NM_020341	PAK5 (PAK7)
64	NM_022048	CSNK1G1 (casein kinase 1, gamma 1)	95	NM_020168	PAK6
65	NM_004071	CLK1 (CDC-like kinase 1)	96	NM_007181	MAP4K1; HPK1
66	NM_003993	CLK2 (CDC-like kinase 2)	97	NM_004517	ILK (integrin-linked kinase)
67	NM_003992	CLK3 (CDC-like kinase 3)	98	NM_001569	IRAK1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1)
68	NM_020666	CLK4 (CDC-like kinase 4)	99	NM_001570	IRAK2 (interleukin-1 receptor-associated kinase 2)
69	NM_004938	DAPK1 (death-associated protein kinase 1)	100	NM_007199	IRAK-M
70	NM_014326	DAPK2 (death-associated protein kinase 2)	101	NM_016123	IRAK4
71	NM_001348	DAPK3 (death-associated protein kinase 3)	102	NM_006575	MAP4K5
72	NM_004954	EMK1 (ELKL motif kinase)	103	NM_002314	LIMK1 (LIM domain kinase 1)
73	NM_002746	MAPK3; ERK1	104	NM_005569	LIMK2 (LIM domain kinase 2)
74	NM_002745	MAPK1; ERK2	105	NM_000455	STK11; LKB1
75	NM_002748	MAPK6; ERK3	106	NM_005906	MAK (male germ cell-associated kinase)
76	NM_002747	MAPK4; ERK3-related	107	NM_002755	MAP2K1; MEK1
77	NM_002749	MAPK7; ERK5	108	NM_030662	MAP2K2; MEK2
78	NM_001315	MAPK14; CSBP1	109	NM_002756	MAP2K3; MEK3
79	NM_002751	MAPK11; p38beta	110	NM_003010	MAP2K4; MEK4
80	NM_002969	MAPK12; ERK6, p38g	111	NM_002757	MAP2K5; MEK5
81	NM_002754	MAPK13; p38delta	112	NM_002758	MAP2K6; MEK6
82	AY065978	ERK8	113	NM_005043	MAP2K7; MKK7
83	NM_002750	MAPK8; JNK1	114	XM_042066	MAP3K1; MEKK1
84	NM_002752	MAPK9; JNK2	115	NM_006609	MAP3K2; MEKK2
85	NM_002753	MAPK10; JNK3	116	NM_002401	MAP3K3; MEKK3
86	NM_006712	FASTK (Fas-activated protein kinase)	117	NM_005922	MAP3K4; MEKK4
87	NM_004579	MAP4K2; GCK	118	NM_005923	MAP3K5; ASK1

No.	Accession Number	Gene	No.	Accession Number	Gene
119	NM_004672	MAP3K6	149	NM_004850	ROCK2 (Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase 2)
120	NM_003188	MAP3K7; TAK1	150	NM_007271	STK38; NDR
121	NM_005204	MAP3K8; Tpl-2	151	NM_015000	STK38L; NDR2
122	XM_027237	MAP3K9; MLK1	152	NM_004409	DMPK1 (dystrophia myotonica-protein kinase)
123	NM_002446	MAP3K10; MST; MLK2	153	XM_290516	DMPK2; HSMDBKIN
124	NM_002419	MAP3K11; MLK3	154	NM_003607	MRCKalpha (PK428)
125	NM_006301	MAP3K12; DLK	155	NM_007174	Citron
126	NM_004721	MAP3K13; LZK	156	NM_002613	PDPK1 (3-phosphoinositide dependent protein kinase-1)
127	NM_003954	MAP3K14; NIK	157	NM_006213	PHKG1 (phosphorylase kinase, gamma 1)
128	AX282911	MAP3K7, similar to MAP/ERK kinase kinase 5; apoptosis signal regulating kinase	158	NM_000294	PHKG2 (phosphorylase kinase, gamma 2)
129	AX504239	MAP3K8	159	NM_002648	PIM1
130	NM_015112	MAST205	160	NM_006875	PIM2
131	NM_005985	MYLK (myosin, light polypeptide kinase)	161	AR208686	PIM3
132	NM_033118	MYLK2 (myosin light chain kinase 2)	162	NM_014791	KIAA0175
133	NM_005372	MOS (v-mos Moloney murine sarcoma viral oncogene homolog)	163	NM_002730	PRKACA (protein kinase, cAMP-dependent, alpha)
134	NM_006282	STK4; MST1	164	NM_002731	PRKACB (protein kinase, cAMP-dependent, beta)
135	NM_006281	STK3; MST2	165	NM_002732	PRKACG (protein kinase, cAMP-dependent, gamma)
136	NM_003576	STK24; MST3	166	NM_002742	PRKCM (protein kinase C, mu)
137	NM_012224	NEK1 (NIMA (never in mitosis gene a)-related kinase 1)	167	NM_002737	PRKCA (protein kinase C, alpha)
138	NM_002497	NEK2 (NIMA (never in mitosis gene a)-related kinase 2)	168	NM_002738	PRKCB1 (protein kinase C, beta 1)
139	NM_002498	NEK3 (NIMA (never in mitosis gene a)-related kinase 3)	169	NM_006254	PRKCD (protein kinase C, delta)
140	AX394707	NEK5	170	NM_005400	PRKCE (protein kinase C, epsilon)
141	NM_014397	NEK6 (NIMA (never in mitosis gene a)-related kinase 6)	171	NM_002739	PRKCG (protein kinase C, gamma)
142	NM_133494	NEK7	172	NM_006255	PRKCH (protein kinase C, eta)
143	NM_178170	NEK8; NEK12A	173	NM_002740	PRKCI (protein kinase C, iota)
144	NM_033116	NEK9	174	NM_006257	PRKCK (protein kinase C, theta)
145	AX250157	NEK10	175	NM_002744	PRKCZ (protein kinase C, zeta)
146	NM_024800	NEK11	176	NM_002741	PRKCL1 (protein kinase C-like 1)
147	NM_003157	STK2	177	NM_006256	PRKCL2 (protein kinase C-like 2)
148	NM_005406	ROCK1 (Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase 1); p160ROCK	178	NM_006258	PRKG1 (protein kinase, cGMP-dependent, type I)
			179	NM_006259	PRKG2 (protein kinase, cGMP-dependent, type II); cGKII

No.	Accession Number	Gene	No.	Accession Number	Gene
180	NM_002759	PRKR (protein kinase, interferon-inducible double stranded RNA dependent)	210	NM_003565	ULK1 (unc-51-like kinase 1)
181	NM_006852	TLK2 (lousied-like kinase 2)	211	NM_014683	ULK2 (unc-51-like kinase 2)
182	NM_012290	TLK1 (lousied-like kinase 1)	212	AX056454	DKFZP434C131 protein, ULK3
183	NM_005044	PRKX (protein kinase, X-linked)	213	NM_017886	hypothetical protein FLJ20574, ULK4
184	NM_005030	PLK (polo-like kinase)	214	NM_053006	STK22B; TSSK2
185	NM_004073	CNK (cytokine-inducible kinase)	215	NM_003684	MKNK1 (MAP kinase-interacting serine/threonine kinase 1); MNK1
186	NM_003913	PRPF4B	216	NM_003804	RIPK1 (receptor (TNFRSF)-interacting serine-threonine kinase 1); RIP
187	NM_006742	PSKH1 (protein serine kinase H1)	217	NM_003821	RIPK2 (receptor-interacting serine-threonine kinase 2); RICK
188	NM_005163	AKT1 (v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1)	218	NM_006871	RIPK3 (receptor-interacting serine-threonine kinase 3); RIP3
189	NM_001626	AKT2 (v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 2)	219	NM_003600	STK6; BTAK; AIK
190	NM_005465	AKT3 (v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 3 (protein kinase B, gamma))	220	NM_004217	STK12; IPL1, aurora kinase B
191	NM_014264	STK18; Sak	221	NM_006549	CAMKK2 (calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2, beta)
192	NM_005627	SGK (serum/glucocorticoid regulated kinase)	222	NM_017719	SNRK (SNF-1 related kinase)
193	NM_002376	MARK3 (MAP/microtubule affinity-regulating kinase 3)	223	NM_001433	ERN1 (ER to nucleus signalling 1)
194	NM_006374	STK25; YSK1	224	NM_004336	BUB1 (BUB1 budding uninhibited by benzimidazoles 1 homolog)
195	NM_003137	SRPK1 (SFRS protein kinase 1)	225	NM_001211	BUB1B (BUB1 budding uninhibited by benzimidazoles 1 homolog beta)
196	NM_182692	SRPK2 (SFRS protein kinase 2)	226	NM_006622	SNK (serum-inducible kinase)
197	NM_003319	Titin	227	NM_001274	CHEK1 (CHK1 checkpoint homolog)
198	NM_003318	TTK protein kinase	228	NM_003957	STK29; PEN11B
199	NM_003384	VRK1 (vaccinia related kinase 1)	229	NM_013233	STK39; SPAK
200	NM_006296	VRK2 (vaccinia related kinase 2)	230	NM_003691	STK16; PKL12
201	NM_003390	WEE1	231	XM_290796	TAO1/KIAA1361
202	NM_018650	MARK1 (MAP/microtubule affinity-regulating kinase 1)	232	NM_003159	STK9
203	NM_003160	STK13; (aurora/IPL1-like), AIE2, aurora kinase C	233	NM_014586	HUNK (hormonally upregulated Neu-associated kinase)
204	NM_004759	MAPKAPK2	234	NM_004834	MAP4K4; NIK; HGK
205	NM_004635	MAPKAPK3	235	NM_002953	RPS6KA1 = ribosomal protein S6 kinase, 90kD, polypeptide 1
206	NM_003668	MAPKAPK5	236	NM_021135	RPS6KA2 (ribosomal protein S6 kinase, 90kD, polypeptide 2); RSK3
207	NM_005734	HIPK3 (homeodomain interacting protein kinase 3), DYRK6	237	NM_003161	RPS6KB1 (ribosomal protein S6 kinase, 70kD, polypeptide 1)
208	NM_003503	CDC7L1 (CDC7 cell division cycle 7-like 1)	238	NM_004586	RPS6KA3 = ribosomal protein S6 kinase, 90kD, polypeptide 3; RSK2
209	NM_016231	NLK	239	NM_004755	RPS6KA5 (ribosomal protein S6 kinase, 90kD, polypeptide 5); MSK1
			240	NM_003942	RPS6KA4 (ribosomal protein S6 kinase, 90kD, polypeptide 4); MSK2

No.	Accession Number	Gene	No.	Accession Number	Gene
241	NM_003952	RPS6KB2 (ribosomal protein S6 kinase, 70kD, polypeptide 2)	270	NM_003688	CASK (calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase (MAGUK family))
242	NM_004760	STK17A; DRAK1	271	NM_004734	DCAMKL1 (doublecortin and CaM kinase-like 1)
243	NM_014413	HRI (heme-regulated initiation factor 2-alpha kinase)	272	NM_152619	hypothetical protein MGC45428, DCAMKL2
244	NM_007194	CHEK2 (CHK2 checkpoint homolog)	273	AX504237	DCAMKL3, KIAA1765 protein
245	NM_012119	CCRK (cell cycle related kinase)	274	NM_004226	STK17B; DRAK2
246	NM_014370	STK23; MSSK1	275	NM_005813	PRKCN (protein kinase C, nu)
247	NM_005990	STK10; LOK	276	NM_005255	GAK (cyclin G associated kinase)
248	NM_004836	EIF2AK3 (eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3)	277	NM_032294	hypothetical protein DKFZp761M0423
249	NM_003618	MAP4K3; GLK	278	NM_014226	RAGE1 (renal tumor antigen)
250	NM_014720	SLK (SNF1 sucrose nonfermenting like kinase)	279	NM_006035	CDC42BPB (CDC42 binding protein kinase beta (DMPK-like))
251	NM_014602	PIK3R4 (phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 4, p150)	280	NM_007170	TESK2 (testis-specific kinase 2)
252	NM_006285	TESK1 (testis-specific kinase 1)	281	NM_152696	Nbak2, KIAA0630 protein
253	NM_021643	GS3955 protein	282	NM_016151	PSK
254	NM_004203	PKMYT1	283	NM_173354	SNF1LK, SIK
255	NM_015148	PASK (PAS domain containing serine/threonine kinase)	284	AB023190	SAST (synthrophin associated serine/threonine kinase)
256	NM_014002	IKKE (IKK-related kinase epsilon; Inducible I kappaB kinase)	285	NM_022740	HIPK2 (homeodomain Interacting protein kinase 2)
257	NM_007118	TRIO (triple functional domain (PTPRF interacting))	286	AX236110	GCN2, eIF2alpha kinase
258	NM_001396	DYRK1A (dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1A)	287	NM_013355	PKNbeta
259	NM_004714	DYRK1B (dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1B)	288	NM_198465	NRK/ZC4 (NIK-related kinase)
260	NM_003583	DYRK2 (dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 2)	289	NM_013257	SGKL (serum/glucocorticoid regulated kinase-like)
261	NM_003582	DYRK3 (dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 3)	290	NM_016276	SGK2 (serum/glucocorticoid regulated kinase 2)
262	NM_003845	DYRK4 (dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 4)	291	NM_012424	RPS6KC1 (ribosomal protein S6 kinase, 52kD, polypeptide 1)
263	NM_031417	MARKL1 (MAP/microtubule affinity-regulating kinase like 1)	292	NM_014496	RPS6KA6 (ribosomal protein S6 kinase, 90kD, polypeptide 6); RSK4
264	NM_014840	KIAA0537 gene product	293	NM_013254	TBK1 (TANK-binding kinase 1)
265	XM_039796	TNIK (Tra2 and NCK interacting kinase)	294	NM_016281	JIK
266	XM_038150	MAST3, KIAA0551 protein	295	NM_016440	VRK3 for vaccinia related kinase 3
267	XM_291141	MAST4, KIAA0303 protein	296	NM_015716	MINK (Misshapen/NIK-related kinase)
268	NM_015375	DustyPK	297	AX166520	similar to Ca2+/Calmodulin-dependent protein kinase I, CAMK1b
269	NM_002760	PRKY (protein kinase, Y-linked)	298	NM_006410	HTATIP2 (HIV-1 Tat interactive protein 2, 30 kD)
			299	NM_016542	MST4

No.	Accession Number	Gene	No.	Accession Number	Gene
300	NM_016653	ZAK (sterile-alpha motif and leucine zipper containing kinase AZK)	330	NM_007064	TRAD
301	NM_173575	PKE, YANK3	331	NM_004690	LATS1 (LATS, large tumor suppressor, homolog 1)
302	NM_018979	PRKWNK1 (protein kinase, lysine deficient 1); WNK1	332	NM_014911	AAK1
303	NM_006648	PRKWNK2 (protein kinase, lysine deficient 2)	333	NM_014920	ICK, MAK-related kinase
304	NM_020922	PRKWNK3 (protein kinase, lysine deficient 3)	334	NM_198892	BMP2K, BIKE
305	NM_032387	PRKWNK4 (protein kinase, lysine deficient 4)	335	NM_033126	PSKH2
306	NM_018492	TOPK (T-LAK cell-originated protein kinase)	336	NM_031464	hypothetical protein MGC11287 similar to ribosomal protein S6 kinase
307	AL359916 (longer at 5')	STK35, CLIK1	337	NM_032409	PINK1 (PTEN induced putative protein kinase 1)
308	NM_020680	NTKL (N-terminal kinase-like)	338	NM_013392	NRBP (nuclear receptor binding protein)
309	NM_032844	MASTL, hypothetical protein FLJ14813	339	NM_016507	CKRS
310	NM_020397	CKLIK, CamK1-like protein kinase	340	NM_005109	OSR1 (oxidative-stress responsive 1)
311	AX224725	SCYL2	341	NM_139158	ALS2CR7
312	NM_153335	STLK5, LYK5	342	NM_032028	STK22D, TSSK1
313	NM_174944	TSSK4	343	NM_017771	PXK (PX domain-containing protein kinase), Slob
314	NM_052841	STK22C, TSSK3	344	NM_018571	ALS2CR2 (amyotrophic lateral sclerosis 2 (juvenile) chromosome region, candidate 2), STLK6
315	XM_166453	TBKI1	345	NM_031965	GSG2, haspin
316	AR004796	KSR1 (kinase suppressor of ras)	346	NM_015191	SIK2, QIK
317	NM_032037	SSTK	347	AX039412	KIAA1639, Obscn
318	NM_016457	PKD2 (polycystic kidney disease 2)	348	AX207386	YANK1
319	NM_025195	C8FW, Trb1	349	AX394712	similar to MLCK, hypothetical protein LOC340156
320	NM_033266	ERN2 (ER to nucleus signalling 2)	350	NM_178510	ANKK1
321	NM_020423	PACE-1	351	NM_021158	C20orf97 (chromosome 20 open reading frame 97), Trb3
322	NM_033550	PRPK	352	NM_152649	MLKL, hypothetical protein FLJ34389
323	NM_018401	serine/threonine kinase HSA250839, YANK2	353	AX250159	Sgk223, DKFZp761P0423
324	NM_020639	ANKRD3 (ankyrin repeat domain 3); DIK	354	XM_370878	KIAA2002
325	NM_015690	STK36	355	NM_024652	LRRK1
326	NM_014572	LATS2 (LATS, large tumor suppressor, homolog 2)	356	NM_033115	TBCK, hypothetical protein MGC16169
327	AX056397	SPEG, KIAA1297 protein	357	AX250163	Sgk424, similar to testis expressed gene 14 (LOC126392)
328	AX504253	Wee1B	358	NM_031272	TEX14 (testis expressed sequence 14)
329	AX766335	QSK, KIAA0999 protein	359	NM_024046	hypothetical protein MGC8407, VACAMKL

No.	Accession Number	Gene	No.	Accession Number	Gene
360	NM_014916	LMTK2, KIAA1079 protein, LMR2, KPI-2	390	NM_002005	FES
361	NM_017433	MYO3A	391	NM_002031	FRK (fyn-related kinase)
362	NM_138995	MYO3B	392	NM_002037	FYN
363	NM_030952	SNARK	393	NM_002110	HCK
364	NM_030906	STK33	394	NM_005248	FGR
365	NM_182493	similar to myosin light chain kinase (MLCK)	395	NM_005356	LCK
366	NM_032430	BRSK1, KIAA1811	396	NM_002344	LTK
367	XM_370948	SBK, similar to SH3-binding kinase (LOC388228)	397	NM_002350	LYN
368	NM_032017	SINK-homologous serine/threonine kinase, MGC4796	398	NM_004383	CSK
369	NM_020547	AMHR2 (anti-Müllerian hormone receptor, type II)	399	NM_005546	ITK
370	NM_031414	STK31	400	NM_005417	SRC
371	NM_032237	hypothetical protein FLJ23356	401	NM_003215	TEC
372	NM_021133	RNASEL (ribonuclease L (2',5'-oligoadenylate synthetase-dependent))	402	NM_005433	YES
373	AX166516	similar to protein kinase Bsk146	403	NM_003328	TXK
374	NM_153361	NIM1, MGC42105, similar to serine/threonine kinase (KIN1/SNF1/Nim1 subfamily)	404	NM_080823	SRMS
375	NM_145203	casein kinase 1 alpha S-like, CK1a2	405	NM_001715	BLK
376	NM_173500	TTBK2	406	NM_001721	BMX
377	NM_144685	HIPK4	407	NM_005975	PTK6
378	NM_175866	KIS	408	NM_002821	PTK7
379	AX166547	KSR2	409	NM_002822	PTK9
380	AX056416	NRBP2	410	NM_007284	PTK9L
381	AX540378	Sgk494, hypothetical protein FLJ25006	411	NM_000222	KIT
382	NM_152835	CLIK1L	412	NM_005211	CSF1R
383	AX540373	Sgk071, similar to MGC43306 protein (LOC401568)	413	NM_005232	EphA1
384	AX056460	Sgk493, hypothetical protein BC007901 (LOC91461)	414	NM_004431	EphA2
385	NM_005157	ABL1	415	NM_005233	EphA3
386	NM_005158	ABL2, ARG	416	NM_004438	EphA4
387	NM_005781	ACK1	417	NM_004439	EphA5
388	NM_000061	BTk	418	AX250164	EphA6
389	NM_005246	FER	419	NM_004440	EphA7

No.	Accession Number	Gene
420	NM_020526	EphA8
421	AX166562	EphA10
422	NM_004441	EphB1
423	NM_004442	EphB2
424	NM_004443	EphB3
425	NM_004444	EphB4
426	NM_004445	EphB6
427	NM_000604	FGFR1
428	NM_000141	FGFR2
429	NM_000142	FGFR3
430	NM_002011	FGFR4
431	NM_002253	KDR
432	NM_002019	FLT1
433	NM_004119	FLT3
434	NM_002020	FLT4
435	NM_005228	EGFR
436	NM_004448	HER2
437	NM_001982	HER3
438	NM_005235	HER4
439	NM_002378	MATK
440	NM_000875	IGF1R
441	NM_000208	INSR
442	NM_014215	INSRR
443	NM_002227	JAK1
444	NM_004972	JAK2
445	NM_000215	JAK3
446	NM_003331	TYK2
447	NM_006343	MER
448	NM_021913	AXL
449	NM_006293	TYRO3
450	NM_000245	MET
451	NM_002447	MST1R, RON
452	NM_002958	RYK
453	NM_006206	PDGFRalpha
454	NM_002609	PDGFRbeta
455	NM_020630	RET
456	NM_005012	ROR1
457	NM_004560	ROR2
458	NM_002944	ROS1
459	NM_005607	PTK2, FAK
460	NM_004103	PTK2B, PYK2
461	NM_003177	SYK
462	NM_001079	ZAP70
463	NM_005424	TIE1
464	NM_000459	TEK, TIE2
465	NM_005592	MUSK
466	NM_002529	NTRK1
467	NM_006180	NTRK2
468	NM_002530	NTRK3
469	NM_013994	DDR1
470	NM_006182	DDR2
471	NM_004920	AATK/LMR1
472	XM_055866	LMTK3
473	NM_003985	TNK1
474	L08961	HUMSPRMTK
475	NM_004304	ALK
476	NM_015978	CARK
477	NM_018423	DKFzp761P1010
478	NM_032435	KIAA1804, MLK4
479	AJ277481	ILK-2
480	NM_000906	NPR1
481	NM_000907	NPR2

No.	Accession Number Gene	No.	Accession Number Gene
482	NM_004963	507	NM_020778 MIDORI
483	NM_000180	508	NM_005881 BCKDK
484	NM_001522	509	NM_002610 PDK1
485	XM_058513	510	NM_002611 PDK2
486	NM_006218	511	NM_005391 PDK3
487	NM_006219	512	NM_002612 PDK4
488	NM_002649	513	NM_018343 RIOK2
489	NM_005026	514	NM_031480 RIOK1
490	NM_014006	515	NM_003831 RIOK3
491	NM_000051	516	BC017459 ADCK1
492	NM_001184	517	NM_052853 ADCK2
493	NM_014216	518	NM_020247 CABCL1
494	NM_004958	519	NM_024876 ADCK4
495	NM_002645	520	NM_174922 ADCK5
496	NM_002647	521	NM_032454 STK19
497	NM_002651	522	NM_001726 BRDT
498	NM_002650	523	NM_005104 BRD2
499	NM_003496	524	NM_007371 BRD3
500	NM_002646	525	NM_058243 BRD4, var. long
501	NM_004570	526	NM_014299 BRD4, var. Short
502	NM_006904	527	NM_004606 TAF1
503	NM_013302	528	NM_153809 TAF1L
504	NM_025144	529	NM_003852 TIF1
505	NM_017662	530	NM_005762 TRIM28
506	NM_052947	531	NM_015906 TRIM33

[0257] Los números de acceso se obtuvieron del banco público de datos NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Determinación de la fosforilación del dominio terminal C del RNA polimerasa II:

[0258] El estado de fosforilación del dominio terminal C del RNA polimerasa II se determine mediante técnicas de Western Blot.

Las células PM1 se pusieron en placas de 6 pozos con una densidad de 5x10⁵ por pozo. Tras la incubación durante la noche las células se trataron con el compuesto como indicado en el respectivo experimento. Las células se sedimentaron y se sometieron a lisis con 300 µL 3x búfer Laemmli seguido de 30 minutos de desnaturalización a 65°C.

Tras la separación de los volúmenes iguales de lisis mediante SDS-PAGE se transfirieron las proteínas a membranas de nitrocelulosa (Schleicher&Schuell) y verificado con anticuerpos anti-SER2 (H5), anti-SER5 (H14) o

RNA Poll 11 comprados de Eurogentec y Santa Cruz respectivamente. La cantidad de la proteína reactiva se visualizó mediante métodos de detección ECL (Amersham).

Ensayo de crecimiento usando Alamar Blue™:

- 5 **[0259]** Las células PM1 se introdujeron en placas de 12 pozos a una densidad de $1,5 \times 10^5$ por pozo con RPMI 1640 conteniendo 10% FCS (Suero fetal bovino), 1% L-Glutamina y 1% Na-Piruvato (Sigma). Las células se incubaron con compuesto durante 2 a 3 días (37°C , 6% CO_2) seguido de una disociación y renovación del medio que contiene el compuesto. En cada uno de estos puntos temporales una parte alícuota de células sirvió como punto de dato para el crecimiento relativo (dado en % del control DMSO [= 100%]). El número de células se determina añadiendo 10 μL Alamar Blue™ (Biozol) a 100 μL de la parte alícuota de la célula siguiendo las instrucciones del fabricante.

Ensayo de reproducción de HIV en células PM1:

- 15 **[0260]** Las células PM1 se introdujeron en placas de 12 pozos a una densidad de $1,5 \times 10^5$ por pozo con RPMI 1640 conteniendo 10% FCS (Suero fetal bovino), 1% L-Glutamina y 1% Na-Piruvato (Sigma). Las células se habían infectado previamente con HIV-1 BaL durante 3 horas a una concentración de aproximadamente 5×10^8 μg p24/célula. Tras añadir los compuestos respectivos las células se incubaron durante 6 a 10 días. Durante esta incubación las células se traspasaron y se renovó el medio que contiene el compuesto. La concentración de p24 en los sobrenadantes se determina en cada uno de estos puntos temporales usando un ensayo ELISA previamente descrito (Bevec et al., Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. 1992, 89(20), 9870 - 9874).

Actividad transcripcional dependiente de NFkB:

- 25 **[0261]** La línea celular usada NIH 3T3 75E11/300D8 se describe en otro lugar (J. Eickhoff et al., Journal of Biological Chemistry, 2004, 279(10), 9642 - 9652).

Reproducción HBV:

- 30 **[0262]** Para ensayar actividades anti-HBV se usó el compuesto de la línea celular que produce HBV - HepG2-2,2,15 (M.A. Sells, PNAS 1987, 84, 1005-1009). Se sembraron $1,0 \times 10^4$ células en placas de microtiter de 96 pozos en un medio de DMEM complementado con 10% FCS. Tras una incubación a 37°C en una atmósfera de 5% CO_2 durante 24 horas se reemplazó el medio por medio fresco con el contenido apropiado de compuesto diluido. 3 días después se reemplazó el medio por un medio fresco que contenía inhibidor y las células se incubaron durante 3 días más. A continuación se añadieron 200 μL de búfer de lisis por pozo (50mM Tris-Cl 7.5; 1mM EDTA 8.0; 0,5% NP40). El lisado se centrifugó (15000rpm, 10min, 4°C) para retirar los restos celulares y los ácidos nucleicos. Se retiró el RNA celular y viral añadiendo 2 μL de RNasa. Se depositaron 100 μL de las muestras en una membrana de nilón no cargada y mojada previamente con PBS (solución salina tamponada con fosfato) mediante una cámara secante de pozos 96 (MINifold Dot-Blot, Schleicher&Schüll). Tras otro lavado con 200 μL de PBS por pozo se trató la membrana dos veces con 0,5M NaOH, 1,5M NaCl (2min) y 4 veces con 0,5M Tris 7.5, 3M NaCl (1min). Se fijaron los ácidos nucleicos mediante tratamiento UV y se usaron para la hibridización con un fragmento HBV preparado desde el plásmido HBV de la longitud del sobregenoma pTHBV1,3 (L.G. Guidotti et al., Journal of Virology 1995., 69(10), 6158 - 6169). La membrana fijada se prehibridó en un búfer estándar de hibridación (50% de formamida, 5xSSPE, 10xDenhardts, 1% SDS, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ADN de esperma de salmón) durante al menos 3 horas a 42°C y se hibridó durante la noche contra el fragmento etiquetado de HBV.
- 45 La preparación del fragmento HBV con el "sistema de etiquetado de bases aleatorias de ADN" (Invitrogen) se realizó según las instrucciones del fabricante. Los filtros hibridados se lavaron a temperatura ambiente con 2xSSC, a 62°C con 2xSSC, 0,5%SDS y a 62°C con 0,5xSSC, 0,5%SDS. Cada paso de lavado se efectuó dos veces. La intensidad del ADN HBV se cuantificó mediante un generador de imágenes de fósforo (Fuji). Para verificar la viabilidad celular se sembraron células 0,5x10⁴ HepG2-2,2,15 en placas de microtiter de pozos 96 en un medio DMEM complementado con 10% de suero fetal bovino. Tras una incubación a 37°C durante 24 horas el medio se reemplazó por un medio fresco que contenía compuesto. 3 días después se reemplazó de nuevo el medio por un medio fresco que contenía inhibidor y las células se incubaron durante 3 días más a 37°C .
- 50 Tras el periodo de incubación se añadió un volumen 1/10 de solución de Alamar Blue (Serotec) que contenía un indicador dependiente del crecimiento y las células se incubaron durante 3h a 37°C .
- 55 La absorbancia se monitorizó a la longitud de onda de 570nm y de 600nm.

Reproducción HCMV:

- 60 **[0263]** Se cultivaron culturas celulares de fibroblastos de prepucio humano en DMEM con un contenido del 10% de FCS. Para los ensayos de reproducción de HCMV se infectaron las células HFF con una cepa HCMV AD169 produciendo EGFP (HCMV AD169-GFP; 27). 1 hora tras la infección se cambió el medio por un medio conteniendo la concentración indicada del compuesto (0,3 μM , 1 μM y 3 μM respectivamente).
- 65 Tras la incubación de 7 días se lisaron las células (en 25mM Tris, pH 7.5, 2mM DTT, 1% Triton X-100 y 10% glicerol) y se analizó el contenido EGFP en un detector de fluorescencia Wallac Victor.

Ensayos de replicón de HCV:

- 5 **[0264]** Se comprobaron los compuestos en cuanto a su actividad en el sistema de reproducción de HCV descrito por Bartenschlager y colaboradores (Lohmann et al, Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. Science 285, 110, 1999).

Experimentos de cromatografía de afinidad:10 Inmovilización del compuesto:

- 15 **[0265]** Acoplamiento a grupos epoxi: Se resuspendió 500 µl de Sepharose 6B (Amersham Biosciences) epoxiactivado, equilibrado a 50% DMF/0,1M Na₂CO₃ en 1ml 20mM compuesto 102 ó 20mM compuesto 103 respectivamente, disuelto en 50% DMF (Dimetilformamida)/0,1M Na₂CO₃. Se añadieron 5 µl 10M NaOH seguido por una incubación durante la noche a 30°C agitando permanentemente a oscuras. Tras lavar tres veces en 1ml 50% DMF/0,1M Na₂CO₃ se incubaron las gotas en 1ml 1 M etanolamina durante 6 horas a 30°C agitando permanente a oscuras seguido por los siguientes pasos: 50% DMF/0,1M Na₂CO₃, luego H₂O, luego 0,1 M NaHCO₃ pH 8.0/0,5M NaCl seguido por 0,1 M NaAc pH 4.0/0,1 M NaCl y finalmente tres veces en el búfer cromatográfico (véase abajo) conteniendo 150mM NaCl. Como matriz de control se incubó Sepharose 6B epoxiactivado con 1 m etanolamina y se trató igualmente como arriba descrito. Las gotas se guardaron en 20% etanol a 4°C a oscuras.

- 25 **[0266]** Acoplamiento carbodiimida: Se lavó ECH-Sepharose 4B (Amersham Biosciences) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se equilibró a 50% DMF / 50% etanol. Se resuspendieron 2,5ml de gotas secadas en 5ml 15mM compuesto 102 ó compuesto 103 respectivamente, se disolvieron en 50% DMF / 50% etanol y a continuación se añadieron gota a gota 750 µl 1 M 1-etilo-3-(3-dimetilaminopropilo) carbodiimida clorhidrato (EDC), disuelto en in 50% DMF / 50% etanol.

- 30 La suspensión se incubó durante la noche a temperatura ambiente con una rotación permanente extremo sobre extremo y luego se lavó tres veces con 15ml 50% DMF / 50% etanol antes de añadir 5ml 33% DMF / 33% etanol / 34% 1 M etanolamina pH 8.0 y 650 µl EDC. Tras 2 horas de incubación a temperatura ambiente con una rotación permanente extremo sobre extremo, se lavaron las gotas tres veces con 15ml 50% DMF / 50% etanol, dos veces con 15ml 0,5M NaCl y una vez con 15ml 20% etanol.

Las gotas de control se incubaron con 5ml 1 M etanolamina en vez del compuesto y se trataron de la misma manera. Las gotas se guardaron en 20% etanol a 4°C a oscuras.

35 Cromatografía de afinidad y la electroforesis de gel preparativa.

- 40 **[0267]** Se lisaron células 1,25 x 10⁹ PM1 en 15ml de búfer conteniendo 50mM HEPES pH 7.5, 400mM NaCl, 0,5% Triton X-100, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 3mM MgCl₂, 1 mM DTT más aditivos (10mM sodiofluorid, 1mM ortovanadat, 10µg/ml aprotinina, 10µg/ml leupeptina, 1mM PMSF), purificados por centrifugado y ajustado a 1M NaCl. El lisado filtrado se cargó con un caudal de 100 µl/min en una columna de cromatografía 25mM x 5mM conteniendo 500µl Compuesto 102 ó Compuesto 103 matriz respectivamente, se equilibró a búfer cromatográfico (20mM HEPES pH 7.5, 0,25 % Triton X-100, 1mM EDTA, 1mM EGTA) conteniendo 1M NaCl. La columna se lavó con 25 volúmenes de columna, equilibrados al búfer cromatográfico conteniendo 150 mM NCl y se eluyeron proteínas ligadas en el mismo búfer conteniendo 200µM Compuesto 102 ó 200 µM Compuesto 103 respectivamente 10mM ATP y 20mM MgCl₂ con un caudal de 50µl/min.

- 45 El volumen de la proteína que contenía fracciones se redujo a 1/5 en un concentrador SpeedVac previo a la precipitación según Wessel & Flügge (Wessel et al., 1984). Las proteínas precipitadas se disolvieron en 16-BAC búfer de muestra y tras la reducción/alquilación se separaron por 16-BAC/SDS-PÁGE de 2 dimensiones (Daub et al., Journal of Virology 2002, 76, 8214-8137). Los puntos impregnados Coomassie se seleccionaron y fueron sometidos a análisis mediante espectrometría de masas.

Resultados:Expresión y actividad de quinasa de CDK9/CiclinaT1:

- 55 **[0268]** Los complejos CDK9/CiclinaT1 de las células HEK293 se disolvieron por completo. Las proteínas CDK9/CiclinaT1 fueron precipitadas prácticamente por completo y eluidas por las gotas de streptavidina (datos no mostrados). Se puede llegar a la imagen del enriquecimiento de los blots absorbidos para la proteína por PonceauS. En el eluyente se pueden ver las proteínas CDK9/CiclinaT1 mientras no son visibles en las células o el extracto. El ensayo de la nitrocelulosa con anticuerpos contra CDK2 y CDK4 reveló que estas quinasas no contaminan las purificaciones (datos no mostrados).

- 60 Como se muestra en la figura 2 el resultado de las cantidades crecientes de las proteínas CDK9 wt incubadas con sustratos (ATP y GST-CTDII) fue la incorporación de fosfato radiactivo. Como se esperó, la mutación de los residuos del dominio crítico de la quinasa (K48R y D167N) dentro de CDK9 no reveló incorporación de fosfato, lo que significa que estas mutaciones vuelven la quinasa inactiva. Adicionalmente, la preincubación de EDTA inhibió la actividad por completo.

[0269] Estos resultados muestran que la purificación de las proteínas CDK9/CiclinaT1 usando adenovirus llevan a una enzima activa y pura. La supuesta contaminación con otra quinasa de proteína se puede descartar porque la purificación del CDK9 mutado tuvo como resultado una actividad de quinasa insignificante.

[0270] La tabla 2 muestra los valores constantes semi-máximos de inhibición (IC₅₀) de los derivados de 4,6-disustituido aminopirimidina CDK9 y CDK2 respectivamente.

Tabla 2: Efecto inhibitor sobre la CDK9 y CDK2 de algunos derivados de disustituidos de aminopirimidina de 4,6

Rango de actividad "A" significa, que los compuestos tienen una CI₅₀ entre 1 a 1000 nM, rango de actividad "b" significa, que los compuestos tienen una CI₅₀ entre 1000 a 10000 nM y rango de actividad "c" significa que los compuestos tienen una CI₅₀ entre 10000 y 250000 nM. Todos los valores se refieren a LCMS (M + H)⁺ si no se indica explícitamente como (M-H)⁺

1: Número compuesto 2: Método de síntesis de acuerdo con el esquema 1-12 3: Tiempo de retención (minutos)
4: Método LC 5: CDK9 (rango de actividad) 6: CDK4 (rango de actividad) 7: CDK2 (rango de actividad)

1	2	LCMS	3	4	Nomenclatura	5	6
(1)	1	447	1,3	A1	N-{4-[6-(4-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-4-metilbenceno-sulfonamida	c	
(2)	1	447	1,45	A1	N-{4-[6-(3-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-4-metil-bencenosulfonamida	c	
(3)	1	385	0,94	A1	N-{5-[6-(4-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-fenil}-metano sulfonamida	b	
(4)	1	488	1,16	A1	4-Amino-N-{4-[6-(2-benciloxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-benzamida	un	
(5)	1	447	1,16	A1	N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-4-metil-benceno sulfonamida	un	
(6)	1	412	0,8	A1	4-Amino-N-{4-[6-(4-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-benzamida	un	
(7)	1	383	1,95	B1	[6-(2-benciloxi-fenil)-pirimidina-4-il]-(2-piridin-4-il-etil)-amina	un	
(8)	1	412	0,76	A1	4-Amino-N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-benzamida	un	
(9)		361	0,78	A1	1-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-pirrolidina-2-ona	un	un
(10)	1	335	0,44	A1	N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-acetamida	un	b
(11)	1	433	1,07	A1	N-{4-[6-(4-hidroxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-4-metil-bencenosulfonamida	un	
(12)	1	370	1,57	B1	N-{5-[6-(3-amino-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-fenil}-metano sulfonamida	un	
(13)	1	292	1,27	B1	[6-(3-amino-fenil)-pirimidina-4-il]-(2-piridina-4-il-etil)-amina	b	
(14)	1	321	1,52	B1	4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benz-amida	un	c
(15)	1	336	2,21	B1	4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benzoico, éster metílico	un	
(16)	1	398	1,51	B1	4-Amino-N-{4-[6-(4-hidroxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-benzamida	b	

5	(17)	1	487 (MH) "	1,24	A1	3-(4-{6-[4-(tolueno-4-sulfonilamino)-fenilamino]-pirimidina-4-il} fenil)-propiónico
	(18)	1	489	1,6	A1	N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-4-metil-N-propil-bencenosulfonamida
10	(19)	1	377	1,02	A1	N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil} -2,2-dimetil-propionamida
	(20)	1	412	1,05	A1	2-amino-N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-benzamida
15	(21)	1	397	1,52	B1	4-Amino-N-{4-[6-(3-amino-fenil)-pirimidina-4-il] amino]-fenil}-benzamida
	(22)	1	293	1,61	B1	N-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-benceno-1 ,4-diamina
20	(23)	1 +2	476	2,38	B1	4-isopropil-N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-bencenosulfon-amida
	(96)	1	461	2,24	B1	N-(4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-metil-amino)-fenil)-4-metil-bencenosulfon-amida
25	(24)	1	373 (MH) "	2,02	B1	N-[4-(6-cloro-pirimidina-ilamino)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida
	(25)	1	338 (MH) "	1,57	B1	4-Amino-N-[4-(6-cloro-pirimidina-4-ilamino)-fenil]-benzamida
30	(26)	1 +4 +8	307	1,79	B1	N-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-N-metil-benceno-1 ,4-diamina
	(27)	1 +4 +8	505	1,28	A1	[{4-[6-(4-hidroxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-(tolueno-4-sulfonil)-amino éster metílico del ácido
35	(28)	1	519	2,36	A1	[{4-[6-(2-metoxi-phenyl)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-(tolueno-4-sulfonil)-amino]-metil éster del ácido acético
	(29)	1 +2	504	2,33	B1	(S) -2-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil} carbamoil-piperidina-1-carboxilato de terc-butil éster
40	(30)	1 +6	404	1,55	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida
	(31)	1	442	1,78	B1	4-Amino-N-{4-[6-(2,4-dimetoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-benzamida
45	(32)	1	408	1,91	B1	4-Amino-N-{4-[6-((E)-estiril)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-benzamida
	(33)	1 +2	371	1,81	B1	N-(4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida
50	(34)	1 +2	509	2,4	B1	Bifenil-4-sulfónico ácido {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida
	(35)	1	454	2,12	B1	4-Amino-N-{4-[6-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-benzamida
55	(36)	1 +2	415	1,21	A1	Biciclo [2,2,1] heptano-2-carboxílico {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida
	(37)	1 +2	453	1,38	A1	N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-3-metil-2-fenil-butiramida

5	(38)	1 +9	418	1,09	A1	1-Cydohexyl-3-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-urea	un		b
	(39)	1	446	2,01	B1	4-Amino-N-{4-[6-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-benzamida	b		c
	(40)	1	487	1,43	B1	(E) -3-{3-[6-[4-(tolueno-4-sulfonilamino)-fenilamino]pirimidina-4-il] fenil} acrílico	c		c
10	(41)	1 +2	403	2,13	B1	Ciclohexanocarboxílico {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino] fenil} amida	b		c
15	(42)	1 +2	391	2,07	B1	N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil} -3,3-dimetil-butiramida	b		b
	(43)	7	417	1,87	B1	4-Amino-N44-[6-(ciclohexilmetil-amino)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-benzamida	b		c
20	(44)	1 +3	403	2,13	B1	N-ciclohexil-4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida	un		b
25	(45)	1 +2	453	2,48	B1	4-terc-butil-N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-benzamida	b		c
	(46)	1 +2	378	1,68	B1	2-dimetilamino-N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-acetamida	un	b	b
30	(47)	1 +2	504	2,12	B1	(1-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil-carbamoi}-ciclo-pentil)-carbámico terc-butil éster	un		c
35	(48)	1 +2	518	2,18	B1	2-({4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil-carbamoi}-metil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butil éster	b		b
	(49)	1 +2	495	1,83	B1	N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil} -4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida	un		b
40	(50)	1 +2	398	1,66	B1	N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-isonicotinamida	b		c
45	(51)	1	442	1,58	B1	4-Amino-N-{4-[6-(2,6-dimetoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-benzamida	b		c
	(52)	1 +2	397	2	B1	4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-N-fenil-benzamida	un		c
50	(53)	1 +5	3,35	1,02	A1	N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-guanidina	b		b
55	(54)	1 +3	377	2,02	B1	N-terc-butil-4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida	b		b
	(55)	1	426	1,81	B1	4-Amino-N-{4-[6-(2-etoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-benzamida	un		b
60	(56)	1	442	1,69	B1	4-Amino-N-{4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-benzamida	b		b
	(57)	1	442	1,71	B1	4-Amino-N44-[6-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-benzamida	c		c
65	(58)	1	440	1,87	B1	4-Amino-N-{4-[6-(2-isopropoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-benzamida	un		un

5	(59)	1	418	1,45	B1	N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-2-piperidina-2-il-acet-arnide	un	un	b
	(60)	7	365	1,01	B1	4-Amino-N-{4-[6-(2-hidroxi-etilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-benzamida	b		c
10	(97)	1 +2	427	1,62	A1	4-Amino-N-{4-[2-amino-6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-benzamida	b		c
	(61)	1 +2	455	2,48	B1	Adamantano-1-carboxílico {4-[6-(2-metoxi-pheny0-pirimidina-4-ilamino)-fenil]-amida	b		c
15	(62)	1	395	2,58	B1	(4-Benzoxazol-2-il-fenil)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina	c		c
	(63)	1	394	1,88	B1	[4-(1H-benzimidazol-2-il)-fenil]-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina	un		un
20	(64)	1 +2	418 (MH) "	1,74	A1	3-dietilamino-N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-propionamida	un	b	b
	(65)	1 +2	452	1,98	B1	(S) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-3-carboxílico ácido {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-Amida	un	c	b
30	(66)	1 +6	418	1,97	B1	Ácido 1-amino-ciclohexanocarboxílico {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	un	b	b
	(67)	1	383	1,35	B1	4-Amino-N-[4-(6-piridin-4-il-pirimidina-4-ilamino)-fenil]-benzamida	c		c
35	(87)	1 +2	418	1,59	B1	1-metil-piperidina-3-carboxílico ácido {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	un	b	b
	(98)	1	448	2,43	B1	Ácido quinolina-2-carboxílico {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	un		c
40	(68)	1 +6	404	1,82	B1	Ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	un	b	b
	(69)	1	404	1,53	B1	(R)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	un	un	b
45	(70)	1 +2	401	1,59	B1	1-metil-1 H-imidazol-4-carboxílico {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	un		b
	(71)	1 +2	411	1,99	B1	N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-2-fenil-acetamida	un		b
50	(72)	1 +3	305	1,55	C1	N-[4-(6-cloro-pirimidina-4-ilamino)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida			c
	(73)	1	348	1,57	B1	2,2-Dimethyl N-[4-(6-piridin-3-il-pirimidina-4-ilamino)-fenil]-propionamida			c
60	(74)	7	381 (MH) "	1,26	B1	2,2-Dimetil-N44-[6-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenil]-Dropionamide	c		c
	(75)	1	389 (MH) "	1,12	B1	3-[6-[4-(2,2-Dimetil-propionilamino)-fenilamino]-pirimidina-4-il]-benzoico	c		
65	(76)	1	380 (MH) "	1,67	B1	4-Amino-N-[4-(6-fenil-pirimidina-4-ilamino)-fenil]-benzamida	b		c

ES 2 394 436 T3

5	(77)	1	386 (MH) "	1,64	B1	4-Amino-N-[4-(6-tiofen-2-il-pirimidina-4-ilamino)- fenil]-benzamida	b		c
	(78)	7	369	1,47	B1	2,2-Dimetil-N-{4-[6-(4-metil-piperazin-1-il)- pirimidina-4-ilamino]-fenil}-propionamida			c
	(79)	7	329	1,12	B1	N-{4-[6-(2-Amino-etilamino)-pirimidina-4-ilamino]- fenil}-2,2-dimetil-propionamida	c		c
10	(80)	7	342 (MH) "	1,24	B1	N-{4-[6-(3-hidroxi-propilamino)-pirimidina-4- ilamino]-fenil}-2,2-dimetil-propionamida	c		c
15	(81)	1 +6	426	1,74	B1	(S)-2-Amino-N-[4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4- ylamino]-fenil]-2-fenil-acetamida	un	b	b
	(82)	1 +6	440	1,86	B1	(S)-N-[4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]- fenil]-2-metilamino-2-fenil-acetamida	un	b	b
20	(83)	1 +6	416 (MH) "	1,45	B1	(R, R) / (S, S)-N-(2-Amino-ciclohexil)-4-[6-(2- metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida	un	b	b
25	(84)	1 +2	454	2,42	B1	Benzotiazol-2-carboxílico {4-[6-(2-metoxi-fenil)- pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	b		c
	(85)	1	453	2,31	B1	N-{4-[6-(2-benciloxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]- fenil}-2,2-dimetil-propionamida	un		b
30	(86)	1 +6	402 (MH) "	1,41	B1	4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-N- piperidin-3-il-benzamida	un	un	un
35	(89)	1 +2	418	1,44	B1	1-metil-piperidina-4-carboxílico {4-[6-(2-metoxi- fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	un	b	b
	(90)	1 +6	374 (MH) "	1,34	B1	(S)-azetidin-2-carboxílico {4-[6-(2-metoxi-fenil)- pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	un		b
40	(91)	1 +6	388 (MH) "	1,56	B1	(R)-pirrolidina-2-carboxílico {4-[6-(2-metoxi-fenil)- pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	un	b	b
	(92)	1	307	1,54	B1	[6-(4-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]- (2-piridin-4-il-etil)- amina	c		c
45	(93)	1	307	1,49	B1	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]- (2-piridin-4-il-etil)- amina	b		c
50	(94)	1	293	1,79	B1	2-[6-(2-piridin-4-il-etilamino)-pirimidina-4-il]-fenol	b		c
	(95)	1	397	1,8	B1	4-[6-(2-benciloxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benz- amida	un	b	un
	(99)	1	335	1,72	B1	6-(2-Isopropoxy-fenil)-pirimidina-4-il]- (2-piridin-4-il- etil)-amina	un		b
55	(100)		385	1,83	B1	N-{5-[6-(3-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2- metil-fenil}-metano-sulfonamida	b		b
60	(101)		454	2,08	B1	2-dimetilamino-N-[4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4- ilamino]-fenil]-2-fenil-acetamida	un		b
	(102)	1	364	1,33	C1	3-amino-N-[4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il- amino]-fenil]-propionamida	un	un	b
65	(103)	1 +12	455	1,37	C1	4-Amino-N-[4-[6-(2-(3-amino-propoxi)-fenil)- pirimidina-4-ilamino]-fenil]-benzamida	un	c	b

ES 2 394 436 T3

5	(104)	1	412	0,76	B1	N-{3-[6-(3-metanosulfonilamino ^-metil-fenilamino)-pirimidina-4-il]-fenil}-acetamida	un	c	b
	(105)	1	371	1,54	B1	N-{5-[6-(3-hidroxi-fenil)-pirimidina-4-ylam	un	c	La
	(106)	1	355	1,7	B1	N-[2-metil-5-(6-fenil-pirimidina-4-ilamino)-fenil]-metanosulfonamida	un	c	un
	(107)	1	423	2,16	B1	N-[2-metil-5-[6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil]-metanosulfonamida	c	c	c
	(108)	1	448	1,45	B1	N-{5-[6-(3-metanosulfonilamino-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-fenil}-metanosulfonamida	b		un
10	(109)	1	432	1,71	B1	N-{5-[6-(3-amino-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-fenil}-benceno-sulfonamida	un		b
	(110)	1	357	1,26	B1	N-[5-{4,5 } bipirimidinil-6-ilamino]-2-metil-fenil]-metanosulfonamida	b		b
	(111)	1 +9	456	1,84	B1	1-benzo [1,3] dioxol-5-il-3-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-urea			c
15	(112)	1 +9	440	1,93	B1	1-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil} -3-(4-metil-bencil)-urea	un		c
	(113)	1 +9	392	1,81	B1	1-terc-butil-3-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-urea	un		B
20	(114)	1	415	2,08	B1	2,2-Dimetil-N-{4-[6-(2-trifluoroimethyl-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-propionamida	c		c
	(115)	1	321	1,47	B1	3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida	un		un
25	(116)	1	398	1,61	B1	Propano-1-sulfónico ácido {5-[6-(3-amino-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-fenil}-amida	un		un
	(117)	1	342	1,07	C1	4-[6-(3-amino-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benceno-sulfonamida	b		un
30	(118)		392	1,66	B1	N-[4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil]-2-metil-2-metilamino-propionamida	un	un	b
	(119)	1 +10	391	1,76	C1	N-[4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-3-metil-fenil} -2,2-dimetil-propionamida	c		c
35	(120)	1 +11	462	1,68	C1	N-{5-[6-(3-amino-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-bencil-oxi-fenil}-metano-sulfonamida	b		b
	(121)	1	356	1,21	C1	N-{3-[6-(3-amino-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida	un		b
40	(122)	1	377	1,82	C1	N-{3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil} -2,2-dimetil-propionamida	b		b
	(123)	1	307	1,35	C1	N * 1 *- [6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-2-metil-benceno-1 ,4-diamina	b		b
45	(124)	1	293	1,43	C1	N-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-benceno-1 ,3-diamina	un	b	un
	(125)	1	482	1,03	B1	4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-N-(4-morfolin-4-il-fenil)-benzamida	un		B
50	(126)	1	373	2,08	B1	2,2-Dimetil-N-{446-(2-vinil-fenil)-pirimidina-4-ilamino}-fenil}-propionamida	b		c

ES 2 394 436 T3

5	(127)	1	365	2,03	B1	N-{4-[6-(2-fluoro-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil} -2,2-dimetil-propionamida	c		c
	(128)	1	404	1,92	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	un	b	un
	(129)	1	465	1,26	B1	2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico ácido {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	c		
10	(130)	1	441	1,89	C1	Benzo [1,3] dioxol-5-carboxílico ácido {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]- fenil}-amida	un		b
15	(131)	1	375	2,13	C1	N-{4-[6-(2-etil-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil} -2,2-dimetil-propionamida	c		B
	(132)	1	423	2,19	C1	N-[4-(6-bifenil-2-il-pirimidina-4-ilamino)-fenil] -2,2-dimetil-propionamida	c		
20	(133)	1	436	1,07	C1	1H-Indole-3-carboxílico ácido {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	un		b
25	(135)	1	419	1,7	B1	N-((1 R, 2R) / (1 S, 2S)-2-hidroxi-cyclohexyO-4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benz-amida	un		b
	(136)	1	413	0,91	B1	N-(4-hidroxi-fenil) -4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benz-amida	un		b
30	(137)	1	439	1,54	A1	N-(4-isopropil-fenil) -4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benz-amida	b		c
35	(138)	1	437	1,34	B1	1H-benzoimidazol-5-carboxílico ácido {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	b		c
	(139)	1	463	1,53	A1	Ácido 1-hidroxi-naftaleno-2-carboxylic {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	un		b
40	(140)	1	406	1,82	B1	(2S, 3S)-2-Amino-3-metil-amida del ácido {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	un	b	b
	(141)	1	437	2,02	B1	1 H-Indazole-3-carboxílico ácido {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	b		
45	(142)	1	483	2,89	B1	Quinolina-8-sulfónico, ácido {5-[6-(3-amino-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-fenil}-amida	un		c
50	(143)	1	392	1,69	B1	(S)-2-Amino-N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-3-metil-butiramida	un	b	b
	(144)	1	436	1,43	A1	1-metil-1 H-imidazol-4-sulfónico ácido {5-[6-(3-amino-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-fenil}-amida	un		un
55	(145)	1	463	2,3	B1	3-hidroxi-naftaleno-2-carboxílico {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-phenyl}-amida	b		
	(146)		476	1,81	C1	2-amino-N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-2-naftalen-2-il-acetamida	un		b
60	(147)	3	391	1,63	B1	{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-morfolin-4-il-metanona	b	b	
65	(148)	3	418	1,76	C1	N-((1 S, 2R) / (1 R, 2S)-2-Amino-cyclohexylH-i6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ino ylam]-benz-amida	un		b

ES 2 394 436 T3

5	(149)	1	426	1,69	B1	4-Amino-N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-5-metil-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-benzamida	c		
	(150)	1	357	1,64	B1	3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benceno-sulfonamida	un	c	un
	(151)	1	398	1,95	B1	4-Amino-N-{4-[6-(2-hidroxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-benzamida	c		c
	(152)	1	307	1,51	B1	N-[6-(2-metoxi-fenil)-5-metil-pirimidina-4-il]-benceno-1,4-diamina	c		c
	(153)	1	399	1,61	C1	Propano-2-sulfónico ácido {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida	un		un
10	(154)	1	399	1,6	C1	Propano-1-sulfónico ácido {4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida	un		un
15	(155)	1	433	1,79	C1	N-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-bencenosulfonamida	un		un
	(156)	1	461	2,09	C1	N-{5-[6-(2-benciloxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-fenil}-metano-sulfonamida	un		un
20	(157)	1	398	1,7	C1	N-{5-[6-(3-dimetilamino-fenil)-pirimidina-4-sulfonamida]lam	un		b
	(158)	1	413	1,78	C1	N-{5-[6-(2-Isopropoxy-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-fenil}-metano-sulfonamida	un		un
25	(159)	1	519	2,31	B1	N-Bis-propano-1-sulfónico ácido {4-[6-(2-metoxi-fenil)-5-metil-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida	c		
30	(160)	1	413	1,85	B1	Propano-1-sulfónico ácido {4-[6-(2-metoxi-fenil)-5-metil-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	c		
	(161)	3	418	1,57	B1	N-(1 R, 2R) / (1S, 2S) (2-Amino-ciclo-hexil) -4-[6-(4-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benz-amida	un		b
35	(162)	1	385	1,55	C1	N-{5-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-fenil}-metano sulfonamida	un		un
	(163)	1	380	1,58	C1	N-{5-[6-(3-ciano-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-fenil}-metano sulfonamida	b		b
40	(164)	1	480	1,95	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(2-benciloxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	un		un
45	(165)	1	383	1,49	C1	N-{5-[6-(3-formil-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-fenil}-metano sulfonamida	b		b
	(166)		385	1,34	C1	N-{5-[6-(2-hidroximetil-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-fenil}-metano sulfonamida	b		
50	(167)		404	1,61	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(4-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	b		
	(168)		402	1,5	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(3-formil-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida	b	b	
55	(169)		417	1,72	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(3-dimetil-amino-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida	b		
60	(170)	1	404	1,36	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(2-hidroxi-metil-fenil)-pirimidina-4-il-amino]- fenil -amida	b		

5	(171)		405	1,45	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(2-metoxi-piridin-3-il)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida	un	b	
	(172)		405	1,45	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida	b		
10	(173)		480	2,1	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(4-benciloxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida	c		
	(174)		466	1,94	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(4-fenoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida	un		b
15	(175)		385	1,16	C1	N-{5-[6-(4-hidroximetil-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-2-metil-fenil}-metano-sulfonamida	b		
	(176)		386	1,43	C1	N-{5-[6-(2-metoxi-piridin-3-il)-pirimidina-4-il-amino]-2-metil-fenil}-metano-sulfonamida	un		b
20	(177)	1	431	1,3	C1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(4-acetil-amino-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida	b		
	(178)		467	1,37	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(3-metanosulfonil-amino-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida	un		
25	(179)		416	1,43	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(3-acetil-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida	c		
	(180)		485	1,62	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(4-ciclopentil-carbamoil-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida	b		
30	(181)		371	1,89	C1	N-{5-[6-(2-hidroxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-2-metil-fenil}-metano-sulfonamida	un		un
	(182)		439	1,85	C1	(E) -3-{3-[6-(3-metanosulfonil-amino-4-metil-fenil-amino)-pirimidina-4-il]-fenil}-acrílico éster metílico del ácido	b		b
35	(183)		385	1,34	C1	N-{5-[6-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-2-metil-fenil}-metano-sulfonamida	b		b
	(184)		413	2,22	C1	N-Butil-3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-bencenosulfonamida	un		b
40	(185)	1	356	1,81	C1	(3-metanosulfonil-fenil)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina	un		un
	(186)		433	1,59	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida	b	b	c
45	(187)		433	1,64	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(2,4-dimetoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-phenyl}-amida	un	un	b
	(188)		432	1,85	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(2-isopropoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida	un	un	b
50	(189)		420	1,63	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(2-metilsulfanil-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida	un	un	B
	(190)	1	458	1,84	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(2-trifluorometoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida	b	b	
55	(191)	1	422	1,55	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(5-acetil-tio-fen-2-il)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida	b		

5	(192)	1	408	1,65	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(2-cloro-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida	un		c
	(193)	1	404	1,31	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(3-hidroxi-metil-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-3-phenyl}-amida	b		
	(194)	3	404	1,34	B1	N-((1R, 2R) / (1S, 2S)-2-Amino-ciclo-hexil) -4-[6-(3-hidroxi-Phenyl)-pirimidina-4-il-amino]-benzamida	b		
10	(195)	3	481	1,36	B1	N-((1R, 2R) / (1S, 2S)-2-amino-ciclohex-il) -4-[6-(3-metano sulfonil-amino-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-benzamida	un		b
15	(196)	3	445	1,44	B1	4-[6-(2-acetil-amino-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-N-((1 R, 2R) / (1 S, 2S)-2-amino-ciclohexil)-benz- amida	c		
	(197)	1	399	1,71	B1	N-{5-[6-(2-metoximetil-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-2-metil-fenil}-sulfonamida met	b		
20	(198)	3	494	1,91	B1	N-((1 R, 2R) / (1 S, 2S)-2-Amino-ciclohexil) -4-[6-(2-benciloxi-fenil)-pirimidina-4-il-benzamida amino]	un	un	un
25	(199)	3	446	1,81	B1	N-((1 R, 2R) / (1 S, 2S)-2-amino-ciclohex-il) -4-[6-(2-isopropanol-poxy-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-benzamida	un	b	b
	(200)	1	426	1,75	B1	4-Amino-N-{4-[6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-benzamida	c		
30	(201)	3	446	1,67	B1	3-[6-[4-((1R, 2R) / (1S-2S)-2-Amiho-ciclohexilcarbamoil-fenil-amino)-pirimidina-4-il]-benzoico éster metílico del ácido	b		
35	(202)	1	406	1,26	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(4-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida	c		
	(203)	1	418	1,48	B1	(S)-piperidina-2-carboxi ic ácido {4-[6-(3-metoximetil-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-phenyl}-amida	b		
40	(204)	1	307	1,59	B1	N-[6-(2-metoxi-fenil)-2-metil-pirimidina-4-il]-benceno-1 ,4-diamina	c		
45	(205)	1	307	1,68	B1	N-[6-(4-metoxi-fenil)-2-metil-pirimidina-4-il]-benceno-1 ,4-diamina	c		
	(206)	3	403	1,27	B1	N-((1R, 2R) / (1S, 2S)-2-Amino-ciclohexil) -4-[6-(3-amino-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-benzamida	b		
50	(207)	3	445	1,3	B1	4-[6-(3-acetil-amino-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-N-((1R, 2R) / (1S, 2S)-2-amino-ciclohexil)-benzamida	b		
	(208)	3	494	2,09	B1	N-((1R, 2R) / (1S, 2S)-2-Amino-ciclohexil) -4-[6-(4-benciloxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-benzamida	c		
55	(209)	3	413	1,59	B1	N-((1R, 2R) / (1S, 2S)-2-Amino-ciclohexil) -4-[6-(3-ciano-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-benzamida	b		
60	(210)	3	432	1,49	B1	N-((1R, 2R) / (1S, 2S)-2-Amino-ciclohexil) -4-[6-(2-metoximetil-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-benzamida	b		
	(211)	3	431	1,58	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(3-dirnethylaminomethyl-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-amida	b		
65	(212)	3	439	1,53	B1	N-((1R, 2R) / (1S, 2S)-2-Amino-ciclohexil) -4-(6-quinolin-3-il-pirimidina-4-il-amino)-benzamida	c		

ES 2 394 436 T3

5	(213)	3	420	1,28	B1	N-((1R, 2R) / (1S, 2S)-2-Amino-ciclohexil) -4-(2,-metoxi-[4,5'] bupirimidinail-6-ilamino)-benzamida	c		
	(214)	1	342	1,31	B1	3-[6-(3-amino-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-bencenosulfonamida	un		b
	(215)	1	357	1,45	B1	3-[6-(4-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-bencenosulfonamida	un		un
10	(216)	1	418	2,43	B2	(R, R)-N-(2-Amino-ciclohexil) -4-[6-(2-hidroximetil-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida			
15	(217)	1	420	3,05	B2	N-(2-dietilamino-etil) -4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida		b	
	(218)	1	404	3,1	B2	(R, R)-N-(2-Amino-ciclohexil) -4-[6-(2-hidroxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida		b	
20	(219)	1	419	1,46	B1	(R, R)-N-(2-Amino-ciclohexil) -4-[6-(2-metoxi-piridin-3-il)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida		c	
25	(220)	1	445	1,76	B1	(R, R)-N-(2-Amino-ciclohexil) -4-[6-(5-dimetilaminometil-piridin-3-il)-pyrimidm ilamino]-benzamida			
	(221)		459	1,28	B1	(R, R) -5-[6-[4-(2-Amino-ciclohexilcarbamoil)-fenilamino]-pirimidina-4-il]-piridina-2-carboxílico dimetilamida de ácido			
30	(222)	1	434	1,78	B1	(R, R)-N-(2-Amino-ciclohexil) -4-[6-(6-metilsulfanil-piridin-3-il)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida			
	(223)	1	417	1,41	B1	(R, R)-N-(2-Amino-ciclohexil) -4-[6-(5-aminometil-piridin-3-il)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida			
35	(224)	1	434	1,59	B1	(R, R)-N-(2-Amino-ciclohexil) -4-[6-(4-metilsulfanil-piridin-3-il)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida		b	
40	(225)		418	1,26	B1	N-(2-Amino-ciclohexil) -4-[6-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida			
	(226)		390	5,33	D2	rac-4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-N-pirrolidin-3-il-benzanride			
45	(227)	1	431	2,85	B2	(R, R)-N-(2-Amino-ciclohexil) -4-[6-(5-dimetilamino-piridin-3-il)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida			
50	(228)	1	436	1,52	B1	(R, R) -4-[6-(5-acetil-tiofen-2-il)-pirimidina-4-ilamino]-N-(2-amino-ciclohexil)-benzamida			
	(229)		496	3,66	B2	6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-arnine N-(2-dietilamino-etil)-benzamida		un	
55	(230)	1	430	1,43	B1	(R, R) -4-[6-(2-acetil-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-N-(2-amino-ciclohexil)-benzamida			
	(231)		398	6,63	D2	4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-N-piridin-3-il-benzamida			
60	(232)	1	446	2,73	B2	N-(1-Acetil-piperidin-3-il) -4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida			
65	(233)	1	431	2,89	B2	(R, R)-N-(2-Amino-ciclohexil) -4-[6-(2-dimetilamino-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida		b	

5	(234)	8A	548	7,55	D2	4-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benzoilamino}-pirrolidina-1 ,2-dicarboxilato de 1-terc-butil éster de 2-metil éster			
	(233)	1	431	2,89	B2	(R, R)-N-(2-Amino-ciclohexil) -4-[6-(2-dimetilamino-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida		b	
10	(234)	8A	548	7,55	D2	4-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benzoilamino}-pirrolidina-1 ,2-dicarboxilato de 1-terc-butil éster de 2-metil éster			
15	(235)	1	391	3,06	B2	2-cloro-5-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-bencenosulfonamida			
20	(236)	1	425	3,75	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-[3-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil]-amina			
	(237)	1	397	3,29	B2	N-alil-3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-bencenosulfonamida			
25	(238)	1	447	3,56	B2	N-Bencil-3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-bencenosulfonamida			
	(239)	1	411	3,8	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-[3-(pyrrolidina-1-sulfonyl)-fenil]-amina			
30	(240)	1	427	3,31	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-[3-(morfolina-4-sulfonyl)-fenil]-amina			
35	(241)	1	371	3,08	B2	3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida			
	(242)	1	399	2,83	B2	N-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-N-(3-sulfamoyl-phenyl)-acetamida			
40	(243)	1	437	3,84	B2	N, N-dialil-3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benzenesulfonamida			
45	(244)	1	433	3,24	B2	3-[6-(2-benciloxi-Phenyl)-pirimidina-4-ilamino]-bencenosulfonamida			
	(245)	1	465	3,69	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-[4-(4-nitro-bencenosulfonyl)-fenil]-amina			
50	(246)	1	410	3,98	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-[4-(4-trifluorometanosulfonyl)-fenil]-amina			
	(247)	1	356	3,07	B2	(4-metanosulfonyl-fenil)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
55	(248)	1	452	2,34	B2	N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il) -4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-bencenosulfonamida			
60	(249)	1	399	3,37	B2	4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-N-propil-bencenosulfonamida			
	(250)	1	357	2,84	B2	4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-bencenosulfonamida			
65	(251)	1	385	3,38	B2	4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-N, N-dimetil-benzenesulfonamida			

5	(252)	1	415	3,09	B2	N-(2-metoxi-etil) -4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-bencenosulfonamida			
	(253)	1	432	3,49	B2	[6-(2-benciloxi-fenil)-pirimidina-4-il]-(3-metanosulfonil-fenil)-amina			
	(254)	1	342	3,31	B2	2-[6-(3-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidina-4-il]-fenol			
10	(255)	1	341	2,62	B2	[6-(3-amino-fenil)-pirimidina-4-il]-(3-metanosulfonil-fenil)-amina			
	(256)	1	372	2,42	B2	5-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-bencenosulfónico, ácido			
15	(257)	1	386	2,77	B2	2-{3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-bencenosulfonil}-etanol			
	(258)	1	374	3,1	B2	(2-fluoro-5-metanosulfonil-fenil)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
20	(259)	1	341	2,97	B2	[6-(2-amino-fenil)-pirimidina-4-il]-(3-metanosulfonil-fenil)-amina			
	(260)	1	410	3,92	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-amina			
30	(261)	1	418	3,54	B2	(3-metanosulfonil-fenil)-[6-(2-fenoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
	(262)	1	398	3,55	B2	[6-(2-butoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-(3-metanosulfonil-fenil)-amina			
35	(263)	1	368	3,29	B2	(3-etenosulfonil-fenil)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
	(264)	1	420	1,81	B1	(S)-piperidina-2-carboxílico {4-[6-(4-metilsulfanil-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-amida			
40	(265)	1	370 & 372	4,28	D1	2-cloro-4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benzoico, éster metílico			
	(266)	1	384	3,82	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-(4-fenoxi-bencil)-amina			
45	(267)	1	350	3,98	D1	4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-3-metil-benzoico, éster metílico			
	(268)	1 +2	382	5,87	D2	[6-(3-amino-fenil)-pirimidina-4-il]-(1-metanosulfonil-2,3-dihidro-1 / -/indol-6-yl)-amina			
50	(269)	1	385	3,36	B2	3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-piperidina-1-carboxilato de terc-butil éster			
	(270)	1	336	2,11	B2	{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-acético			
55	(271)	1	318	2,87	B2	(1H-Indazol-6-il)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
	(272)	1	348	3,81	B2	1-[4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil]-butan-1-ona			
60	(273)	1	285	2,49	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-piperidin-3-il-amina			
	(274)	1	382	3,98	B2	{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-fenil-metanona			
65	(275)	1	369	3,9	B2	N-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il] -A/-phenyl-benzene-1,3-diamina			

5	(276)	1	364	3,31	B2	(3-[1,3] dioxan-2-il-fenil)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
	(277)	1	308	3,46	B2	(3-metoxi-fenil)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
	(278)	1	308	3,29	B2	(4-metoxi-fenil)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
10	(279)	1	369	3,81	C2	N-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-W-fenil-benceno-1 ,4-diamina			
	(280)	1	363	3,16	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina		b	
15	(281)	1	296	3,43	B2	(2-fluoro-fenil)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
	(282)	1	375	3,41	B2	(1-bencil-piperidin-4-il)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
20	(283)	1	334	4,29	B2	(4-butil-fenil)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
	(284)	1	370	3,98	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-(4-fenoxi-fenil)-amina			
	(285)	1	371	2,66	B2	4-[[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-metil]-bencenosulfonamida			
25	(286)	1	395	3,17	B2	rac-1-dimetilamino-3-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenoxi}-3-propan-2-ol			
	(287)	1	307	2,72	B1	N-[6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-pirimidina-4-il]-benceno-1 ,4-amina			
30	(288)	1	292	2,45	B1	N-[6-(3-amino-fenil)-5-metil-pirimidina-4-il]-benceno-1 ,4-amina			
	(289)	1	285	2,5	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-piperidin-4-il-amina			
35	(290)	1	461	3,98	B2	4-[6-(2-benciloxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-piperidina-1-carboxilato de terc-butil éster			
	(291)	1	284	3,5	B2	Ciclohexil-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
40	(292)	9A	433 (MH) "	7,05	D2	4-{6-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirimidina-4-il-amino}-benzoico metil éster			
	(293)	1	366	3,75	D1	2-metoxi-4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-benzoico, éster metílico			
45	(294)	1	412	2,42	B2	{4-[6-(2-benciloxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-acético		b	
	(295)	1	323	3,6	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-(3-nitro-fenil)-amina			
	(296)	1	308	2,79	B2	{3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-metanol			
50	(297)	1	354	3,87	B2	[6-(2-benciloxi-fenil)-pirimidina-4-il]-fenil-amina			
	(298)	1	278	3,43	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-fenil-amina			
	(299)	1	296	3,45	B2	(4-fluorofenil)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
55	(300)	1	370	4,07	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-(3-fenoxi-fenil)-amina			
	(301)	1	324	3,71	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-(3-metilsulfanil-fenil)-amina			
60	(302)	1	361	3,32	B2	[6-(2-benciloxi-fenil)-pirimidina-4-il]-piperidin-4-il-amina			
	(303)	1	294	2,89	B2	3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenol			
	(304)	1	320	3,31	B2	1-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-fenil}-etanona			
65	(305)	1	356 y 358	2,42	D1	2-cloro-4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il-amino]-benzoico			

5	(306)	1	371 (MH) "	4,93	D1	{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-butil}-carbámico terc-butil éster			
	(307)	1 +2	473	8,87	D3	[6-(2-benciloxi-fenil)-pirimidina-4-il]- (1-metanosulfonil-2 ,3- dihidro-1H-indol-6-il)-amina			
10	(308)	1	385	3,41	B2	4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-piperidina-1- carboxilato de terc-butil éster			
	(309)	1	321	7,42	D2	4-[6-(2-amino-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benzoico, éster metílico			
15	(310)	1	324	3,8	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]- (4-metilsulfanil-fenil)- amina			
	(311)	1	273	2,2	D1	N ¹ -[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-butano-1 ,4- diamina			
20	(312)	1	471	3,74	B2	1-{4-[6-(2-benciloxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi}-3- dimetilamino-propan-2-ol			
	(313)	1 +2	397	3,6	D1	(1-metanosulfonil-2 ,3-dihidro-1H-indol-6-il)-[6-(2-metoxi- fenil)-amina pirimidina			
25	(314)	1	445	2,69	B2	N-(2-Amino-ciclohexil) -4-[6-(benzotriazol-1-iloxi)- pirimidina-4-ilamino]-benzamida			
	(315)	1	545	2,02	B2	(2-{4-[6-(benzotriazol-1-iloxi)-pirimidina-4-ilamino]- benzoilamino}-ciclohexil)-carbámico terc-butil éster			
30	(316)	1	320	3,41	C2	1-{3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-etanona			
	(317)	1	361	3,96	C2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]- (4-piperidin-1-il-fenil)- amina			
35	(318)	1	352	3,72	D1	3-hidroxi-4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]- benzoico, éster metílico			
	(319)	1	352	4,25	D1	2-hidroxi-4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]- benzoico, éster metílico			
40	(320)	10A	442	5,87	D4	4-amino-butano-1-sulfónico ácido {5-[6-(2-metoxi-fenil)- pirimidina-4-ilamino]-2-metil-fenil}-amida			
	(321)	1				(3-[6-[3-(4-amino-butano-1-sulfonilamino)-4-metil- fenilamino]-pirimidina-4-il]-fenil)-carbámico 9H-fluoren-9- ilmetil éster			
45	(322)	1	366	4,22	D1	3-metoxi-4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]- benzoico, éster metílico			
	(323)	9A	434	5,67	D3	4-{6-[2-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-pirimidina-4-ilamino}- benzoico metil éster			
50	(324)	9A	393	5,37	D3	4-{6-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-pirimidina-4-ilamino}- benzoico, éster metílico			
	(325)	9A	449	5,2	D3	4-{6-[2-(2-diisopropilamino-etoxi)-fenil]-pirimidina-4- ilamino}-benzoico, éster metílico			
55	(326)	9A	422	5,67	D3	4-{6-[2-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-pirimidina-4-ilamino}- benzoico, éster metílico			

5	(327)	8A	448	4,03	D2	(S, S) -4-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benzoilamino}-pirrolidina-2-carboxílico éster metílico del ácido			
	(328)	8A	434	4,52	D5	(S, S) -4-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benzoilamino}-pirrolidina-2-carboxílico			
10	(329)	8A	547	5,95	D3	ácido			
	(330)	3	389	7,32	D2	N-ciclopentil-4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benzamide			
15	(331)	1	357	2,82	B2	3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-bencenosulfonamida		c	
	(332)	1	356	3,70	B2	(3-metanosulfonil-fenil-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
20	(333)	1	386	2,77	B2	2-{3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-benzenesulfoyl}-etanol			
	(334)		463	2,70	B2	N-(4,6-dimetil-pirimidina-2-il) -4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-bencenosulfonamida			
25	(335)	1	440	2,54	B2	4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino] -A/-thiazol-2-yl-benzenesulfonamide			
	(336)	1	375	3,63	B2	(1-bencil-piperidin-3-il)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
30	(337)	1	313	2,62	B2	3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-azepan-2-ona			
	(338)	1	433	3,49	B2	4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-N-fenil-bencenosulfonamida			
35	(339)	1	332	3,77	B2	rac-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amina			
40	(340)	1	341	2,89	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amina			
	(341)	1	371	3,07	B2	4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida		b	
45	(342)	1	366	3,24	B2	(1,1-dioxo-1H-1λ ⁶ -benzo [b] tiofen-6-il)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina		c	
50	(343)	1	399	2,12	B2	N-Acetil-4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-bencenosulfonamida			
	(344)		463	3,32	B2	N-(2,6-dimetil-pirimidina-4-il) -4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-bencenosulfonamida			
55	(345)	1	425	3,73	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-[4-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-amina			
60	(346)		477	3,89	B2	3-{3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi}-piperidina-1-carboxilato de terc-butil éster			
	(346)	1	374	2,86	B2	[6-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-pyrimidn-4-il]-(3-metanosulfonil-fenil)-amina		b	
65	(348)	1	374	3,18	B2	[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-(3-metanosulfonil-fenil)-amina			

5	(349)	1	374	3,20	B2	[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-(3-metanosulfonil-fenil)-amina			
	(350)	1	279	2,80	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-piridin-3-il-amina			
	(351)	1	322	2,81	B2	2-{4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-etanol		b	
10	(352)	1	431	2,38	B2	(9,9-Dioxo-9,10-dihidro-9H6-thia-10-aza-phenanthren-3-yl)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-yl]-amina			
	(353)	1	332	2,99	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-(1-metil-1H-indazol-6-il)-amina		b	
15	(354)	1	336	3,81	B2	Benzo [1L2, 5] tiadiazol-4-il-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
	(355)	1	336	3,62	B2	Benzo [1,2,5] tiadiazol-5-il-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
20	(356)	1	377	3,53	B2	rac-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-[3-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-amina			
	(357)		502	4,24	B2	6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-{1-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-1H-indazol-5-il}-amina			
25	(358)	1	317	3,06	B2	1H-Indol-5-YO-[6-(2-metoxi-Phenyl)-pirimidina-4-il]-amina			
	(359)	1	340	2,74	B2	(3-metanosulfonil-fenil)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
	(360)	1	318	2,74	B2	(1H-Indazol-5-il)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
30	(361)	1	342	401	B2	4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-3-carboxílico éster metílico del ácido			
	(362)	1	370	2,80	B2	4-metanosulfonil-bencil-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
35	(363)	1	352	3,37	B2	(5-cloro-1H-indazol-3-il)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			
	(364)	1	283	3,19	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-(5-metil-isoxazol-3-il)-amina			
40	(365)	1	385	3,45	B2	3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida			
	(366)	1	385	3,27	B2	N-Etil-3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-bencenosulfonamida			
45	(367)	1	399	3,46	B2	3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-N-propil-bencenosulfonamida			
	(368)	1	331	3,24	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-(2-metil-1H-indol-5-il)-amina			
50	(369)	1	413 (MH)"	3,12	B2	N-(2-metoxi-etil)-3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-bencenosulfonamida			
	(370)	1	413	3,5	B2	N-terc-butil-3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-bencenosulfonamida			
55	(371)	1	293	2,71	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina			
	(372)	1	293	2,61	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-piridin-3-ilmetil-amina			
60									
65									

	(372)	1	293	2,61	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-piridin-3-ilmetil-amina			
	(373)	1	293	2,59	B2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-piridin-4-ilmetil-amina			
5	(374)	1	371	3,15	B2	5-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-bencenosulfonamida			
10	(375)	1	429	3,45	B2	N-(2-metoxi-etil) -5-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-bencenosulfonamida			
	(376)	1	415	3,03	B2	N-(2-hidroxi-etil) -5-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-bencenosulfonamida			
15	(377)	1	348	2,17	A2	N, N-dietil-N'-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-benceno-1,4-diamina			
20	(378)	1	528	3,78	A2	1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil) -3-[5-[6-(2-metil-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-fenil]-urea			
25	(379)	1	431	3,27	A2	1-ciclohexil-3-{5-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-fenil}-urea			
	(380)	1	346	3,14	A2	[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-amina			
30	(381)	1	326	2,74	A2	4-cloro-N-1-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-benceno-1,3-diamina			
	(382)	1	391	3,35	A2	1-isopropil-3-{5-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-fenil}-urea			
35	(383)	1	462	2,80	A2	1-{5-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-ilamino]-2-metil-fenil} -3-(2-morfolin-4-il-etil)-urea			
	(384)	1		2,79	A2	1-(2-dimetilamino-etil) -3-{5-[6-(2-m fenil)-urea			
40	(385)	1	356	3,81	A2	(4-cloro-3-nitro-fenil)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-4-il]-amina			

Fosforilación RNA-polimerasa II:

[0271] Para averiguar si los compuestos según la formula general (I) tienen la capacidad intrínseca de penetrar las células y actuar contra las proteínas celulares target, especialmente CDK 9, se investigó el efecto del compuesto 30 en la fosforilación de RNA-polimerasa dependiente de CDK9. Al ensayar blots con anticuerpos contra las formas fosforiladas del RNA polimerasa II se mostró, que disminuyó especialmente la serina 2 fosforilación mientras que los anticuerpos que reconocían la serina 5 fosforilación no mostraron ninguna diferencia. Estos resultados indican que siendo las quinasas responsables de la fosforilación de este lugar, por ejemplo CDK7 no se tocan. Adicionalmente se observó una reducción del peso molecular de la RNA polimerasa II indicando que la fosforilación disminuye (datos no mostrados).

Crecimiento de las células PM1:

[0272] El crecimiento de las células PM1 no se ve afectado generalmente por los derivados de 4,6-disustituidos aminopirimidina como se muestra en los resultados resumidos en la tabla 3. De hecho, sólo una pequeña parte del compuesto parece influir significativamente en el crecimiento de las células PM1, Estos compuestos, compuesto 9 y compuesto 28 tenían una tendencia a inhibir el CDK2 de manera potente.

Por lo tanto, el efecto observado en el crecimiento puede ser más bien un la detención del ciclo celular que toxicidad hacia las células.

Adicionalmente, no se ha observado correlación entre la inhibición de CDK9 y la toxicidad.

Tabla 3: La inhibición del crecimiento por los compuestos descritos (los números son tasas de crecimiento comparados a tasas de células tratados con DMSO dadas en %).

Nº de compuesto	Crecimiento tras 7 días [% a t 1 µM]
Compuesto 9, 28	≤ 50
Compuesto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 15, 18, 19, 20, 22, 25, 30	51 - 100
Compuesto 7, 17, 21, 29	101 - 150

Reproducción de VIH en células PM1:

[0273] Los compuestos según la formula general (I) son potentes inhibidores de la reproducción del VIH. La tabla 4 muestra la inhibición de reproducción VIH (% de control DMSO [= 0%]) en la cultura celular del Compuesto 4, Compuesto 12, Compuesto 13, Compuesto 14, Compuesto 16, Compuesto 27, Compuesto 31, Compuesto 32, Compuesto 38, Compuesto 58, Compuesto 59, Compuesto 82, Compuesto 83, Compuesto 86, Compuesto 91, Compuesto 95, Compuesto 109, Compuesto 112 y Compuesto 116.

[0274] Resulta evidente de los ejemplos representativos de la tabla 4 de los compuestos más efectivos que los que se ensayaron para inhibir la reproducción del VIH son el compuesto 4, compuesto 12, compuesto 14, compuesto 27, compuesto 58, compuesto 82, compuesto 83, compuesto 86, compuesto 95, compuesto 112 y compuesto 116 que reducen la reproducción del VIH en más de un 60%. Con el compuesto 13, compuesto 16, compuesto 31, compuesto 32, compuesto 38, compuesto 59, compuesto 91 y compuesto 109 se obtuvieron resultados satisfactorios en cuanto a la inhibición de la reproducción del VIH (entre el 20 y el 60 % de inhibición).

Tabla 4: Inhibición relativa de la reproducción del VIH

Compuesto	[%] Inhibición de la reproducción del VIH
Compuesto 13, 16, 31, 32, 38, 59, 91, 109	20 - 60
Compuesto 4, 12, 14, 27, 58, 82, 83, 86, 95, 112, 116	61 - 95

Datos del panel de selección:

[0275] La tabla 5 muestra el efecto inhibitor de los derivados 4,6-disustituidos aminopirimidina seleccionados en la actividad de ciertas quinasas de proteína. La actividad de estas quinasas de proteína se muestran como % de inhibición con presencia de 10 µM del compuesto en comparación con DMSO (0 % inhibición).

Tabla 5: Datos del panel de selección (% inhibición) de los derivados de 4,6-disustituido aminopirimidina seleccionados (Cpd = Compuesto, n.a. = no disponible; inhibición mayor de 80%: a; inhibición entre el 80 y 50%: b; inhibición entre el 50 y 30%: c;).

Cpd.	Abl	CDK1	CDK5	EGFR	GSK-3 β	PDGFR	c-Kit	p56 Lck	c-Src	RSK1	cMet
No.											
4		a		c	a			a			
6		a			b	c	b	c			
8		a					b	b			
9		a		b	b	c	c	b		c	
10		a		b	b	c	b	b			
12		a		a	a	c	b	b			
22		a		a	c	c	b	b			
30	b	a		a	c	c	b	b	b		c
33		a		b	b	b	b	b		c	
38		b		c	c	b	b	b			
49	b	a		b	b	c	b	b			
58		a		b	a			a			
59	b	a		a		b	b	b			
64	b	a		a	c	b	b	b			
65	b	b		a		b	b	b			
66	b	b		a		b	b	b			
68	b	b		a		b	b	b			
69	b	b		a		b	b	a			
70	c	a		b	b	b	b	b		b	
71		a		c	c	b	b	b			
81	b	a	a	b	b	b					
82	c	b	b	a	c	c					
83	c	a		b	c	b	b	b	b		b
86	c	a		a	b	b		b			
87	b	a		a		b	b	b		b	c
91	b	b		a	c	b		b			
95		a		b	a	c		b	b		
102	c	b	a	a		b					
103		b	b	a	b	c					
109		a	a	b	a	c					
116		a		a	a	c		b			
118	c	b	b	a		b					

[0276] Estos datos muestran que los derivados de 4,6-disustituido aminopirimidina tienen un efecto inhibitor en la actividad de la quinasa de proteína de varias quinasa de proteína como Abl, CDK1, CDK5, EGFR, GSK-3 β , PDGFR, c-kit y p56Lck. Adicionalmente c-Src, RSK1 y cMet fueron afectados por algunos cpds en su actividad (tabla 5).

Impacto en la actividad transcripcional dependiente de NFkB:

[0277] Se sabe que CDK9 regula la actividad transcripcional dependiente de NFkB. Se efectuaron estudios con el compuesto 4, el compuesto 7 y el compuesto 30 para evaluar su efecto en la actividad transcripcional dependiente de NFkB. El compuesto 30 fue capaz de afectar la actividad promotor dependiente de NFkB estimulada por TNF- α a la concentración final de 1 μ M como se muestra en la figura 3. Curiosamente no se observa ninguna inhibición bajo condiciones no estimuladas. El compuesto 4 y el compuesto 7 inhibieron el NFkB con menor eficacia reflejando los valores IC50 de estos compuestos en CDK9/Ciclina T1. Se efectuó una valoración de estos tres compuestos mostrando valores EC50 de aproximadamente 2 μ M para el compuesto 4 y 1 μ M para el compuesto 30,

Reproducción HBV

[0278] Los derivados del 4,6-disustituido aminopirimidina seleccionados se probaron en un ensayo de reproducción de HBV. El resultado que se muestra en la figura 4 es que sólo el compuesto 7 inhibió la reproducción sin afectar la viabilidad en estas células. El compuesto 30 fue inactivo en estos ensayos indicando que otros targets de quinasa de proteína que CDK9 (especialmente otros CDKs) pueden ser importantes para la reproducción de HBV. Esto es recalado por flavopiridol que inhibe la reproducción pero que es un inhibidor más o menos inespecífico de los CDKs.

Reproducción HCMV:

[0279] Los derivados de 4,6-disustituido aminopirimidina se identificaron como potentes inhibidores de la reproducción de HCMV en culturas celulares (véase la figura 5):

El compuesto 4, el compuesto 6 y el compuesto 30 mostraron inhibición de la reproducción de HCMV (utilizando la cepa AD 169 en células HFF).

La cromatografía de afinidad y la electroforesis de gel preparativa:

[0280] El compuesto 102 ó el compuesto 103 conocidos como inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 9 (CDK9) se acoplaron covalentemente a ECH-Sefarosa y se usaron como medio para la cromatografía de afinidad como arriba descrito. Los resultados del análisis mediante espectrometría de masas mostraron que ambos medios de afinidad fueron capaces de aislar CDK9 de los lisados crudos de células PM1. Además, ambos medios de afinidad descritos aquí fueron capaces de identificar targets adicionales para estos moléculas compuestos conocidos por inhibir CDK9. Particularmente la quinasa II y dependiente de proteína Ca^{2+} /Calmodulin ($\text{CaMK2}\gamma$), la quinasa II δ dependiente de proteína Ca^{2+} /Calmodulin ($\text{CaMK2}\delta$), la quinasa 2 dependiente de ciclina (CDK2) y quinasa relacionada con quinasa de linaje mixto (MRK-beta, ZAK) estaban especialmente ligadas al compuesto 102. Al contrario, la quinasa 3 beta glucógeno sintasa ($\text{CSK3}\beta$) y quinasa tirosina c-Src (CSK) estaban especialmente ligadas al compuesto 103.

El análisis LCMS de los eluyentes reprodujo estos resultados. Además, se identificaron en este ultimo conjunto de experimentos los siguientes quinasas de proteína:

Para el compuesto 102 se identificaron quinasa II β de proteína dependiente de Ca^{2+} /Calmodulin ($\text{CaMK2}\beta$) quinasa de linaje mixto (MLK, MRK-alpha), la quinasa como src, la quinasa como cdc2 humana (parecida a CDC2L5), CrkRS (Crk7, quinasa 7 de proteína relacionada con CDC2) y quinasa asociada a células germinales masculinas (MAK).

Para el compuesto 103 se detectaron quinasa II β de proteína dependiente de Ca^{2+} /Calmodulin ($\text{CaMK2}\beta$), quinasa 3 α de glucógeno sintasa ($\text{GSK3}\alpha$), quinasa 2 dependiente de ciclina (CDK2), CrkRS (Crk7, quinasa 7 relacionada con CDC2) y un receptor del factor de crecimiento similar al receptor de factor de crecimiento 3 (FGFR-3).

Referencias:

[0281]

Prenzel N, Fischer OM, Streit S, Hart S, Ullrich A. The epidermal growth factor receptor family as a central element for cellular signal transduction and diversification. *Endocr Relat Cancer*. 2001 May;8(1):11-31, Review.

Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. *Science*. 2002 Dec 6;298(5600):1912-34. Review.

Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature*. 2001 May 17;411(6835):355-65. Review.

Flores O, Lee G, Kessler J, Miller M, Schlieff W, Tomassini J, Hazuda D. Host-cell positive transcription elongation factor b kinase activity is essential and limiting for HIV type 1 replication. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jun 22; 96(13):7208-13.

Mancebo HS, Lee G, Flygare J, Tomassini J, Luu P, Zhu Y, Peng J, Blau C, Hazuda D, Price D, Flores O. P-TEFb kinase is required for HIV Tat transcriptional activation in vivo and in vitro. *Genes Dev*. 1997 Oct 15;11(20):2633-44.

Zhu Y, Pe'ery T, Peng J, Ramanathan Y, Marshall N, Marshall T, Amendt B, Mathews MB, Price DH. Transcription elongation factor P-TEFb is required for HIV-1 tat transactivation in vitro. *Genes Dev*. 1997 Oct 15;11(20):2622-32.

Shim EY, Walker AK, Shi Y, Blackwell TK. CDK-9/cyclin T (P-TEFb) is required in two postinitiation pathways for transcription in the *C. elegans* embryo. *Genes Dev*. 2002 Aug 15;16(16):2135-46.

Hampsey M, Reinberg D. Tails of intrigue: phosphorylation of RNA polymerase II mediates histone methylation. *Cell*.

2003 Dec 16;113(4):429-32, Review.

Bieniasz PD, Grdina TA, Bogerd HP, Cullen BR. Recruitment of cyclin T1/P-TEFb to an HIV type 1 long terminal repeat promoter proximal RNA target is both necessary and sufficient for full activation of transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jul 6;96(14):7791-6

Bevec D, Dobrovnik M, Hauber J, Bohnlein E. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in human T cells by retroviral-mediated gene transfer of a dominant-negative Rev trans-activator. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jun 22; 1992 Oct 15;89(20):9870-4.

Sells MA, Zelent AZ, Shvartsman M, Acs G. Replicative intermediates of hepatitis B virus in HepG2 cells that produce infectious virions. *J Virol*. 1988 Aug;62(8):2836-44.

Sells MA, Chen ML, Acs G (1987): Production of hepatitis B virus particles in HepG2 cells transfected with the cloned hepatitis B virus DNA, *PNAS*, 84, p.1005-1009.

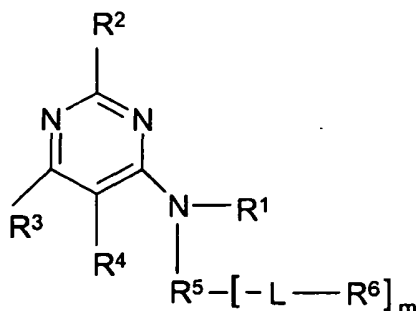
Guidotti LG, Matzke B, Schaller H, Chisari FV. High-level hepatitis B virus replication in transgenic mice. *J Virol*. 1995 Oct;69(10):6158-69.

Brignola PS, Lackey K, Kadwell SH, Hoffman C, Horne E, Carter HL, Stuart JD, Blackburn K, Moyer MB, Alligood KJ, Knight WB, Wood ER. Comparison of the biochemical and kinetic properties of the type 1 receptor tyrosine kinase intracellular domains. Demonstration of differential sensitivity to kinase inhibitors. *J Biol Chem*. 2002 Jan 11; 277(2):1576-85. Epub 2001 Nov 05.

Huwe A, Mazitschek R, Giannis A. Small molecules as inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2003 May 16;42(19):2122-38.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos que tienen la fórmula general (I)



en donde

R^1 , R^2 y R^4 son cada uno -H

R^3 es un fenilo sustituido

R^5 es un fenilo sustituido o no sustituido

R^6 es seleccionado del grupo consistente en:

-H, C_1 - C_8 alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido, C_3 - C_8 cicloalquilo sustituido o no sustituido, ciclohexilo disustituido, ciclopentilo, C_5 - C_{12} bicicloalquilo sustituido o no sustituido, adamantilo del grupo $-(CH_2)_q-$ sustituido o no sustituido, siendo q un entero del 1 al 3 bajo la salvedad de que si R^6 es seleccionado como una cadena de metileno del grupo $-(CH_2)_q-$, R^{17} o R^{19} son seleccionados para ser una cadena de metileno del grupo $-(CH_2)_s-$, en donde s es un entero del 1 al 3 o un grupo $-(CH_2)_t-A-$, t es un entero del 1 al 3 y A es seleccionado entre O ó N, respectivamente, y R^6 y R^{17} o R^6 y R^{19} forman juntos un sistema de anillos de 5 u 8 miembros, o R^6 representa $-(CH_2)_p-Z$, en donde p es un entero del 0 al 6 y Z

seleccionado del grupo que comprende:
arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, $-N(R^7R^8)$, en donde R^7 y R^8 representan independientemente uno del otro -H, o C^1 - C^6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, o Z es seleccionado de $-(CR^9R^{10}R^{11})$, en donde R^9 , R^{10} y R^{11} son seleccionados independientemente uno del otro del grupo consistente en: -H, lineal o ramificado, C^1 - C^8 alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o $-N(R^{12}R^{13})$, en donde R^{12} y R^{13} representan independientemente uno del otro -H o C^1 - C^6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, bajo la salvedad de que si Z representa $-(CR^9R^{10}R^{11})$ como se ha definido anteriormente, p es seleccionado para ser un entero del 0 al 6, y si Z es seleccionado entre arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o $-N(R^7R^8)$ como se ha definido anteriormente, p es seleccionado para ser un entero del 1 al 6;

L es seleccionado del grupo que comprende:

$-NR^{14}-SO_2-$, $-NR^{14}-SO-$,

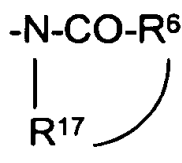
en donde R^{14} es seleccionado de -H, C_1 - C_6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, $-SO_2-R^{15}$ o

$-R^{15}-SO_2-$, en donde R^{15} es seleccionado entre C^1 - C^6 alquilo o C^1 - C^6 alquilenilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, o R^{14} representa a $-(CH_2)_r-COOR^{16}$, en donde r es un entero del 0 al 6 y R^{16} seleccionado de -H o C^1 - C^6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido,

$-NR^{17}-CO-$,

en donde R^{17} es seleccionado de -H, C_1 - C_6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, o un grupo a - $(CH_2)_s-$, en donde s es un entero del 1 al 3, y

en donde R^6 y R^{17} representan ambos un grupo de una cadena de metileno, R^6 y R^{17} pueden formar juntos un sistema de anillos de 5 u 8 miembros:

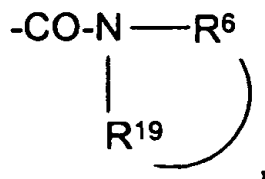


$-SO_2-NR^{18}-$,

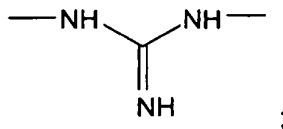
en donde R^{18} es seleccionado de -H, o C_1 - C_6 alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido,

$-CO-NR^{19}-$,

en donde R^{19} seleccionado de -H, C_1 - C_6 alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, o un grupo $-(CH_2)_t-A$, siendo t un entero del 1 al 3 y A es seleccionado de N u O, y en donde si R^6 representa un grupo $-(CH_2)_q-$ y R^{19} representa un grupo $-(CH_2)_t-A$, R^6 y R^{19} pueden formar juntos un sistema de anillos de 5 u 8 miembros



-NH-CO-NH-, -NH-CS-NH-, -NH-CO-O-,



-CO-, -CO-O-, -SO-, -SO₂-, -SO₃- o
y m es 1,

y/o formas estereoisoméricas y/o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 y R^5 representan fenilo, en donde cada fenilo está independientemente del otro parcial o completamente sustituido con miembros seleccionados del grupo consistente de:

C_1 - C_6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, C_1 - C_6 alcoxi lineal o ramificado, $-O-(CH_2)_u$ -Fenilo, en donde u es un entero del 0 al 6, $-NR^{20}R^{21}$, en donde R^{20} y R^{21} son seleccionados independientemente uno del otro sí entre -H o C_1 - C_6 alquilo lineal o ramificado, $-COOR^{22}$, en donde R^{22} representa C_1 - C_6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, o el fenilo es sustituido con heteroarilo seleccionado entre benzoimidazolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el fenilo representado por R^3 está parcial o completamente sustituido con miembros del grupo consistente de:

-F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂,

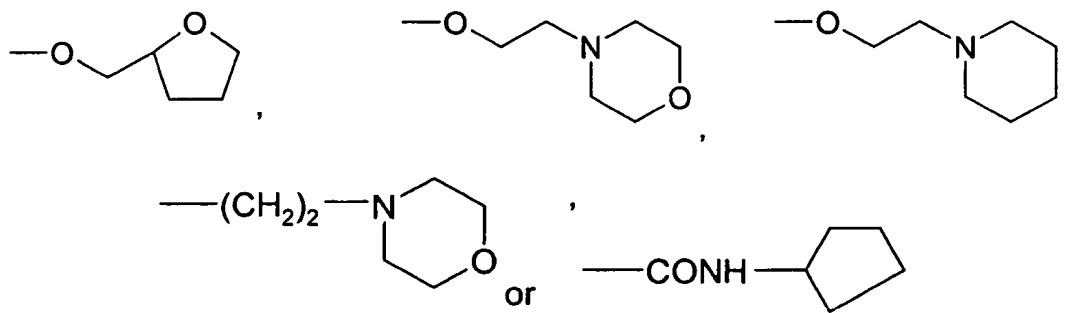
C_1 - C_6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, C_2 - C_6 alqueno lineal o ramificado, fenilo sustituido o no sustituido, C_1 - C_6 alcoxi lineal o ramificado, $-O-(CH_2)_v-R$, en donde v es un entero del 0 al 6, y R es seleccionado del grupo consistente en:

Fenilo, $-O$ -fenilo, C_1 - C_4 haloalquilo lineal o ramificado, heterociclilo, o $-NR^{23}R^{24}$, en donde R^{23} y R^{24} son independientemente seleccionados el uno del otro entre -H o C_1 - C_6 alquilo lineal o ramificado C_1 - C_6 haloalquilo lineal o ramificado, C_1 - C_6 tioalquilo lineal o ramificado, $-(CH_2)_w-Q$, en donde w es seleccionado para ser un entero del 0 al 6, y Q es seleccionado de heterociclilo, -OH, $-NR^{25}R^{26}$, en donde R^{25} y R^{26} son seleccionados independientemente uno del otro de -H, C_1 - C_6 alquilo lineal o ramificado, o $-(CH_2)_y-O-CH_3$, en donde y es seleccionado para ser un entero del 0 al 6, o Q representa C_1 - C_6 alcoxi lineal o ramificado, $-(CH_2)_y-COR^{27}$, en donde y es un entero del 0 al 6, y R^{27} es seleccionado del grupo que comprende:

-H, C_1 - C_6 alquilo lineal o ramificado, $-OR^{28}$, en donde R^{28} es seleccionado de -H o C_1 - C_6 alquilo lineal o ramificado, o R^{28} es seleccionado de $-NR^{29}R^{30}$, en donde R^{29} y R^{30} son seleccionados independientemente uno del otro de -H, C_1 - C_6 alquilo o C_3 - C_8 cicloalquilo lineal o ramificado, $-CH=CH-COOH$, $-CH=CH-COOCH_3$ o $-NH-T-R^{31}$, en donde T es seleccionado de -CO- o -SO₂ y R^{31} representa C_1 - C_6 alquilo lineal o ramificado, y en donde el fenilo es mono-, di- o trisustituido

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el fenilo es sustituido con miembros del grupo consistente de:

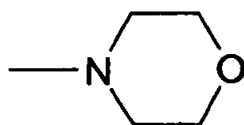
-F, -Cl, -CN, -C₂H₅, -CH(CH₃)₂, -CH=CH₂, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCH(CH₃)₂, -O-Fenilo, -O-CH₂-Fenilo, -O-(CH₂)₂-O-Fenilo, -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -O-(CH₂)₃-N(CH₃)₂, -O-(CH₂)₃-NH₂, -OCF₃, -OH, -CH₂-OH, -CH₂-OCH₃, -SCH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CH₂-NH₂, -CH₂-N(CH₃)₂, -CH=CH-COOH, -CH=CH-COOCH₃, -COOH, -(CH₂)₂-COOH, -COOCH₃, -CF₃, Fenilo, -C(O)-H, -C(O)-CH₃, -C(O)-NH₂, -C(O)-NHCH(CH₃)₂, -NH-CO-CH₃, -NH-SO₂-CH₃, -CH₂-N(CH₃)-(CH₂)₂-O-CH₃,



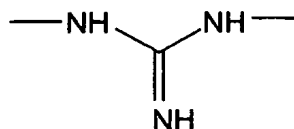
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el fenilo representado por R^5 es parcial o totalmente sustituido con C_1 - C_6 alquilo lineal o ramificado, o el fenilo es parcial o totalmente sustituido con $-O-(CH_2)_u$ -Fenilo, en donde u es un entero de 0 a 6.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 -5, en donde L es seleccionado del grupo que comprende:

$-NR^{14}-SO_2-$,
 en donde R^{14} es seleccionado de $-H$, C_1 - C_4 alquilo lineal o ramificado, $-SO_2-R^{15}-$ ó $-R^{15}-SO_2-$,
 en donde R^{15} es seleccionado de C_1 - C_4 alquilo o C_1 - C_4 alquileo lineal o ramificado sustituido o no sustituido,
 o R^{14} representa $-(CH_2)_r-COOR^{16}$, en donde r es un entero del 0 al 4 y R^{16} es seleccionado de $-H$ o C_1 - C_4 alquilo lineal ramificado,
 $-NR^{17}-CO-$,
 en donde R^{17} es seleccionado de $-H$, C_1 - C_4 alquilo lineal o ramificado, o un grupo $-(CH_2)_s-$, en donde s es un entero de 1 a 3, y en donde si R^6 representa a un grupo $-(CH_2)_q-$, en donde q es un entero de 1 a 3, y R^{17} representa una cadena de metileno del grupo $-(CH_2)_s-$, R^6 y R^{17} pueden formar juntos un sistema de anillos de 5 a 8 miembros
 $-SO_2-NR^{18}-$,
 en donde R^{18} es seleccionado de $-H$ o C_1 - C_4 alquilo lineal o ramificado,
 $-CO-NR^{19}-$,
 en donde R^{19} seleccionado de $-H$, C_1 - C_4 alquilo lineal o ramificado, o un grupo $-(CH_2)_t-A-$, en donde t es un entero del 1 al 3 y A es seleccionado entre N u O , y en donde si R^6 representa un grupo $-(CH_2)_q-$ en donde q es un entero del 1 al 3, y R^{19} representa un grupo $-(CH_2)_t-A-$, en donde t es seleccionado para ser 2 y A representa O , R^6 y R^{19} pueden formar juntos un sistema de anillos de 6 miembros



$-NH-CO-NH-$, $-SO_2-$ o



7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde L es seleccionado del grupo consistente de:

$NR^{14}-SO_2-$,
 en donde R^{14} es seleccionado de $-H$, $-(CH_2)_2-CH_3$, $-SO_2-R^{15}$, en donde R^{15} representa $-(CH_2)_2-CH_3$, o $-(CH_2)_r-COOR^{16}$, en donde r es seleccionado para ser un entero del 0 al 2, y R^{16} representa $-CH_3$,
 $-NR^{17}-CO-$, $-SO_2-NR^{18}-$, $-CO-NR^{19}-$,
 en donde R^{17} , R^{18} y R^{19} representan $-H$,
 $-NH-CO-NH-$ o $-SO_2-$

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^6 es seleccionado del grupo que comprende:

-H, C₁-C₈ alquilo lineal o ramificado, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido, C₃-C₈ cicloalquilo sustituido o no sustituido, ciclohexilo disustituido, ciclopentilo, C₅-C₁₂ bicicloalquilo sustituido o no sustituido, adamantilo sustituido o no sustituido, o -(CH₂)_p-Z, en donde p es un entero del 0 al 4 y Z es seleccionado del grupo que comprende:

arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -N(R⁷R⁸), en donde R⁷ y R⁸ representan independientemente el uno del otro -H, o C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado, o Z representa -(CR⁹R¹⁰R¹¹), en donde R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son seleccionados independientemente uno del otro del grupo consistente de: -H, C₁-C₄ alquilo lineal o ramificado, arilo sustituido o no sustituido o -N(R¹²R¹³), en donde R¹² y R¹³ representan independientemente el uno del otro -H o C₁-C₄ alquilo lineal o ramificado, y en donde si Z es seleccionado de arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, p no puede ser seleccionado para ser 0.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R⁶ es seleccionado del grupo consistente de:

-H, C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, C₃-C₈ cicloalquilo sustituido o no sustituido, C₅-C₁₂ bicicloalquilo no sustituido, adamantilo no sustituido o -(CH₂)_p-Z, en donde p es un entero del 0 al 2 y Z es seleccionado del grupo que comprende:

fenilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -N(R⁷R⁸), en donde R⁷ y R⁸ representan independientemente uno del otro -H, C₁-C₄ alquilo lineal o ramificado, o Z representa -(CR⁹R¹⁰R¹¹), en donde R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son seleccionados independientemente uno del otro del grupo que consiste de: -H, C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado, arilo no sustituido o -N(R¹²R¹³), en donde R¹² y R¹³ representan independientemente uno del otro -H o C₁-C₄ alquilo lineal o ramificado.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R⁶ representa -H o C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R⁶ representa arilo sustituido o no sustituido, como fenilo o naftilo sustituido o no sustituido, en donde si R⁶ representa naftilo sustituido, el naftilo está parcial o completamente sustituido con -OH o C₁-C₄ alcoxi lineal o ramificado, o en donde si R⁶ representa fenilo sustituido, el fenilo está parcial o completamente sustituido con miembros del grupo que comprende:

Fenilo, C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado, heterociclilo sustituido o no sustituido, piperazinilo N-sustituido, en donde el piperazinilo N-sustituido es sustituido con C₁-C₄ alquilo lineal o ramificado, o el fenilo está parcial o completamente sustituido con -OH o -N(R³²R³³), en donde R³² y R³³ representan independientemente uno del otro -H o a C₁-C₄ alquilo lineal o ramificado.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R⁶ representa heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde el heteroarilo es seleccionado del grupo que comprende:

Pirrolilo, tiofenilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotioazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piradizinilo, tetrahydroquinolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo o crom-2-onilo,

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R⁶ representa heterociclilo sustituido o no sustituido, en donde el heterociclilo es seleccionado del grupo que comprende:

aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde R⁶ representa heterociclilo parcial o completamente sustituido, sustituido con C₁-C₄ alquilo lineal o ramificado, o -N-COOR³⁴, en donde R³⁴ representa -H o C₁-C₄ alquilo lineal o ramificado.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R⁶ representa C₃-C₈ cicloalquilo sustituido o no sustituido.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R⁶ representa -(CH₂)_p-Z, en donde p es seleccionado para ser 1 ó 2 y Z es seleccionado del grupo que comprende:

Fenilo sustituido o no sustituido, en donde en el caso de que el fenilo sea sustituido, es sustituido con C₁-C₄ alquilo lineal o ramificado, heterociclilo sustituido o no sustituido, o Z representa -N(R⁷R⁸), en donde R⁷ y R⁸ representan independientemente el uno del otro -H, o con C₁-C₄ alquilo lineal o ramificado, o R⁶ representa -(CH₂)_p-Z, en

donde p es seleccionado para ser un entero del 0 al 2 y z es seleccionado para ser $-(CR^9R^{10}R^{11})$, en donde R^9, R^{10}, R^{11} son independientemente el uno del otro seleccionados del grupo consistente de:
 -H, o C_1-C_5 alquilo lineal o ramificado, arilo sustituido o no sustituido, o $-N(R^{12}R^{13})$, en donde R^{12} y R^{13} representan independientemente el uno del otro -H o C_1-C_4 alquilo lineal o ramificado,

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16, en donde m es seleccionado para ser 1, R^1, R^2 y R^4 representan -H, R^3 representa fenilo monosustituido, R^5 representa fenilo monosustituido o no sustituido, L es seleccionado del grupo que comprende:

-NH-CO-, -NH-SO₂-, -SO₂-NH-, -CO-NH- o -SO₂- y R^6 es seleccionado del grupo consistente de:
 -H, C_1-C_4 alquilo lineal o ramificado, fenilo monosustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde el heteroarilo es seleccionado de imidazolilo, piridinilo, tetrahidroquinolinilo, quinolinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzo [1,3]dioxolilo, indolilo, indazolilo o -cromen-2-onilo o R^6 representa C_3-C_8 cicloalquilo sustituido o no sustituido.

18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el compuesto representa un compuesto quiral.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el compuesto representa un racemato, o un enantiómero S o uno R o una mezcla de isómeros.

20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde el compuesto es seleccionado del grupo de compuestos que consiste de:

Compuesto 1: N-{4-[6-(4-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-4-metil-bencenosulfonamida,
 Compuesto 2: N-{4-[6-(3-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-4-metil-bencenosulfonamida,
 Compuesto 3: N-{5-[6-(4-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metilfenilo}-metanosulfonamida,
 Compuesto 4: 4-Amino-N-{4-[6-(2-benciloxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-benzamida,
 Compuesto 5: N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-4-metil-bencenosulfonamida,
 Compuesto 6: 4-Amino-N-{4-[6-(4-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-benzamida,
 Compuesto 8: 4-Amino-N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-benzamida,
 Compuesto 9: 1-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-pirrolidin-2-unon,
 Compuesto 10: N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-acetamida,
 Compuesto 11: N-{4-[6-(4-Hidroxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-4-metil-bencenosulfonamida,
 Compuesto 12: N-{5-[6-(3-Amino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-fenilo}-metanosulfonamida,
 Compuesto 16: 4-Amino-N-{4-[6-(4-hidroxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-benzamida,
 Compuesto 17: 3-{4-[6-[4-Tolueno-4-sulfonilamino]-feniloamino]-pirimidin-4-il}-fenilo)-ácido propiónico,
 Compuesto 18: N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-4-metil-N-propilo-bencenosulfonamida,
 Compuesto 19: N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-2,2-dimetil-propionamida,
 Compuesto 20: 2-Amino-N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-benzamida,
 Compuesto 21: 4-Amino-N-{4-[6-(3-amino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-benzamida,
 Compuesto 23: 4-Isopropilo-N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-bencenosulfonamida,
 Compuesto 27: {[4-[6-(4-Hydroxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo]}-(tolueno-4-sulfonilo)-amino]-ácido acético metil éster,
 Compuesto 28: {[4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo]}-(tolueno-4-sulfonilo)-amino]-ácido acético metil éster,
 Compuesto 29: (S)-2-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilcarbamoil}-piperidina-1-ácido carboxílico terc-butil éster,
 Compuesto 30: (S)-Piperidina-2-ácido carboxílico N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida
 Compuesto 31: 4-Amino-N-{4-[6-(2,4-dimetoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-benzamida,
 Compuesto 33: N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-yl-amino]-fenilo}-metanosulfon-amida,
 Compuesto 34: Bifenilo-4-ácido sulfónico -{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 Compuesto 35: 4-Amino-N-{4-[6-(5-isopropilo-2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-benzamida,
 Compuesto 36: Bíciclo[2.2.1]heptano-2-ácido carboxílico {4-[6-(2-Metoxifenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 Compuesto 37: N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-3-metil-2-fenilo-butiramida,
 Compuesto 38: 1-Ciclohexilo-3-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-urea,
 Compuesto 39: 4-Amino-N-{4-[6-(5-cloro-2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-benzamida,
 Compuesto 40: E-3-{3-[6-[4-(Tolueno-4-sulfonilamino)-feniloamino]-pirimidin-4-yl]-fenilo}-ácido acrílico,
 Compuesto 41: ácido ciclohexanocarboxílico {4-[6-(2-Metoxi fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 Compuesto 42: N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-3,3-dimetil-butiramida,
 Compuesto 44: N-Ciclohexilo-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
 Compuesto 45: 4-terc-Butil-N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-benzamida,
 Compuesto 46: 2-Dimetilamino-N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-acetamida,
 Compuesto 47: (1-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilcarbamoil-ciclopentilo}-ácido carbámico terc butil éster

- Compuesto 48: 2-({4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilocarbamoyl}-metil) piperidina-1-ácido carboxílico terc-butil éster,
- Compuesto 49: N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-4-(4-metil-piperazin-1-yl)-benzamida,
- Compuesto 50: N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-isonicotinamida,
- Compuesto 51: 4-Amino-N-{4-[6-(2,6-dimetoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-benzamida,
- Compuesto 52: {4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-N-fenilo}-benzamida,
- Compuesto 53: N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-guanidina,
- Compuesto 54: N-terc-Butil-4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
- Compuesto 55: 4-Amino-N-{4-[6-(2-etoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-benzamida,
- Compuesto 56: 4-Amino-N-{4-[6-(2,3-dimetoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-benzamida,
- Compuesto 57: 4-Amino-N-{4-[6-(2,5-dimetoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-benzamida,
- Compuesto 58: 4-Amino-N-{4-[6-(2-isopropoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-benzamida,
- Compuesto 59: N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-2-piperidina-2-yl-acetamida,
- Compuesto 61: Adamantano-1-ácido carboxílico-{4-(6-(2-Metoxifenilo)-pirimidin-4-yl-amino)-fenilo}-amida,
- Compuesto 62: (4-Benzoxazol-2-yl-fenilo)-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-amino,
- Compuesto 63: [4-(1H-Benzimidazol-2-il)-fenilo]-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-yl]-amino,
- Compuesto 64: 3-Dietilamino-N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-propion amida,
- Compuesto 65: **(S)**-1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolina-3-ácido carboxílico-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]fenilo}amida,
- Compuesto 66: Ácido carboxílico 1-amino- ciclohexano-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
- Compuesto 68: Ácido 1-Amino-ciclopentanocarboxílico {4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
- Compuesto 69: **(R)**-ácido piperidina-2-carboxílico {4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
- Compuesto 70: ácido 1-Metil-4H-imidazol-4-carboxílico {4-[6-(2-Metoxifenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
- Compuesto 71: N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-2-fenilo-actetamida,
- Compuesto 76: 4-Amino-N-{4-[6-fenilo-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-benzamida,
- Compuesto 81: **(S)**-2-Amino-N- {4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-2-fenilo-acetamida,
- Compuesto 82: **(S)**-N- {4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-2-metilamino-2-fenilo-acetamida,
- Compuesto 83: **(R,R)/(SS)**-N-(2-Amino-ciclohexilo)-4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
- Compuesto 84: Benzotiazol- ácido 2-carboxílico -{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
- Compuesto 85: N-{4-[6-(2-Benciloxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}- 2,2-dimetil -propionamida,
- Compuesto 86: 4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-N-piperidin-3-il-benzamida.
- Compuesto 87: Ácido 1-metil-piperidina-3-carboxílico {4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida.
- Compuesto 89: Ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico {4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-amino}-fenilo}-amida,
- Compuesto 90: ácido **(S)**-Azetidina-2-carboxílico (4-[6-(2-metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-amino)-fenilo}-amida,
- Compuesto 91: Ácido **(R)**-pirrolidina-2-carboxílico {4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-amino}-fenilo}-amida,
- Compuesto 95: 4-[6-(2-Benciloxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
- Compuesto 96: N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-fenilo}-4-metil-bencenosulfonamida,
- Compuesto 98: Ácido quinolina-2-carboxílico {4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
- Compuesto 100: N-{5-[6-(3-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metilfenilo}-metano sulfonamida,
- Compuesto 101: 2-Dimetilamino-N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-2-fenilo-acetamida,
- Compuesto 102: 3-Amino-N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-propion-amida,
- Compuesto 103: 4-Amino-N-{4-[6-[2-(3-amino-propoxy)-fenilo]-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-benzamida,
- Compuesto 104: N-{3-[6-(3-Metanosulfonilamino-4-metil-feniloamino)-pirimidin-4-yl]-fenilo}-acetamida,
- Compuesto 105: N-{5-[6-(3-Hidroxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metilfenilo}metano-sulfonamida,
- Compuesto 107: N-{2-Metil-5-[6-(3-trifluorometil-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-metanosulfonamida,
- Compuesto 108: N-{5-[6-(3-Metanosulfonilamino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-fenilo}-metanosulfonamida,
- Compuesto 109: N-{5-[6-(3-Amino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-fenilo}-benceno-sulfonamida,
- Compuesto 111: 1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-urea,
- Compuesto 112: 1-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-3-(4-metil-bencilo)-urea,
- Compuesto 113: 1-terc-Butil-3-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-urea,
- Compuesto 114: 2,2-Dimetil-N-{4-[6-(2-trifluorometil-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-propionamida,
- Compuesto 115: 3-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
- Compuesto 116: Acido propano-1-sulfónico {5-[6-(3-amino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-fenilo}-amida,
- Compuesto 117: 4-[6-(3-Amino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida,
- Compuesto 118: N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-2-metil-2-metilamino-propionamida,
- Compuesto 119: N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-3-metilfenilo}-2,2-dimetil-propionamida,
- Compuesto 120: N-{5-[6-(3-Amino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-benciloxifenilo}-metanosulfonamida,
- Compuesto 121: N-{3-[6-(3-Amino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-metanosulfon-amida,
- Compuesto 122: N-{3-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-2,2-dimetil-propionamida,

- Compuesto 125: 4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-N-(4-morfolin-4-yl-fenilo)-benzamida,
 Compuesto 126: 2,2-Dimetil-N-{4-[6-(2-vinilo-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-propionamida,
 Compuesto 127: N-{4-[6-(2-Fluoro-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-2,2-dimetil-propionamida,
 5 Compuesto 128: Acido (S)-Piperidina-2-carboxílico {3-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-
 amida,
 Compuesto 129: Acido 2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico {4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-
 amida,
 Compuesto 130: Acido Benzo[1,3]dioxo-5-carboxílico {4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-
 amida,
 10 Compuesto 131: N-{4-[6-(2-Etilo-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-2,2-dimetil-propion-amida,
 Compuesto 132: N-{4-(6-Bifenilo-2-il-pirimidin-4-ilamino)-fenilo}-2,2-dimetil-propion-amida,
 Compuesto 133: ácido 1H-indol-3-carboxílico {4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 Compuesto 135: N-((1R,2R) / (1 S,2S)-2-Hidroxi-ciclohexilo)-4-[6-(2-Metoxifenilo)-pirimidin-4-ilamino]-
 benzamida,
 15 Compuesto 136: N-(4-Hidroxi-fenilo)-4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
 Compuesto 137: N-(4-Isopropilo-fenilo)-4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
 Compuesto 138: 1H-Benzoimidazol-5-ácido carboxílico {4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-
 amida,
 20 Compuesto 139: Acido 1-hidroxi-naftaleno-2-carboxílico {4-[6-(2-Metoxifenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-
 amida,
 Compuesto 140: Acido (2S,3S)-2-Amino-3-metil-pentanoico {4-[6-(2-Metoxifenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-
 amida,
 Compuesto 141: Acido 1H-indazole-3-carboxílico {4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 25 Compuesto 142: Acido quinolina-8-sulfónico {5-[6-(3-amino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-fenilo}-
 amida,
 Compuesto 143: (S)-2-Amino-N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-3-metil-butiramida,
 Compuesto 144: Acido 1-Metil-1H-imidazol-4-sulfónico {5-[6-(3-amino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-
 metilfenilo}-amida,
 30 Compuesto 145: Acido 3-hidroxi-naftaleno-2-carboxílico {4-[6-(2-Metoxifenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-
 amida,
 Compuesto 146: 2-amino-N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-2-naftaleno-2-il-acetamida,
 Compuesto 147: {4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-morfolin-4-il-metanona,
 Compuesto 148: N-((1S,2R) / (1R,2S)-2-amino-ciclohexilo)-4-[6-(2-metoxifenilo)-pirimidin-4-ilamino]-
 benzamida,
 35 Compuesto 150: 3-[6-(2-metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida,
 Compuesto 151: 4-amino-N-{4-[6-(2-hidroxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-benzamida,
 Compuesto 153: Acido propano-2-sulfónico {4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 Compuesto 154: Acido propano-1-sulfónico {4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 40 Compuesto 155: N-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-benceno sulfonamida,
 Compuesto 156: N-{5-[6-(2-Benciloxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metilfenilo}-metanosulfonamida,
 Compuesto 157: N-{5-[6-(3-dimetilamino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metilfenilo}-metanosulfonamida,
 Compuesto 158: N-{5-[6-(2-Isopropoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metilfenilo}-metanosulfonamida,
 Compuesto 161: N-(2-amino-ciclohexilo)-4-[6-(4-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
 45 Compuesto 162: N-{5-[6-(2-metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metilfenilo}-metanosulfonamida,
 Compuesto 163: N-{5-[6-(3-Ciano-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-fenilo}-metano sulfonamida,
 Compuesto 164: Acido (S)-Piperidina-2-carboxílico {3-[6-(2-benciloxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-
 amida,
 Compuesto 165: N-{5-[6-(3-Formil-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-fenilo}-metano sulfonamida,
 50 Compuesto 166: N-{5-[6-(2-Hidroximetil-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metilfenilo}-metanosulfonamida,
 Compuesto 167: ácido (S)-Piperidina-2-carboxílico {3-[6-(4-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-
 amida,
 Compuesto 168: ácido (S)-Piperidina-2-carboxílico {3-[6-(3-formil-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 Compuesto 169: ácido (S)-Piperidina-2 carboxílico {3-[6-(3-dimetilamino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-
 amida,
 55 Compuesto 170: ácido (S)-Piperidina-2-carboxílico {3-[6-(2-hidroximetil-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-
 amida,
 Compuesto 173: ácido (S)-Piperidina-2-carboxílico {3-[6-(4-benciloxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-
 amida,
 60 Compuesto 174: ácido (S)-Piperidina-2-carboxílico {3-[6-(4-fenoxi-fenilo)-pirimidin-4-il-amino]-fenilo}-
 amida
 Compuesto 175: N-{5-(6-(4-Hidroximetil-fenilo)-pirimidin-4-ilamino)-2-metilfenilo}-metanosulfonamida,
 y
 Compuesto 177: ácido (S)-Piperidina-2-carboxílico {4-[6-(4-acetilamino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-
 amida,
 65 Compuesto 178: ácido (S)-Piperidina-2-carboxílico {4-[6-(3-metanosulfo-nilamino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-
 fenilo}-amida,

- Compuesto 179: ácido (S)-Piperidina-2-carboxílico {4-[6-(3-acetilo-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 Compuesto 180: ácido (S)-Piperidina-2-carboxílico {4-[6-(4-ciclopentilocar-bamoyl-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 Compuesto 181: N-{5-[6-(2-Hidroxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metilfenilo}-metanosulfonamida,
 5 Compuesto 182: ácido (E)-3-{3-[6-(3-Metanosulfonilamino-4-metil-fenilo-amino)-pirimidin-4-yl]-fenilo}-acrílico metilo éster,
 Compuesto 183: N-{5-[6-(3-Hidroximetil-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metilfenilo}-metanosulfonamida,
 Compuesto 184: N-Butilo-3-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida,
 10 Compuesto 185: (3-Metanosulfonilo-fenilo)-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-amina,
 Compuesto 186: ácido (S)-Piperidina-2-carboxílico {4-[6-(2,3-dimetoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 Compuesto 187: ácido (S)-Piperidina-2-carboxílico {4-[6-(2,4-dimetoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 15 Compuesto 188: ácido (S)-Piperidina-2-carboxílico {4-[6-(2-isopropoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 Compuesto 189: ácido (S)-Piperidina-2-carboxílico {4-[6-(2-metilsulfanyl-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 Compuesto 190: ácido (S)-Piperidina-2-carboxílico {4-[6-(2-trifluorometoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 20 Compuesto 192: ácido (S)-Piperidina-2-carboxílico {4-[6-(2-cloro-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 Compuesto 193: ácido (S)-Piperidina-2-carboxílico {4-[6-(3-hidroximetil-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 Compuesto 194: N-((1S,2S) / (1R,2R)-2-Amino-ciclohexilo)-4-[6-(3-hidroxifenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
 25 Compuesto 195: N-((1S,2S) / (1R,2R)-2-Amino-ciclohexilo)-4-[6-(3-metanosulfonilo-amino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
 Compuesto 196: 4-[6-(2-Acetilamino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-N-((1S,2S) / (1R,2R)-2-amino-ciclohexilo)-benzamida,
 Compuesto 197: N-{5-[6-(2-Metoximetil-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metilfenilo}-metano-sulfonamida,
 30 Compuesto 198: N-((1R,2R)/(1S,2S)-2-Amino-ciclohexilo)-4-[6-(2-benciloxifenilo)-pirimidin-4-il-amino]-benzamida,
 Compuesto 199: N-((1R,2R)/(1S,2S)-2-Amino-cyclohex-yl)-4-[6-(2-isopro-poxy-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
 35 Compuesto 201: ácido 3-{6-[4-((1R,2R)/(1S,2S)-2-Amino-ciclohexilcarbamoil)-feniloamino]-pirimidin-4-il}-benzoico metilo éster,
 Compuesto 202: ácido (S)-Piperidina-2-carboxílico {4-[6-(4-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 Compuesto 203: ácido (S)-Piperidina-2-carboxílico {4-[6-(3-Metoximetil-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 40 Compuesto 206: N-((1R,2R)/(1S,2S)-2-Amino-ciclohexilo)-4-[6-(3-amino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
 Compuesto 207: 4-[6-(3-Acetilamino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-N-((1R,2R)/(1S,2S)-2-amino-ciclohexilo)-benzamida,
 Compuesto 208: N-((1R,2R)/(1S,2S)-2-Amino-ciclohexilo)-4-[6-(4-benciloxifenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
 45 Compuesto 209: N-((1R,2R)/(1 S,2S)-2-Amino-ciclohexilo)-4-[6-(3-ciano-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
 Compuesto 210: N-((1R,2R)/(1S,2S)-2-Amino-ciclohexilo)-4-[6-(2-Metoximetil-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
 50 Compuesto 211: ácido (S)-Piperidina-2-carboxílico {4-[6-(3-dimetilaminometil-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 Compuesto 214: 3-[6-(3-Amino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida,
 Compuesto 215: 3-[6-(4-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida,
 Compuesto 216: (R,R)-N-(2-Amino-ciclohexilo)-4-[6-(2-hidroximetil-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
 55 Compuesto 217: N-(2-Dietilamino-etilo)-4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
 Compuesto 218: (R,R)-N-(2-Amino-ciclohexilo)-4-[6-(2-hidroxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
 Compuesto 228: (R,R)-4-[6-(5-Acetilo-tiofen-2-il)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-amino-ciclohexilo)-benzamida,
 Compuesto 229: [6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-[3-(piperidina-1-sulfonilo)-fenilo]-amina N-(2-dietilamino-etilo)-benzamida,
 Compuesto 230: (R,R)-4-[6-(2-Acetilo-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-aminociclohexilo)-benzamida,
 60 Compuesto 231: 4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-N-piridin-3-il-benzamida,
 Compuesto 232: N-(1-Acetilo-piperidin-3-il)-4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
 Compuesto 233: (R,R)-N-(2-Amino-ciclohexilo)-4-[6-(2-dimetilamino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
 Compuesto 234: ácido 4-{4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzoilamino}-pirrolidina-1,2-dicarboxílico 1-terc-butil éster 2-metil éster,
 65 Compuesto 235: 2-Cloro-5-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida,
 Compuesto 236: [6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-[3-(piperidina-1-sulfonilo)-fenilo]-amina,

- Compuesto 237: N-Alilo-3-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida,
 Compuesto 238: N-Bencilo-3-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida,
 Compuesto 239: [6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-[3-(pirrolidina-1-sulfonilo)-fenilo]-amina,
 Compuesto 240: [6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-[3-(morfolina-4-sulfonilo)-fenilo]-amina,
 Compuesto 241: 3-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida,
 Compuesto 243: N,N-Dialilo-3-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida,
 Compuesto 244: 3-[6-(2-Benciloxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida,
 Compuesto 245: [6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-[4-(4-nitrobencenosulfonilo)-fenilo]-amina,
 Compuesto 246: [6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-[4-(trifluorometanosulfonilo-fenilo)-amina],
 Compuesto 247: (4-Metanosulfonilo-fenilo)-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-amina,
 Compuesto 248: N-(3,4-Dimetil-isoxazol-5-il)-4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida,
 Compuesto 249: 4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-N-propilo-bencenosulfonamida,
 Compuesto 250: 4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida,
 Compuesto 251: 4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
 Compuesto 252: N-(2-Metoxi-etilo)-4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida,
 Compuesto 253: [6-(2-Benciloxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-[3-(metanosulfonilofenilo)-amina],
 Compuesto 254: 2-[6-(3-Metanosulfonilo-feniloamino)-pirimidin-4-il]-fenol,
 Compuesto 255: [6-(3-Amino-fenilo)-pirimidin-4-il]-[3-(metanosulfonilo-fenilo)-amina],
 Compuesto 256: ácido 5-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metilbencenosulfónico,
 Compuesto 257: 2-[3-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonilo]-etanol,
 Compuesto 258: (2-Fluoro-5-metanosulfonilo-fenilo)-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-amina,
 Compuesto 259: [6-(2-Amino-fenilo)-pirimidin-4-il]-[3-(metanosulfonilo-fenilo)-amina],
 Compuesto 260: [6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-[3-(trifluorometanosulfonilo-fenilo)-amina],
 Compuesto 261: (3-Metanosulfonilo-fenilo)-[6-(2-Fenoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-amina,
 Compuesto 262: [6-(2-Butoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-[3-(metanosulfonilo-fenilo)-amina],
 Compuesto 263: (3-Etenosulfonilo-fenilo)-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-amina,
 Compuesto 264: ácido (S)-Piperidina-2-carboxílico {4-[6-(4-metilsulfanil-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-amida,
 Compuesto 265: ácido 2-Cloro-4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzoico metil éster,
 Compuesto 267: ácido 4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-benzoico metil éster,
 Compuesto 272: 1-[4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo]-butan-1-uno,
 Compuesto 274: {4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-fenilo-metanona,
 Compuesto 292: ácido 4-[6-[2-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenilo]-pirimidin-4-ilamino]-benzoico metil éster,
 Compuesto 293: ácido 2-Metoxi-4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzoico metil éster,
 Compuesto 305: ácido 2-Cloro-4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzoico,
 Compuesto 309: ácido 4-[6-(2-Amino-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzoico metil éster,
 Compuesto 316: 1-[3-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo]-etanona,
 Compuesto 318: ácido 3-Hidroxi-4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzoico metil éster,
 Compuesto 319: ácido 2-Hidroxi-4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzoico metil éster,
 Compuesto 320: 4-Amino-butano-1-ácido sulfónico {5-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-fenilo}-amida,
 Compuesto 321: (3-[6-[3-(4-Amino-butano-1-sulfonilamino)-4-metilfeniloamino]-pirimidin-4-il]-fenilo)-ácido carbámico 9H-fluoren-9-ilmetil éster,
 Compuesto 322: ácido 3-Metoxi-4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzoico metil éster,
 Compuesto 323: ácido 4-[6-[2-(2-Piperidin-1-il-etoxi)-fenilo]-pirimidin-4-ilamino]-benzoico metil éster,
 Compuesto 324: ácido 4-[6-[2-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenilo]-pirimidin-4-ilamino]-benzoico metil éster,
 Compuesto 325: ácido 4-[6-[2-(2-Diisopropilamino-etoxi)-fenilo]-pirimidin-4-ilamino]-benzoico metil éster,
 Compuesto 326: ácido 4-[6-[2-(2-Dietilamino-etoxi)-fenilo]-pirimidin-4-ilamino]-benzoico metil éster,
 Compuesto 327: ácido (S,S)-4-[4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzoilamino]-pirrolidina-2-carboxílico metil éster,
 Compuesto 328: ácido (S,S)-4-[4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzoilamino]-pirrolidina-2-carboxílico
 Compuesto 329: ácido (S,S)-6-[(4-[4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzoilamino]-pirrolidina-2-carbonilo)-amino]-hexanoico,
 Compuesto 330: N-Ciclopentilo-4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida,
 Compuesto 331: 3-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida,
 Compuesto 332: (3-Metanosulfonilo-fenilo)-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-amina,
 Compuesto 333: 2-[3-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfoyl]-etanol,
 Compuesto 334: N-(4,6-Dimetil-pirimidin-2-il)-4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida,
 Compuesto 335: 4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-N-tiazol-2-il-bencenosulfonamida,
 Compuesto 338: 4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-N-fenilo-bencenosulfonamida,
 Compuesto 341: 4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida,
 Compuesto 343: N-Acetilo-4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida,
 Compuesto 344: N-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-il)-4-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida,
 Compuesto 345: [6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-yl]-[4-(piperidina-1-sulfonilo)-fenilo]-amina,
 Compuesto 347: [6-(2-Fluoro-6-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-[3-(metanosulfonilo-feniloramina],

Compuesto 348: [6-(4-Fluoro-2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-(3-metanosulfonilo-fenilo)-amina,
 Compuesto 349: [6-(5-Fluoro-2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-(3-metanosulfonilo-fenilo)-amina,
 Compuesto 362: 4-Metanosulfonilo-bencilo-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-il]-amina,
 Compuesto 365: 3-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
 Compuesto 366: N-Etilo-3-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida,
 Compuesto 367: 3-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-N-propilo-bencenosulfonamida,
 Compuesto 369: N-(2-Metoxi-etilo)-3-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida,
 Compuesto 370: N-terc-Butilo-3-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida,
 Compuesto 374: 5-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-bencenosulfonamida,
 Compuesto 375: N-(2-Metoxi-etilo)-5-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-bencenosulfonamida,
 Compuesto 376: N-(2-Hidroxi-etilo)-5-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-bencenosulfonamida,
 Compuesto 378: 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenilo)-3-[5-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-fenilo]-urea,
 Compuesto 379: 1-Ciclohexilo-3-[5-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-fenilo]-urea,
 Compuesto 380: [6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-yl]-(4-pirrolidin-1-il-fenilo)-amina,
 Compuesto 382: 1-Isopropilo-3-[5-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-fenilo]-urea,
 Compuesto 383: 1-[5-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-fenilo]-3-(2-morfolin-4-iletilo)-urea,
 Compuesto 384: 1-(2-Dimetilamino-etilo)-3-[5-[6-(2-Metoxi-fenilo)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-fenilo]-urea,

21. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso como un agente farmacéuticamente activo.

22. El uso de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para la preparación de una composición farmacéutica para la profilaxis y / o tratamiento de enfermedades infecciosas, incluyendo enfermedades oportunistas, enfermedades priónicas, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes, trastornos bipolares y clínicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de proliferación de células, diabetes, inflamaciones, rechazos a trasplantes, disfunción eréctil, enfermedades neurodegenerativas e ictus cerebral.

23. El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde las enfermedades infecciosas, incluyendo las enfermedades oportunistas, son enfermedades infecciosas inducidas viralmente, incluyendo las enfermedades oportunistas.

24. El uso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde las enfermedades infecciosas inducidas viralmente, incluyendo las enfermedades oportunistas, son causadas por retrovirus, retrovirus endógenos humanos, lentivirus, oncoretrovirus, hepatitis virus, herpesvirus, flaviviridae, y/o adenovirus.

25. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el lentivirus, oncoretrovirus, hepatitis virus, herpesvirus es seleccionado del grupo que comprende: HIV-1, HIV-2, FIV, BIV, SIVs, SHIVs, CAEV, VMV o EIAV, HTLV-I, HTLV-II o BLV, HBV, GSHV o WHV, HSV I, HSV II, EBV, VZV, HCMV o HHV 8.

26. El uso de acuerdo con la reivindicación 22 ó 24, en donde la enfermedad infecciosa incluyendo infecciones oportunistas es seleccionada del grupo consistente de el SIDA, la enfermedad hidatídica alveolar (AHD, equinococosis), amebiasis (infección entamoeba histolítica), infección por angiostrongylus, anisakiasis, ántrax, babesiosis (infección por babesia), infección por balantidium (balantidiasis), infección por baylisascaris (lombriz del mapache), bilharzia (esquistosomiasis), infección por blastocystis hominis (blastomycosis), boreliosis, botulismo, diarrea "Brainerd", brucelosis, EEB (encefalopatía espongiiforme bovina), candidiasis, capillariasis (infección por capilaria), SFC (síndrome de fatiga crónica), enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana), varicela (virus de varicela zóster), infección por chlamydia pneumoniae, cólera, síndrome de fatiga crónica, ECJ (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), clonorchiasis (infección por clonorchis), CLM (larva migrans cutánea, infección por anquilostomas), coccidioidomycosis, conjuntivitis, coxsackievirus A16 (enfermedad de los pies y boca), criptococosis, infección por criptosporidium (criptosporidiosis), mosquito Culex (vector del virus del Nilo occidental), larva migrans cutánea (CLM), ciclosporiasis (infección por ciclospora), cisticercosis (neurocisticercosis), infección por citomegalovirus, dengue / fiebre dengue, infección por dipylidium (tenia del perro y del gato), fiebre hemorrágica del ébola, equinococosis (enfermedad hidatídica alveolar), encefalitis, infección por entamoeba coli, infección por entamoeba dispar, infección por entamoeba hartmanni, infección por entamoeba histolytica (amebiasis), infección por entamoeba polecki, enterobiasis (infección por oxiuros), infección por enterovirus (no-polio), infección por virus de Epstein-Barr, infección por escherichia coli, infección alimentaria, enfermedad de los pies y de la boca, dermatitis fúngica, gastroenteritis, enfermedad grupo A por estreptococo, enfermedad grupo B por estreptococo, enfermedad de Hansen (lepra), síndrome pulmonar por hantavirus, infestación por piojos (pediculosis) infección por helicobacter pylori, enfermedad hematológica, infección por el virus de Hendra, hepatitis (VHC, VHB), herpes zóster (culebrilla), infección por VIH, ehrlichiosis humana, infección por virus parainfluenza humano, influenza, isosporiasis (infección por isospora), fiebre de lassa, leishmaniasis, kala-azar (kala azar, infección por leishmania), lepra, piojos (piojos del cuerpo, piojos de la cabeza, piojos del pubis), enfermedad de Lyme, malaria, fiebre hemorrágica de Marburgo, sarampión, meningitis, enfermedades transmitidas por mosquitos, infección por complejo mycobacterium avium (MAC), infección por naegleria, infecciones nosocomiales, infección intestinal no patógena por amebas,

oncocerciasis (ceguera de los ríos), opistorquiasis (infección por opisthorchis), infección por parvovirus, plaga, peste, PCP (pulmonía pneumocystis carinii), polio, fiebre Q, rabia, infección por virus sincitial respiratorio (VSR), fiebre reumática, fiebre del Valle del Rift, ceguera de los ríos (oncocerciasis), infección por rotavirus, infección por ascaris, salmonelosis, salmonela enteritidis, sarna, shigelosis, culebrillas, enfermedad del sueño, viruela, infección por estreptococo, infección por dipylidium (infección por tenia), tétano, síndrome de shock tóxico, tuberculosis, úlceras (enfermedad ulcerosa péptica), fiebre del valle, infección por vibrio parahaemolyticus, infección por vibrio vulnificus, fiebre hemorrágica viral, verrugas, enfermedades infecciosas transmitidas por agua, infección por virus del Nilo occidental (encefalitis del Nilo occidental), tosferina, fiebre amarilla, tuberculosis, lepra, meningitis inducida por microbacterias.

27. El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde la enfermedad priónica es seleccionadas del grupo que comprende Tembladera, TME, CWD, BSE CJD, vCJD, GSS, FFI, Kuru, y Síndrome de Alpers.

28. El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde la enfermedad inmunológica y/o la enfermedad autoinmune es seleccionada del grupo que comprende:

asma, diabetes, enfermedades reumáticas, SIDA, rechazo de órganos y tejidos trasplantados, rinitis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, osteoporosis, colitis ulcerosa, sinusitis, lupus eritematoso, infecciones recurrentes, dermatitis atópica /eczema y alergias ocupacionales, alergias alimentarias, alergias a medicamentos, reacciones anafilácticas severas, anafilaxia, manifestaciones de enfermedades alérgicas, inmunodeficiencias primarias, estados de deficiencia de anticuerpos, inmunodeficiencias mediadas por células, inmunodeficiencia combinada severa, síndrome de DiGeorge, síndrome de Hiper-IgE, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia- telangiectasia, cánceres autoinmunes, defectos de las células blancas, enfermedades autoinmunes, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM), diabetes mellitus autoinmune o de tipo 1, glomerulonefritis autoinmune, scleroderma, anemia perniciosa, alopecia, pénfigo, pénfigo vulgar, miastenia grave, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedades tiroideas autoinmunes, enfermedad de Hashimoto, dermatomiositis, síndrome de goodpasture, miastenia grave pseudoparalítica, oftalmia simpática, uveitis facogénica, hepatitis crónica agresiva, cirrosis biliar primaria, anemia autoinmune hemolítica, enfermedad de Werlof.

29. El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el desorden bipolar y/o clínico es seleccionado del grupo que comprende: trastornos de adaptación, trastornos de ansiedad, delirios, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos, trastornos normalmente diagnosticados por primera vez en la primera infancia, infancia o adolescencia, trastornos disociativos, trastornos alimenticios, trastornos del estado de ánimos, trastornos del control de impulsos, trastornos mentales debidos a una condición general médica, trastornos del humor, otras condiciones que pueden ser un foco de atención clínica, trastornos de personalidad, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastornos sexuales y de identidad de género, trastornos del sueño, trastornos somatoformes, trastornos relacionados con sustancias, trastorno de ansiedad generalizada, trastornos de pánico, fobias, agorafobia, trastornos obsesivos-compulsivos, estrés, trastorno de estrés agudo, neurosis de ansiedad, nerviosismo, fobias, trastornos de estrés postraumático, trastornos de estrés postraumático (TEPT), abuso, TDAH, trastornos obsesivos-compulsivos (TOC), psicosis maniacodepresiva, fobias específicas, fobias sociales, trastornos de adaptación con rasgos de ansiedad.

30. El uso de acuerdo con la reivindicación 29, en donde los trastornos de ansiedad, delirios, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos, trastornos normalmente diagnosticados por primera vez en la primera infancia, infancia o adolescencia, trastornos disociativos, trastornos alimenticios, trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastornos sexuales y de identidad de género, trastornos del sueño, trastornos somatoformes, trastornos relacionados con sustancias son seleccionados del grupo que comprende: estrés agudo, agorafobia sin historial de trastornos de pánico, trastornos de ansiedad debidos a condiciones médicas generales, trastornos de ansiedad generalizados, trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos de pánico con agorafobia, trastornos de pánico sin agorafobia, trastornos de estrés postraumático, fobias específicas, fobia social, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, delirios debidos a una condición médica general, delirios por intoxicación de sustancias, delirios por síndrome de abstinencia de sustancias, delirios debido a etiologías múltiples, Alzheimer, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, trauma craneal, enfermedad de Huntington, enfermedad de VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, demencia vascular inducida por sustancias debida a otras condiciones médicas generales, demencia debida a múltiples etiologías, trastorno de amnesia debido a una condición general médica, trastorno de amnesia persistente inducido por sustancias, retraso mental, trastornos del aprendizaje, trastorno de las matemáticas, trastorno de la lectura, trastorno de la expresión escrita, trastorno de aprendizaje, trastorno de la motricidad, trastorno del desarrollo de la coordinación, trastornos de la comunicación, trastorno del lenguaje expresivo, trastorno fonológico, trastorno del lenguaje receptivo-expresivo, tartamudeo, trastornos generalizados del desarrollo, trastorno de Asperger, trastorno de autismo, trastorno desintegrativo infantil, trastorno de Rett, trastorno generalizado del desarrollo, trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH), trastorno de conducta, trastorno de oposición desafiante, trastorno alimenticio en la infancia o primera infancia, pica, trastorno de mericismo, trastornos de tic, trastorno de tic motor o vocal crónico, trastorno de Tourette, trastornos de eliminación, encopresis, enuresis, mutismo selectivo, trastorno de ansiedad por separación, trastorno reactivo del apego en la infancia o primera infancia, trastorno de movimiento estereotipado, amnesia disociativa, trastorno de

despersonalización, trastornos de identidad disociativa, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, episodios de estado de ánimo, episodio de depresión mayor, episodio hipomaníaco, episodio mixto, trastornos depresivos, trastorno distímico, trastorno de depresión mayor, episodio único, trastornos bipolares recurrentes, trastornos bipolares I, trastornos bipolares II, trastorno ciclotímico, trastorno del estado de ánimo debido a una condición médica general, 5 trastorno de estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delusional, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una condición médica general, delusiones, alucinaciones, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno de la excitación sexual femenina, trastornos orgásmicos, eyaculación precoz, trastornos de dolor sexual, dispareunia, vaginismo, disfunción sexual debida a una condición médica general, dispareunia femenina, trastorno del deseo 10 sexual hipoactivo femenino, trastorno eréctil masculino, trastorno del deseo sexual hipoactivo masculino, dispareunia masculina, otras disfunciones sexuales femeninas, otras disfunciones sexuales masculinas, disfunciones sexuales inducidas por sustancias, disfunción sexual, parafilias, exhibicionismo, fetichismo, frotteurismo, pedofilia, masoquismo, sadismo, fetichismo de travestismo, voyeurismo, parafilia, trastorno de la identidad de género, disomnias, trastorno del sueño relacionados con la respiración, trastorno del sueño relacionados con el ritmo 15 cardíaco, hipersomnia, hipersomnia asociada con otro trastorno mental, insomnio, insomnio relacionado con otros trastornos mentales, narcolepsia, disomnia, parasomnia, trastorno por pesadillas, trastorno de terror nocturno, trastorno de sonambulismo, parasomnia, trastorno dismórfico corporal, trastorno de conversión, hipocondría, trastorno de dolor, trastorno de somatización, trastorno somatoforme no diferenciado, trastornos relacionados con el alcohol, trastornos relacionados con anfetaminas, trastornos relacionados con cafeína, trastornos relacionados con 20 cannabis, trastornos relacionados con cocaína, trastornos relacionados con alucinógenos, trastornos relacionados con la inhalación, trastornos relacionados con nicotina, trastornos relacionados con opiáceos, trastorno psicótico, trastorno psicótico, trastorno relacionado con la fenciclidina, abuso, trastorno amnésico persistente, trastorno de ansiedad, demencia persistente, dependencia, intoxicación, delirios por intoxicación, trastorno del estado de ánimo, trastorno psicótico, síndrome de abstinencia, delirios por síndrome de abstinencia, disfunción sexual, trastorno del 25 sueño.

31. El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde las enfermedades cardiovasculares son seleccionadas del grupo que consiste de:

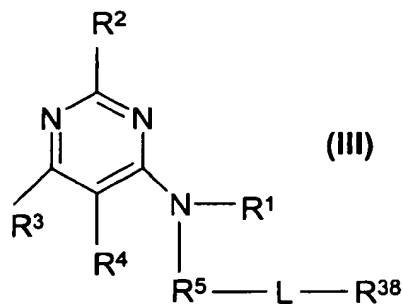
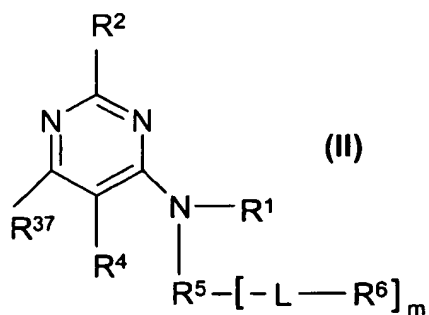
30 enfermedades cardíacas congénitas de adultos, aneurisma, angina estable, angina no estable, angina de pechos, edema angioneurótico, estenosis de la válvula aórtica, aneurisma aórtico, arritmia, displasia arritmogénica del ventrículo derecho, arterioesclerosis, malformaciones arteriovenosas, fibrilación atrial, síndrome de Behcet, bradicardia, taponamiento cardíaco, cardiomegalia, cardiomiopatía congestiva, 35 cardiomiopatía hipertrópica, cardiomiopatía restrictiva, prevención de enfermedades cardiovasculares, estenosis carotídea, hemorragia cerebral, síndrome de Churg-Strauss, diabetes, Anomalia de Ebstein, complejo de Eisenmenger, embolia por colesterol, endocarditis bacteriana, displasia fibromuscular, defectos cardíacos congénitos, enfermedades cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades de la válvula cardíaca, ataque cardíaco, hematoma epidural, hematoma subdural, enfermedad de Hippel-Lindau, hiperemia, hipertensión, hipertensión pulmonar, crecimiento hipertrófico, hipertrofia del ventrículo izquierdo, 40 hipertrofia del ventrículo derecho, síndrome hipoplásico del corazón izquierdo, hipotensión, claudicación intermitente, enfermedad isquémica cardíaca, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, síndrome medular lateral, prolapso de la válvula mitral síndrome del QT largo, enfermedades de moyamoya, síndrome de los nódulos linfáticos mucocutáneos, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, miocarditis, pericarditis, enfermedades vasculares periféricas, flebitis, poliarteritis nodosa, atresia pulmonar, enfermedad de Raynaud, 45 restenosis, síndrome de Sneddon, estenosis, síndrome de la vena cava superior, síndrome X, taquicardia, arteritis de Takayasu, telangiectasia hemorrágica hereditaria, telangiectasia, arteritis temporal, tetralogía de fallot, tromboangiitis obliterante, trombosis, tromboembolismo, atresia tricúspide, venas varicosas, enfermedades vasculares, vasculitis, vasoespasmo, fibrilación ventricular, síndrome de Williams, enfermedad vascular periférica, venas varicosas y úlceras en las piernas, trombosis venosa profunda, síndrome de Wolff-Parkinson-White. 50

32. El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde la enfermedad proliferativa es seleccionada del grupo que comprende:

55 adenocarcinoma, melanoma coroidal, leucemia aguda, neurinoma acústico, carcinoma ampular, carcinoma anal, astrocitoma, carcinoma celular basal, cáncer de páncreas, tumor desmoide, cáncer de vejiga, carcinoma bronquial, cáncer de mama, linfoma de Burkitt, cáncer de cuerpo, síndrome de CUP carcinoma de primario desconocido), cáncer colorrectal, cáncer del intestino delgado, tumores del intestino delgado, cáncer de ovarios, cáncer de endometrio, ependimoma, tipos de cáncer epitelial, tumores de Ewing, tumores 60 gastrointestinales, cáncer gástrico, cáncer de la vesícula biliar, carcinomas de la vesícula biliar, cáncer de útero, cáncer cervical, glioblastomas cervicales, tumores ginecológicos, tumores en orejas, nariz y garganta, neoplasias hematológicas, leucemia de las células pilosas, cáncer uretral, cáncer de piel, cáncer de escroto, tumores cerebrales (gliomas), metástasis cerebrales, cáncer de testículos, tumor hipofisario, carcinoides, sarcoma de Kaposi, cáncer de laringe, tumor de células germinales, cáncer de huesos, carcinoma colorrectal, 65 tumores en cabeza y cuello (tumores del área de la oreja, nariz y garganta), carcinoma de colon, craneofaringiomas, cáncer oral (cáncer en el área de la boca o los labios), cáncer del sistema nervioso

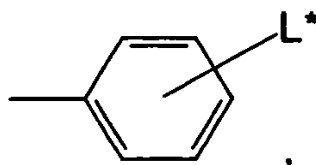
- central, cáncer hepático, metástasis hepáticas, leucemia, tumor en los párpados, cáncer de pulmón, cáncer de los nódulos linfáticos (Hodgkin's/Non-Hodgkin's), linfomas, cáncer de estómago, melanoma maligno, neoplasia maligna, tumores malignos en el tracto gastrointestinal, carcinoma de pecho, cáncer rectal, meduloblastomas, melanoma, meningiomas, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, cáncer nasal, neurinoma, neuroblastoma, cáncer renal, carcinoma celular renal, linfomas no de Hodgkin, oligodendroglioma, carcinoma esofágico, carcinomas osteolíticos y carcinomas osteoplásticos, osteosarcomas, carcinoma de ovaros, carcinoma pancreático, cáncer de pene, plasmocitoma, cáncer de próstata, cáncer de faringe, carcinoma rectal, retinoblastoma, cáncer de vagina, carcinoma tiroideo, enfermedad de Schneeberger, cáncer de esófago, spinaliomas, linfoma de células T (micosis fungoide), timoma, carcinoma de las trompas de Falopio, tumores oculares, cáncer de uretra, tumores urológicos, carcinoma urotelial, cáncer de vulva, aparición de verrugas, tumores del tejido blando, sarcoma del tejido blando, tumor de Wilm, carcinoma cervical y cáncer de lengua.
- 5
- 10
- 15 **33.** El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde la mencionada diabetes es seleccionado de la diabetes de Tipo I o la diabetes de Tipo II.
- 20 **34.** El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde la mencionada inflamación está mediada por las citoquinas TNF- α , IL-1 β , GM-CSF, IL-6 y/o IL-8.
- 25 **35.** El uso de acuerdo con la reivindicación 22 ó 34 en donde la enfermedad inflamatoria es causada, inducida, iniciada y/o potenciada por bacterias, virus, priones, parásitos, hongos, y/o causada por razones irritativas, traumáticas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes, o idiopáticas.
- 30 **36.** El uso de acuerdo con la reivindicación 35 en donde los virus y las bacterias son seleccionados del grupo que comprende el virus-I de inmunodeficiencia humana, el virus del herpes, el virus del herpes simple, el virus del herpes zoster, citomegalovirus micoplasma pulmonis, ureaplasma urealyticum, micoplasma pneumoniae, chlamydia pneumoniae, C. pneumoniae, Helicobacter pylori, y bacteria propinqua.
- 35 **37.** El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22, 34 - 36, en donde la enfermedad inflamatoria es seleccionada del grupo que comprende enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central (SNC), enfermedades reumáticas inflamatorias, enfermedades inflamatorias de los vasos sanguíneos, enfermedades inflamatorias del oído medio, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedades inflamatorias de la piel, enfermedad inflamatoria uveítis, enfermedades inflamatorias de la laringe.
- 40 **38.** El uso de acuerdo con la reivindicación 37 en donde las enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central (SNC), las enfermedades reumáticas inflamatorias, las enfermedades inflamatorias de los vasos sanguíneos, las enfermedades inflamatorias del oído medio, las enfermedades inflamatorias del intestino, las enfermedades inflamatorias de la piel, la enfermedad inflamatoria uveítis, las enfermedades inflamatorias de la laringe son seleccionadas del grupo que comprende:
- 45 abscesos, acanthameba, acanthamebiasis, acné vulgar, actinomicosis, dermatosis inflamatoria aguda, infecciones de laringe agudas de adultos, epitelopatía pigmentaria placode multifocal aguda, lesión (térmica) aguda, necrosis de retina aguda, otitis media supurativa aguda, trastornos de algas, dermatitis de contacto alérgica, amiloidosis, angiodema, espondilitis anquilosante, aspergilosis, dermatitis atópica, enfermedad de Aujeszky, autoanticuerpos en vasculitis, babesiosis, trastornos bacterianos, laringitis bacteriana, meningitis bacteriana, enfermedad de Behcet, coroidopatía de perdigones, blastomicosis, enfermedad de Borna, brucelosis, miringitis bullosa, bursitis, candidiasis, encefalomiелitis del moquillo canino, encefalomiелitis del moquillo canino en animales inmaduros, ehrlichiosis canina, encefalomiелitis de virus del herpes canino, closteatoma, enfermedades crónicas (granulomatosa), dermatosis inflamatoria crónica, encefalomiелitis recurrente crónica, otitis media supurativa crónica, penfigoide cicatricial, coccidiomicosis, coccidiomicosis, infección respiratoria superior común, úlcera de contacto y granuloma, enfermedad de Crohn, criptococcosis, cisticercosis, dermatomiositis, difteria, lupus discoide eritematoso, vasculitis inducida por drogas, fármacos o reacción de hipersensibilidad, encefalitozoonosis, meningoencefalitis eosinofílica, eritema multiforme (EM menor), virus de la leucemia felina, virus de la inmunodeficiencia felina, peritonitis infecciosa felina, polioencefalomiелitis felina, encefalopatía espongiiforme felina, fibromialgia, Ciclitis heterocrómica de Fuch, enfermedad de reflujo gastroesofágico (laringofaríngeo), arteritis de células gigantes, muermo, crisis glaucomatociclitica, gonorrea miringitis granular, meningoencefalomiелitis granulomatosa, herpes simple, histoplasmosis, enfermedades idiopáticas, trastornos idiopáticos inflamatorios, trastornos inmunes e idiopáticos, infecciones del huésped inmunocomprometido, hepatitis infecciosa canina, laringitis por inhalación, nefritis intersticial, dermatitis de contacto irritante, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Kawasaki, Virus de encefalitis de La Crosse, abscesos de laringe, laringotraqueitis (crup), leishmaniasis, uveítis inducida por lentes, lepra, leptospirosis, leucemia, liquen plano, lupus, enfermedad de Lyme, linfoma, meningitis, meningoencefalitis en galgos, diferentes meningitis / meningoencefalitis, poliangeítis microscópica, coroiditis multifocal, encefalomiелitis por moquillo multifocal en animales adultos, esclerosis múltiple, disfonías de la tensión muscular, enfermedades micóticas (hongos), enfermedades micóticas del SNC, encefalitis necrotizante, neosporosis, encefalitis de perros viejo, oncocercosis, encefalomiелitis parasitaria, infecciones
- 50
- 55
- 60
- 65

- 5 parasitarias, planitis pars, parvovirus encefalitis, laringitis pediátrica, alergia por contaminación e inhalación, polimiositis, encefalitis por moquillo canino postvacunal, rabias post-vacunales, enfermedades inducidas por proteínas priones, prototecosis, encefalitis-encefalomielitis protozoicas, psoriasis, artritis psoriásica, encefalitis de perro pug, meningoencefalomielitis piogranulomatosa, rabia, lesiones por radiación, laringitis por radiación, radionecrosis, policondritis recurrente, Síndrome de Reiter, retinitis pigmentosa, retinoblastoma, artritis reumatoide, trastornos por rickettsias, fiebre de las Montañas Rocosas, envenenamiento por salmón, sarcocistosis, sarcoidosis, esquistosomiasis, esclerodermia, escleroma, coroiditis serpiginosa, enfermedad del perro agitado, síndrome de Sjogren, crup espasmódico, enfermedades por espiroquetas (sífilis), dermatitis spongiótica, esporotricosis, meningitis-arteritis sensible a los esteroides, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ, EM mayor), supraglotitis (epiglotitis), oftalmía simpática, *Syngamus laryngeus*, sífilis, lupus eritematoso sistémico, vasculitis sistémica en la sarcoidosis, Arteritis de Takayasu, tendinitis (tendinitis), tromboangiitis obliterante (enfermedad de Buerger), encefalitis transmitida por garrapatas en perros, necrólisis epidérmica tóxica (NET), toxocariasis, toxoplasmosis, trauma, laringitis traumática, triquinosis, tripanosomiasis, tuberculosis, tularemia, colitis ulcerosa, urticaria (ronchas), vasculitis, vasculitis y neoplasias malignas, vasculitis y artritis reumatoide, vasculitis en lupus eritematoso sistémico, vasculitis en miopatías inflamatorias idiopáticas, vasculitis del sistema nervioso central, vasculitis secundaria a una infección bacteriana, fúngica y parasitaria, trastornos víricos, laringitis vírica, vitiligo, abuso de la voz, hemorragia de las cuerdas vocales, síndrome de Vogt Koyanagi Harada, granulomatosis de Wegener, y enfermedad de Whipple.
- 10
- 15
- 20 **39.** El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el rechazo la trasplante es seleccionado del grupo que comprende rechazo al trasplante de corazón, rechazo al trasplante de corazón-pulmón, rechazo al trasplante de pulmón, rechazo al trasplante de hígado, rechazo al trasplante de riñón, rechazo al trasplante de páncreas, rechazo al trasplante de bazo, rechazo al trasplante de piel, rechazo al trasplante de tejidos, rechazo al trasplante de médula ósea, rechazo al trasplante de médula espinal, rechazo al trasplante de glándulas productoras de hormonas,
- 25 rechazo al trasplante de glándulas gónadas y gónadas, enfermedades injerto contra huésped y enfermedades huésped contra injerto.
- 30 **40.** El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde las enfermedades neurodegenerativas son seleccionadas del grupo que comprende:
- 35 enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, demencia relacionada con el SIDA, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelosa, ataxia/tremor asociados al síndrome X-frágil (FXTAS), parálisis supranuclear progresiva (PSP), y degeneración estriatonigral (SND) que es incluida con la degeneración olivopontocerebelosa (OPCD), y síndrome de Shy Drager (SDS) en un síndrome conocido como atrofia sistémica múltiple (MSA).
- 41.** El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para el uso de inhibidor para la proteína quinasa.
- 40 **42.** El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 41, en donde la mencionada proteína quinasa celular es seleccionada del grupo que comprende: Proteína quinasa dependiente de la Ciclina (CDK), proteína quinasa C, c-Raf, Akt, CKI, IKK β , MAP quinasas/ERKs, MAP quinasas/JNKs, receptor EGF, InsR, receptor PDGF, c-Met, p70S6K, ROCK, Rsk1, Src, Abl, p56Lck, c-kit, CaMk2 β , CaMk2 δ , CaMk2 γ , CSK o GSK-3 α y β , MLK, MRK -alfa, yes, CSK, proteína quinasa similar a la cdc2 humana (similar a la CDC2L5), Crk7, MAK y receptor del factor de crecimiento similar al receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR-3).
- 45 **43.** El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 42, en donde la mencionada proteína quinasa dependiente de la ciclina es seleccionada del grupo que comprende:
- 50 CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CrkRS (Crk7, proteína quinasa 7 asociada a CDC2), CDKL1 (similar a la quinasa 1 dependiente de la ciclina); KKIALLRE, CDKL2 (similar a la quinasa 2 dependiente de ciclina), KKIAMRE, CDKL3 (similar a la quinasa 3 dependiente de ciclina), NKIAMRE, CDKL4, similar a la quinasa 1 dependiente de ciclina, CDC2L1 (similar al ciclo 2 de división celular 1), PITSLRE B, CDC2L1 (similar al ciclo 2 de división celular 1), PITSLRE A, CDC2L5 (similar al ciclo 2 de división celular 5), PCTK1 (PCTAIRE proteína quinasa 1), PCTK2 (PCTAIRE proteína quinasa 2), PCTK3 (PCTAIRE proteína quinasa 3) o PFTK1 (PFTAIRE proteína quinasa 1).
- 55
- 60 **44.** La composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 como un ingrediente activo, junto con al menos un portador, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 45.** Un medio para separar al menos un nucleótido que enlaza con la proteína de un conjunto de proteínas, el medio comprendiendo al menos un compuesto de fórmula general (II) y/o fórmula (III)



en donde

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, L$ y m tienen el significado definido en la reivindicación 1,
 R^{37} y R^{38} son independientes seleccionados el uno del otro de



$-L^*$, C_1-C_6 alquilo- L^* sustituido o no sustituido, C_3-C_8 cicloalquilo- L^* sustituido o no sustituido, heterociclilo- L^* sustituido o no sustituido, arilo- L^* sustituido o no sustituido, o heteroarilo- L^* sustituido o no sustituido;

L^* es seleccionado entre $-X^1-H$, $-X^3$, $-X^1-X^3$;

X^1 y X^2 son seleccionados independientemente uno del otro de $-NH-$, $-S-$, $-O-$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquilo})-$, $-COO-$, $-O-CO-$, $-CO-NH-$, $-NH-CO-$, $-O-CO-NH-$, $-NH-CO-O-$, $-NH-CO-NH-$, $-O-CO-O-$, $-NH-C(NH)-NH-$, $-NH-SO_2-$, $-SO_2-NH-$;

X^1-H y Y^1-H son independientemente seleccionados uno del otro entre $-NH_2$, $-SH$, $-OH$, $-N(C_1-C_6 \text{ alquilo})H$, $-COOH$, $-CO-NH_2$, $-O-CO-NH_2$, $-NH-SO_2H$, $-NH-SO_3H$, $-SO_2-NH_2$, $-NH-C(NH)-NH_2$,

X^3 es seleccionado entre $-(CH_2)_a-X^4$, $-(CH_2)_a-CO-X^4$, $-(CH_2)_a-NH-SO_2-X^4$, $-(CH_2)_a-Y^1-H$, $-(CH_2)_a-X^2-(CH_2)_b-X^4$, $-(CH_2)_a-X_2-(CH_2)_b-Y^1-H$;

X^4 es seleccionado entre $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-N_3$, $-OOC-C_1-C_6 \text{ alquilo}$, $-O-SO_2-CH_3$, $-O-SO_2-p-C_6H_4-CH_3$;

a y b son independiente uno del otro cualquier otro entero del 1 - 10;

inmovilizados en un material de apoyo.

46. El medio de acuerdo con la reivindicación 45, en donde R^1 , R^2 y R^4 son independientemente seleccionados el uno del otro de $-H$ o C_1-C_4 alquilo lineal o ramificado;

R^3 representa fenilo sustituido, en donde el fenilo está parcial o totalmente sustituido con miembros del grupo que consiste de: C_1-C_4 alcoxi lineal o ramificado, $-OCH_2$ -Fenilo, o $-NH_2$;

R^5 representa arilo sustituido o no sustituido,

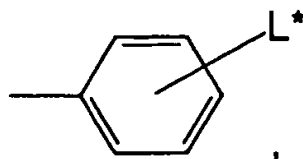
L es seleccionado del grupo que comprende:

$-NH-CO-$, $-NH-SO_2-$, $-SO_2-NH-$, $-CO-NH-$, $-NH-CO-NH-$, $-NH-CO-O-$, $-NH-CS-NH-$, $-NH-C(NH)-NH-$, $-CO-$, $-COO-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_3-$

m es seleccionado para ser 1 y

R^6 es seleccionado del grupo que comprende: $-H$, C_1-C_4 alquilo lineal o ramificado, fenilo monosustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o C_3-C_8 cicloalquilo sustituido o no sustituido, y

R^{37} es seleccionado para ser



o en donde

R^{38} es seleccionado de C_3-C_8 cicloalquilo- L^* sustituido o no sustituido, arilo- L^* sustituido o no sustituido, C_1-C_6 alquilo- L^* sustituido o no sustituido, heterociclilo- L^* sustituido o no sustituido, en donde el heterociclilo es seleccionado entre pirrolidinilo o piperidinilo.

47. El medio de acuerdo con las reivindicaciones 45 ó 46, en donde

X^1 es seleccionado para ser -NH- o -O-

Y^1-H es seleccionado para ser -NH₂ o -N(C₁-C₆ alquilo) H

a y b son independientemente seleccionados uno del otro para ser un entero del 1 al 6.

48. El medio de acuerdo con la reivindicación 47, en donde al menos uno de los compuestos 1 - 205, está inmovilizado en un material de apoyo.

49. El medio de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 45 a 48, en donde el compuesto está enlazado covalentemente a través del grupo Y^1 con el material de apoyo.

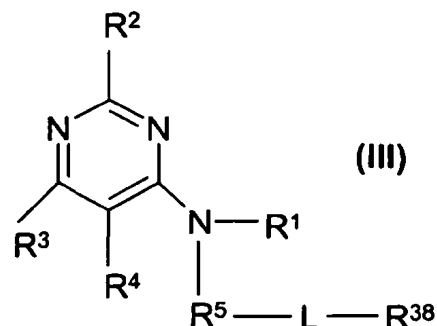
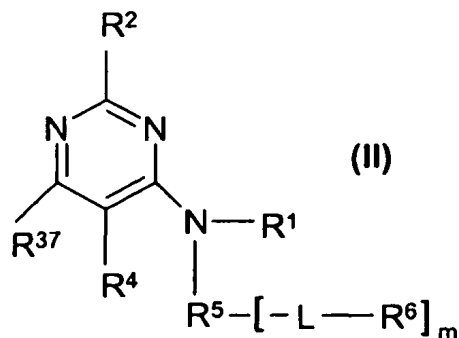
50. El medio de acuerdo con la reivindicación 49, en donde el material de apoyo comprende sefarosa y sefarosa modificada.

51. El medio de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 45 a 50, en donde el conjunto de proteínas es un proteoma, un lisado celular o un lisado tisular.

52. El medio de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 45 a 51, en donde el nucleótido que enlaza con la proteína es un ATP de enlace de proteínas.

53. Un método para enriquecer, purificar o agotar ex-vivo al menos un nucleótido que enlaza con proteínas de un conjunto de proteínas que contiene al menos un nucleótido que enlaza con proteínas, el método comprendiendo los siguientes pasos:

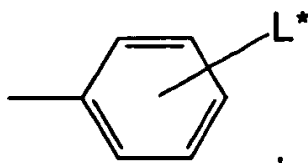
a) inmovilizar al menos un compuesto de la fórmula general (II) y/o la fórmula general (III)



en donde

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, L$ y m tienen los significados como se define en la reivindicación 1,

R^{37} y R^{38} son seleccionados independientemente el uno del otro de



-L*, C₁-C₆ alquilo-L* sustituido o no sustituido, C₃-C₈ cicloalquilo-L* sustituido o no sustituido, heterociclilo-L* sustituido o no sustituido, arilo-L* sustituido o no sustituido, o heteroarilo-L* sustituido o no sustituido;

L^* es seleccionado entre -X¹-H, -X³, -X¹-X³;

X^1 y X^2 son seleccionados independientemente uno del otro de -NH-, -S-, -O-, -N(C₁-C₆ alquilo)-, -COO-, -O-CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -O-CO-NH-, -NH-CO-O-, -NH-CO-NH-, -O-CO-O-, -NH-C(NH)-NH-, -NH-SO₂-, -SO₂-NH-;

X^1-H y Y^1-H son independientemente seleccionados uno del otro entre -NH₂, -SH, -OH, -N(C₁-C₆ alquilo)H, -COOH, -CO-NH₂, -O-CO-NH₂, -NH-SO₂H, -NH-SO₃H, -SO₂-NH₂, -NH-C(NH)-NH₂,

X^3 es seleccionado entre -(CH₂)_a-X⁴, -(CH₂)_a-CO-X⁴, -(CH₂)_a-NH-SO₂-X⁴, -(CH₂)_a-Y¹-H, -(CH₂)_a-X²-(CH₂)_b-X⁴, -(CH₂)_a-X₂-(CH₂)_b-Y¹-H;

X^4 es seleccionado entre -Cl, -Br, -I, -N₃, -OOC-C₁-C₆ alquilo, -O-SO₂-CH₃, -O-SO₂-p-C₆H₄-CH₃;

a y b son independiente uno del otro cualquier otro entero del 1 - 10;

en un material de apoyo;

b) poner el conjunto de proteínas que contiene al menos un nucleótido que enlaza con la proteína en contacto con al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (II) y/o de acuerdo con la fórmula general (III) inmovilizado en el material de apoyo; y

c) separar las proteínas no enlazadas al al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (II) y/o de acuerdo con la fórmula general (III) en el material de apoyo de el al menos un nucleótido que enlaza con la proteína enlazado con el al menos un compuesto mencionado inmovilizado en el material de apoyo; y

d) Liberar y recolectar el al menos un nucleótido que enlaza con la proteína enlazado con el al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (II) y/o de acuerdo con la fórmula general (III) inmovilizado en el material de apoyo desde el al menos uno de los compuestos mencionados.

54. El método de acuerdo con la reivindicación 53, en donde R^1 , R^2 , R^3 son independientemente seleccionados el uno de los otros de -H; R^3 representa fenilo, en donde el fenilo está parcial o completamente sustituido con miembros del grupo que consiste de :

C_1 - C_4 alcoxi lineal o ramificado, $-OCH_2$ -Fenilo, o $-NH_2$;

R^5 representa fenilo sustituido o no sustituido,

L es seleccionado del grupo que comprende:

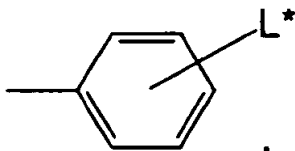
$-NH-CO-$, $-SO_2-$, $-NH-SO_2-$, $-SO_2-NH-$ o $-CO-NH-$,

y

m es seleccionado para ser 1 y

R^6 es seleccionado del grupo que comprende de: -H, C_1 - C_4 alquilo lineal o ramificado, fenilo monosustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o C_3 - C_8 cicloalquilo sustituido o no sustituido, y

R^{37} es seleccionado para ser



o en donde

R^{38} es seleccionado entre C_3 - C_8 cicloalquilo- L^* sustituido o no sustituido, heterociclilo- L^* sustituido o no sustituido, en donde el heterociclilo es seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo.

55. El método de acuerdo con las reivindicaciones 53 ó 54, en donde

X^1 es seleccionado para ser $-NH-$ o $-O-$,

Y^1-H es seleccionado para ser $-OH$, $-NH_2$ o $-N(C_1-C_6 \text{ alquilo})H$,

a y b son independientemente el uno del otro seleccionados para ser un entero del 1 al 6.

56. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 53 a 55, en donde al menos uno de los compuestos de la reivindicación 53, 54 ó 55 está inmovilizado en el material de apoyo.

57. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 53 a 56, en donde el nucleótido que enlaza con la proteína es un ATP de enlace de proteínas,

58. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 53 a 57, en donde el material de apoyo comprende sefarosa y sefarosa modificada.

Figura 1a

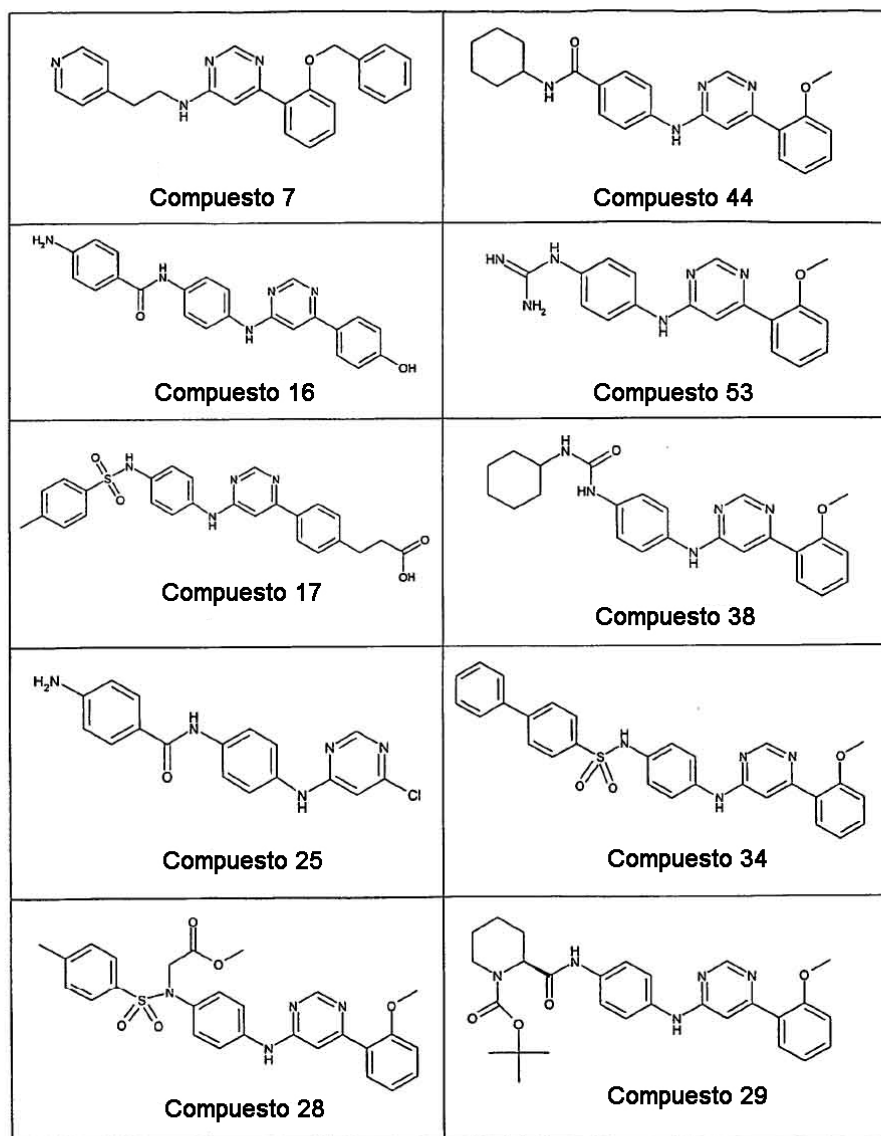


Figura 1b

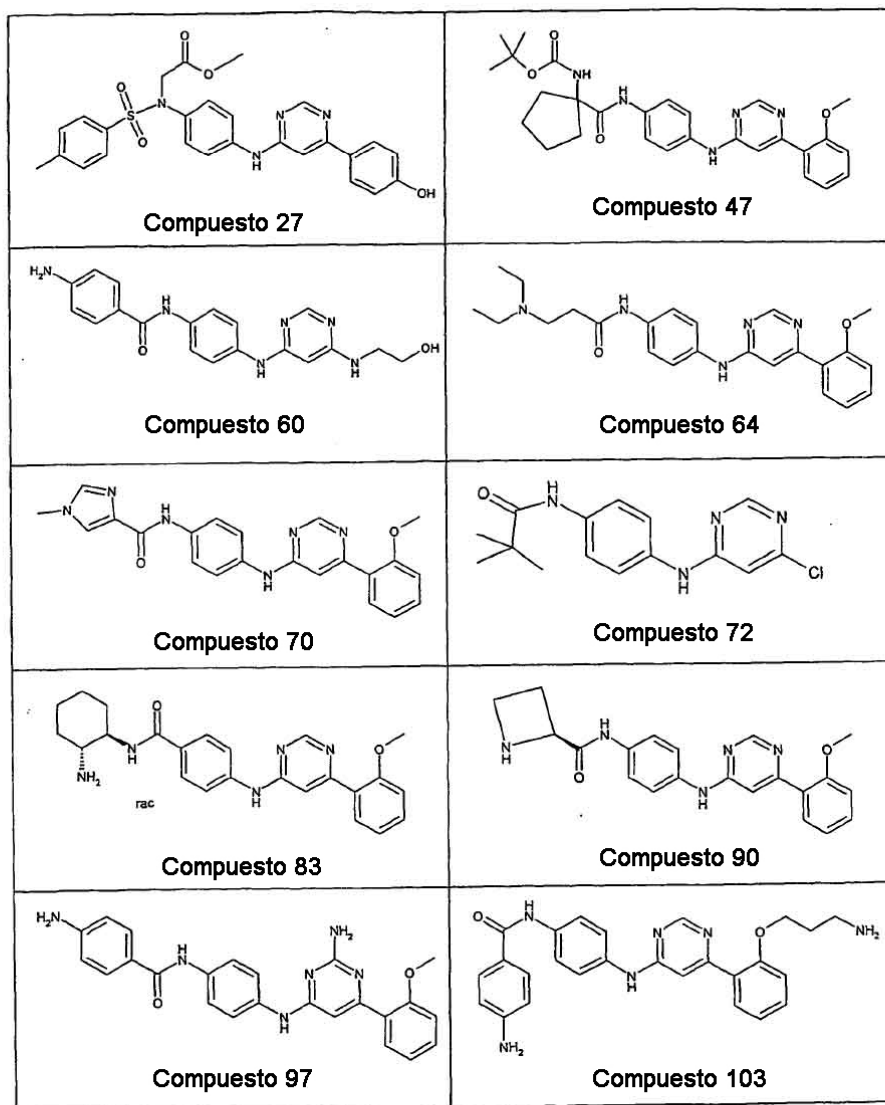


Figura 1c

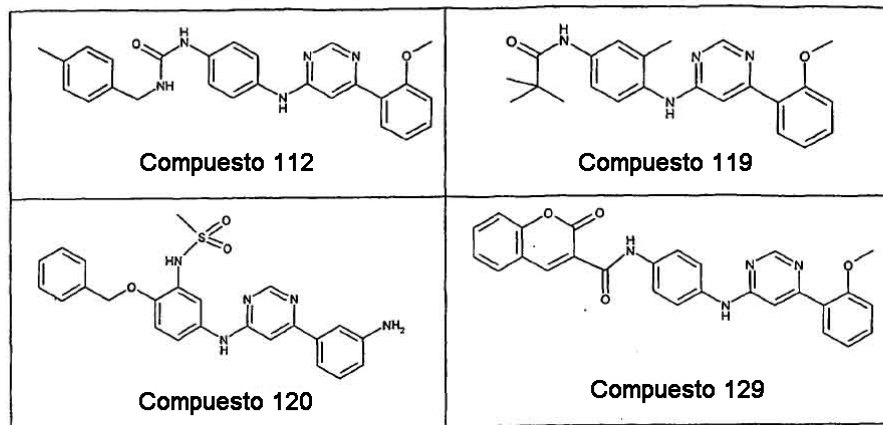


Figura 2

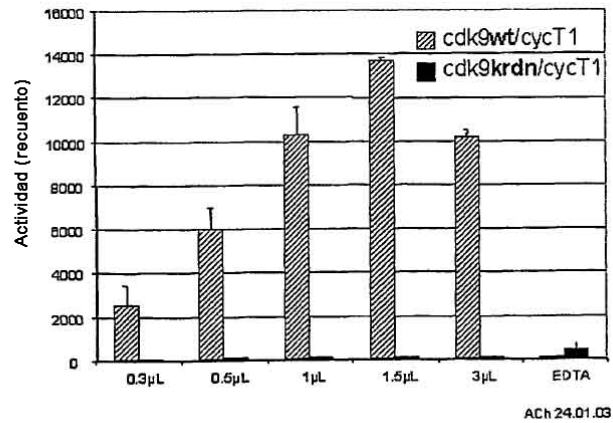


Figura 3

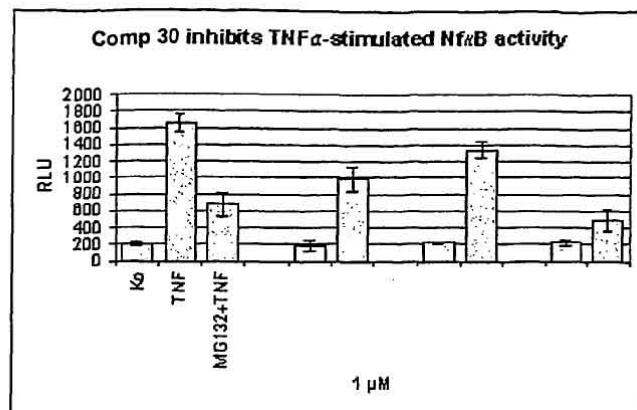


Figura 3: Efecto de los compuestos de la actividad dependiente de NF κ B-transcripcional

Figura 4

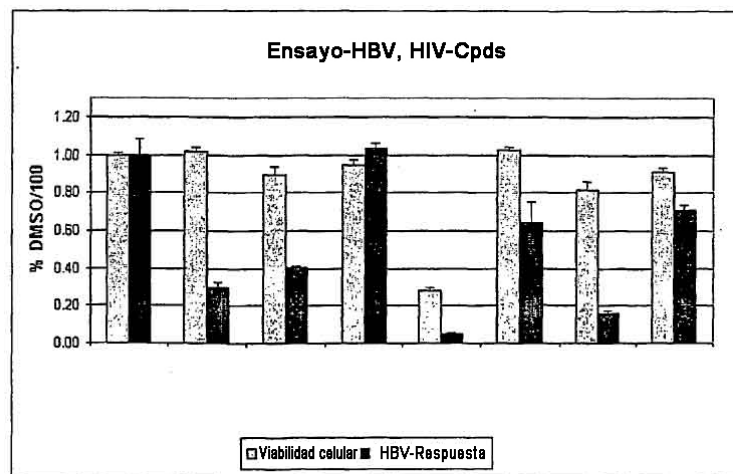


Figura 4: Efectos de los compuestos en la respuesta HBV

Figura 5

Respuesta HCMV

