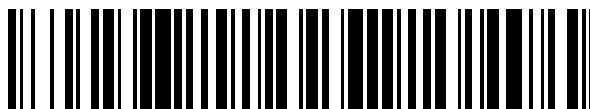


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 458**

51 Int. Cl.:

C07D 487/08 (2006.01) **C07D 221/00** (2006.01)
C07D 487/22 (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 259/00 (2006.01)
C07D 239/00 (2006.01)
C07D 241/00 (2006.01)
C07D 209/00 (2006.01)
C07D 273/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2005 E 05819148 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 1824856**

54 Título: **Derivados de 2,4 (4,6)-pirimidina**

30 Prioridad:

08.12.2004 US 634291 P
08.12.2004 EP 04106384

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.02.2014

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE

72 Inventor/es:

FREYNE, EDDY JEAN E.;
WILLEMS, MARC;
EMBRECHTS, WERNER C. J.;
VAN EMELLEN, KRISTOF, ;
VAN BRANDT, SVEN F. A., y
ROMBOUTS, FREDERIK J R,

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 442 458 T3

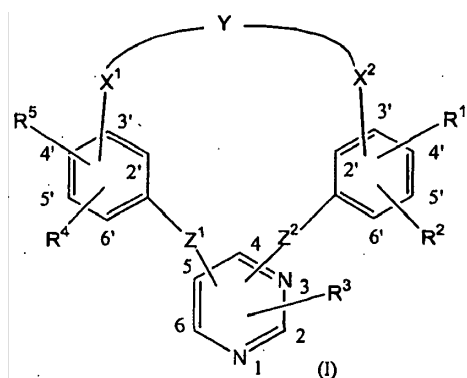
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2,4 (4,6)-pirimidina

- 5 El genoma humano comprende unas 2000 proteínas que utilizan 5'-trifosfato de adenosina (ATP) de una forma u otra y unas 500 de estas codifican proteína cinasas, es decir, las proteína cinasas y proteína-serina/treonina cinasas, que comparten un dominio catalítico de secuencia y estructura conservadas pero que son considerablemente diferentes en el modo de regular la catálisis. La fosforilación del sustrato por estas enzimas es el modo molecular predominante en la naturaleza de organizar la transducción de señales y de regular procesos bioquímicos en general. No sorprende, por tanto, que la fosforilación anómala de proteínas celulares sea una marca característica de enfermedad y que exista un creciente interés en el uso de inhibidores de cinasas como medicamentos para la intervención terapéutica en muchos estados de enfermedad tales como el cáncer, la diabetes, de inflamación y artríticos.
- 10
- 15 De hecho, la búsqueda de tales agentes ha culminado recientemente en la aprobación de los primeros medicamentos inhibidores de cinasa Herceptin® (Trastuzumab) y Gleevec™ (mesilato de imatinib) para uso médico. Herceptin® (Trastuzumab) está dirigido contra Her2/*neu*, un receptor con actividad tirosina cinasa que se encuentra amplificado hasta 100 veces en aproximadamente el 30% de pacientes con cáncer de mama invasivo. En ensayos clínicos Herceptin® (Trastuzumab) demostró que tiene actividad antitumoral contra el cáncer de mama (Review by L.K. Shawer et al, "Smart Drugs: Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy", 2002, Cancer Cell Vol.1, 117) y, en consecuencia, demostró el principio de terapia dirigida a receptores con actividad tirosina cinasas. El segundo ejemplo, Gleevec™ (mesilato de imatinib), está dirigido contra la tirosina cinasa Abelson (Bcr-Abl), una tirosina cinasa citoplásmica, constitutivamente activa, presente prácticamente en todos los pacientes con leucemia mielógena crónica (MLC) y en el 15% a 30% de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda. En ensayos clínicos Gleevec™ (mesilato de imatinib) mostró una espectacular eficacia con mínimos efectos secundarios que condujo a una aprobación a los 3 meses de su presentación. La velocidad con que este agente ha pasado los ensayos clínicos y la revisión reguladora se ha convertido en un estudio de casos en el desarrollo rápido de medicamentos (Drucker B.J. & Lydon N., "Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukaemia.", 2000, J.Clin.Invest. 105, 3).
- 20
- 25
- 30 Además de lo anterior, los receptores EGF con actividad tirosina cinasa han demostrado que están implicados en trastornos proliferativos no malignos tales como psoriasis (Elder et al., Science, 1989, 243; 811). Por tanto, cabe esperar que los inhibidores de receptores tipo EGF con actividad tirosina cinasa serán útiles en el tratamiento de enfermedades no malignas de excesiva proliferación celular tales como psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis y restenosis. En el documento WO-A-03/07804 se describen derivados de di-(fenilamino)pirimidina como mediadores de tirosina cinasa. Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar otros inhibidores de cinasa útiles en la elaboración de medicamentos, en particular, en la elaboración de medicamentos para el tratamiento de trastornos relacionados con proliferación celular.
- 35
- 40 Esta invención se refiere a macrociclos derivados de 2,4 (4,6)-pirimidina de fórmula (I) que se ha encontrado tienen actividad inhibidora de cinasa. En particular, se encontró que los compuestos de la presente invención tienen una actividad antiproliferativa y, por consiguiente, son útiles en métodos de tratamiento del cuerpo humano y de animales, por ejemplo, en la elaboración de medicamentos para su uso en trastornos hiperproliferativos tales como aterosclerosis, restenosis y cáncer. La invención también se refiere a métodos para la elaboración de dichos derivados de pirimidina, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la elaboración de medicamentos de uso en la producción de efecto antiproliferativo.
- 45

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



las formas N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en la que:

Z¹ y Z² representan cada uno independientemente NR²²; en particular Z¹ y Z² representan NH; en una realización más particular Z¹ y Z² están en las posiciones 2,4 o 4,6 del anillo pirimidina;

- 5 Y representa -alquilo C₃₋₉; -alqueno C₃₋₉; -alquino C₃₋₉; -alquil C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)sulfuro, (alquil C₁₋₄)sulfóxido, o alquil C₁₋₄-oxicarboxilamino-; -alquenoil C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)sulfuro, (alquil C₁₋₄)sulfóxido, o alquil C₁₋₄-oxicarboxilamino-; -alquinoil C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)sulfuro, (alquil C₁₋₄)sulfóxido, o alquil C₁₋₄-oxicarboxilamino-; -alquil C₁₋₅-oxi-alquilo C₁₋₅; -alquil C₁₋₅-NR⁶-alquilo C₁₋₅; -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquilo C₁₋₅; -alquil C₁₋₆-CO-NH-; -alquil C₁₋₆-NH-CO-; -alquil C₁₋₃-NH-CS-Het⁹; -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³; -alquil C₁₋₂-CO-Het¹⁰-CO-; -Het⁴-alquil C₁₋₃-CO-NH-alquilo C₁₋₃; -alquil C₁₋₇-CO-; -alquil C₁₋₆-CO -alquilo C₁₋₆; -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH-; -NH-CO-L²-NH-; -alquil C₁₋₂-CO-NH-L³-CO-; -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH-CO -alquilo C₁₋₃; -alquil C₁₋₂-NH-CO-L³-CO-NH-; -alquil C₁₋₂-CO-NH-L³-CO-NH-; -alquil C₁₋₂-CO-NR¹⁰-alquil C₁₋₃-CO-; -alquil C₁₋₂-NR¹¹-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃; -NR¹²-CO-alquil C₁₋₃-NH-; Het⁵-CO-alquilo C₁₋₂; -alquil C₁₋₅-CO-NH-alquil C₁₋₃-CO-NH-; -alquil C₁₋₅-NR¹³-CO-alquil C₁₋₃-NH-; -Het⁶-CO-Het⁷; -Het⁸-NH-alquil C₁₋₃-CO-NH-; -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³²-CO- o alquil C₁₋₃-CO-Het³³-CO-NH-;
- 10
- 15
- 20 X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂, CO, -CO-alquilo C₁₋₂, NR¹⁶, -NR¹⁶-alquilo C₁₋₂, -CO-NR¹⁷, -Het²³, -Het²³-alquilo C₁₋₂, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂;
- X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂, CO, -CO-alquilo C₁₋₂, NR¹⁸, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂, -CO-NR¹⁹, -Het²⁴, -Het²⁴-alquilo C₁₋₂, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂;
- 25 R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo-fenil-carboxilamino-, Het²⁰, alcoxi C₁₋₆ sustituido con halo, Het¹ o alquilo C₁₋₄, o R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het¹⁸ o halo;
- 30 R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxycarbonilo-, alquil C₁₋₄-oxycarbonilo-, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, alquilo C₁₋₄, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)sulfuro, (alquil C₁₋₄)sulfóxido, o alcoxi C₁₋₆;
- 35 R³ representa hidrógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, amino-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, alquil C₁₋₄-sulfonilo- o fenilo;
- 40 R⁴ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxycarbonilo-, alquil C₁₋₄-oxycarbonilo-, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, alquilo C₁₋₄, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)sulfuro, (alquil C₁₋₄)sulfóxido, o alcoxi C₁₋₆;
- 45 R⁵ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo-fenil-carboxilamino-, Het²¹, alcoxi C₁₋₆ sustituido con halo, Het² o alquilo C₁₋₄, o R⁵ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het¹⁹ o halo;
- 50 R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹¹, Het¹²-alquilo C₁₋₄, fenil-alquilo C₁₋₄ o fenilo donde dicho R⁶ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo C₁₋₄;
- R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹³- alquilo C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-oxialquilo C₁₋₄;
- 55 R¹⁰, R¹² y R¹³ representan cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, fenilo, Het²⁶ o alquilo C₁₋₄;
- R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o representa mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con hidroxilo, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquilo C₁₋₄;
- R¹⁶ y R¹⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-carbonilo-, Het¹⁶, Het¹⁷-alquilo C₁₋₄ o fenil-alquilo C₁₋₄;
- 60 R¹⁷ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹⁴, Het¹⁵- alquilo C₁₋₄ o fenil-alquilo C₁₋₄;
- R²² representa hidrógeno, alquil C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, ciano y fenilo;
- 65 L¹ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes

seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, piridinilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, ciano, tiazolilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquiloxi C₁₋₄-, hidroxifenilo, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo C₃₋₆, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino; en particular L¹ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, piridinilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, ciano, tiazolilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquiloxi C₁₋₄-, hidroxifenilo, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo C₃₋₆, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino;

L² representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, piridinilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, ciano, tiazolilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquiloxi C₁₋₄-, hidroxifenilo, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo C₃₋₆, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino; en particular L² representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino;

L³ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, piridinilo, metilsulfuro-, hidroxilo, tiol, ciano, tiazolilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquiloxi C₁₋₄-, hidroxifenilo-, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo-, hidroxicarbonilo-, cicloalquilo C₃₋₆, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino; en particular L³ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, piridinilo, metilsulfuro-, hidroxilo, tiol, ciano, hidroxifenilo-, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquiloxi C₁₋₄-, aminocarbonilo-, hidroxicarbonilo-, cicloalquilo C₃₋₆, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino;

Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het² representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het² está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het³ y Het⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het³ y Het⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het²²-carbonilo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄- o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

Het⁵ y Het⁶ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁵ y Het⁶ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄- o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

Het⁷ y Het⁸ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁷ y Het⁸ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄- o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

Het⁹ y Het¹⁰ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, pirrolilo, azetidino, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁹ y Het¹⁰ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄- o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

Het¹¹ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹¹ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

Het¹³ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

Het¹⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

- 5 Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁶ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

- 10 Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁷ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

- 15 Het¹⁸ y Het¹⁹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het¹⁸ o Het¹⁹ están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

- 20 Het²⁰ y Het²¹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het²⁰ o Het²¹ están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

- 25 Het²² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

- 30 Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het²³ o Het²⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

- 35 Het²⁵ y Het²⁶ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het²⁵ y Het²⁶ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

- 40 Het³² y Het³³ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het³² y Het³³ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-.

Tal como se usa en las definiciones anteriores y en lo sucesivo:

- 45 - halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo;
- alquilo C₁₋₂ define metilo o etilo;
- 50 - alquilo C₁₋₃ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 3 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo y similares;
- alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetiletilo y similares;
- 55 - alquilo C₁₋₅ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 5 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetiletilo y similares;
- 60 - alquilo C₁₋₆ pretende incluir alquilo C₁₋₅ y los homólogos superiores del mismo que tienen 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo hexilo, 1,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo y similares;
- alquilo C₁₋₇ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 7 átomos de carbono y pretende incluir alquilo C₁₋₆ y los homólogos superiores del mismo que tienen 7 átomos de carbono tales como, por ejemplo 1,2,3-dimetilbutilo, 1,2-metilpentilo y similares;
- 65 - alquilo C₁₋₈ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 8 átomos

de carbono y pretende incluir alquilo C₁₋₉ y los homólogos superiores del mismo que tienen 8 átomos de carbono tales como, por ejemplo 2,3-dimetilhexilo, 2,3,4-trimetilpentilo, y similares;

5 - alquilo C₃₋₉ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 3 a 9 átomos de carbono tales como propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares;

- alqueno C₂₋₄ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un doble enlace y que tienen de 2 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo y similares;

10 - alqueno C₃₋₉ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un doble enlace y tienen de 3 a 9 átomos de carbono tales como 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-hexenilo y similares;

15 - alquino C₂₋₆ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un triple enlace y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 3-metil-2-butinilo, 3-hexinilo y similares;

- cicloalquilo C₃₋₆ es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

20 - alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados lineales o ramificados tales como metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, 1-metiletiloxi, 2-metilpropiloxi y similares;

- alquilo C₁₋₆ pretende incluir alquil C₁₋₄-oxi y los homólogos superiores tales como metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, 1-metiletiloxi, 2-metilpropiloxi y similares;

25 - polihidroxi-alquilo C₁₋₄ es genérico para un alquilo C₁₋₄ como se ha definido antes, que tiene dos, tres, o cuando sea posible, más sustituyentes hidroxilo, tales como, por ejemplo, trifluorometilo.

30 Tal como se usa en las definiciones anteriores y a continuación, el término formilo se refiere a un radical de fórmula -CH(=O). Cuando X¹ representa el radical divalente -O-N=CH-, dicho radical está unido con el átomo de carbono al resto cíclico que tiene R³, R⁴ de los compuestos de fórmula (I) y, cuando X² representa el radical divalente -O-N=CH-, dicho radical está unido con el átomo de carbono al resto fenilo que tiene R¹, R² de los compuestos de fórmula (I).

35 Los heterociclos citados en las definiciones anteriores y a continuación, pretenden incluir todas las posibles formas isoméricas de los mismos, por ejemplo, pirrolilo también incluye 2H-pirrolilo; triazolilo incluye 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo; oxadiazolilo incluye 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo; tiadiazolilo incluye 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo; piranilo incluye 2H-piranilo y 4H-piranilo.

40 Además, los heterociclos citados en las definiciones anteriores y a continuación pueden estar unidos al resto de la molécula de fórmula (I) a través de cualquier carbono de anillo o heteroátomo según sea lo adecuado. Así, por ejemplo, cuando el heterociclo es imidazolilo, este puede ser un 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 3-imidazolilo, 4-imidazolilo y 5-imidazolilo; cuando es tiazolilo, este puede ser 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo; cuando es triazolilo, este puede ser 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo; cuando es benzotiazolilo, este puede ser 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo y 7-benzotiazolilo.

50 Las sales de adición farmacéuticamente aceptables que se citan antes en el presente documento pretenden comprender las formas de sales de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Estas últimas se pueden obtener de forma conveniente tratando la forma de base con dicho ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico; ácidos sulfúrico; nítrico; fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, trifluoracético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir, ácido butano-dioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares.

60 Las sales de adición farmacéuticamente aceptables que se citan antes en el presente documento pretenden comprender las formas de sales de adición de bases no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Ejemplos de tales formas de sales de adición de base son, por ejemplo, la sales de sodio, potasio, calcio, y también las sales con aminas farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, amoniaco, alquilaminas, benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, aminoácidos, por ejemplo, arginina, lisina.

65 Por el contrario, dichas formas de sal se pueden convertir por tratamiento con una base o ácido apropiados en la forma de ácido o base libre.

El término sal de adición, tal como se usa en el presente documento antes, también comprende los solvatos que los compuestos de fórmula (I), así como las sales de los mismos, pueden formar. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

- 5 El término formas estereoquímicamente isoméricas, tal como se usa en el presente documento antes define las diferentes formas isoméricas posibles, así como las formas conformacionales que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). A no ser que se cite o indique de otro modo, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente o conformacionalmente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros, enantiómeros y/o confórmeros de la estructura molecular básica. Se pretende que todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I), tanto en forma pura como mezcladas entre sí, estén incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en sus formas tautoméricas. Tales formas, aunque no se indique de forma explícita en la fórmula anterior, se pretende que estén incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Las formas *N*-óxido de los compuestos de fórmula (I) pretenden comprender los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados a lo que se denomina *N*-óxido.

- 20 Un primer grupo de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

Z^1 y Z^2 representan NH;

- 25 Y representa -alquilo C_{3-9} ; -alqueno C_{3-9} ; -alquil C_{3-7} -CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino o alquil C_{1-4} -oxycarbonilamino-; -alquil C_{1-5} -oxi-alquilo C_{1-5} ; -alquil C_{1-5} -NR⁶-alquilo C_{1-5} ; -alquil C_{1-5} -NR⁷-CO-alquilo C_{1-5} ; -alquil C_{1-6} -CO-NH-; -alquil C_{1-6} -NH-CO-; -alquil C_{1-3} -NH-CS-Het⁹; -alquil C_{1-3} -NH-CO-Het³; -alquil C_{1-2} -CO-Het¹⁰-CO-; -Het⁴-CH₂-CO-NH-alquilo C_{1-3} ; -alquil C_{1-7} -CO-; -alquil C_{1-6} -CO -alquilo C_{1-6} ; -alquil C_{1-2} -NH-CO-L¹-kH-; -alquil C_{1-2} -CO-NH-L³-CO-; =CO-NH-L²-CO-; -alquil C_{1-2} -NH-CO-L¹-NH-CO-; -alquil C_{1-2} -NH-CO-L¹-NH-CO-alquil C_{1-3} -CO-; -alquil C_{1-2} -CO-NR¹⁰-alquil C_{1-3} -CO-; -alquil C_{1-2} -NR¹¹-CH₂-CO-NH-alquilo C_{1-3} ; -NR¹²-CO-alquil C_{1-3} -NH-; Het⁵-CO-alquilo C_{1-2} ; -alquil C_{1-5} -CO-NH-alquil C_{1-3} -CO-NH-; -alquil C_{1-5} -NR¹³-CO-alquil C_{1-3} -NH-; -Het⁶-CO-Het⁷-; -Het⁸-NH-alquil C_{1-3} -CO-NH-; alquil C_{1-3} -NH-CO-Het³²-CO- o alquil C_{1-3} -CO-Het³³-CO-NH-;

- 35 X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2} , CO, -CO-alquilo C_{1-2} , NR¹⁶, -NR¹⁶-alquilo C_{1-2} , -CO-NR¹⁷, -Het²³-, -Het²³-alquilo C_{1-2} , -O-N=CH- o -alquilo C_{1-2} ;

X^2 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2} , CO, -CO-alquilo C_{1-2} , NR¹⁸, -NR¹⁸-alquilo C_{1-2} , -CO-NR¹⁹, -Het²⁴-, -Het²⁴-alquilo C_{1-2} , -O-N=CH- o -alquilo C_{1-2} ;

- 40 R^1 representa hidrógeno, halo, alcoxi C_{1-6} , Het²⁰ o R^1 representa alcoxi C_{1-6} sustituido con halo, Het¹ o alquilo C_{1-4} ;

R^2 representa hidrógeno, halo o hidroxilo;

- 45 R^3 representa hidrógeno, nitro o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

- 50 R^5 representa hidrógeno, halo, alcoxi C_{1-6} , Het²¹ o R^5 representa alcoxi C_{1-6} sustituido con halo, Het² o alquilo C_{1-4} ;

R^6 representa hidrógeno;

- 55 R^7 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , o Het¹³-alquilo C_{1-4} ; en particular R^7 representa hidrógeno o Het¹³-alquilo C_{1-4} ;

R^8 y R^9 representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, amino, mono- o di(alquil C_{1-4})-amino-o imidazolo;

- 60 R^{10} , R^{12} y R^{13} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo C_{1-4} ;

R^{11} representa hidrógeno, o alquilo C_{1-4} ;

- 65 R^{16} y R^{18} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -oxi-carbonilo-, Het¹⁶, Het¹⁷-alquilo C_{1-4} o fenil-alquilo C_{1-4} ;

R¹⁷ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹⁴, Het¹⁵- alquilo C₁₋₄- o fenil-alquilo C₁₋₄-;

L¹ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, metilsulfuro, hidroxil, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquiloxi C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₆, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, o imidazoilo; en particular L¹ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, piridinilo, metilsulfuro, hidroxil, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquiloxi C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₆, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, o imidazoilo;

L² representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, metilsulfuro, hidroxil, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquiloxi C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₆, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, o imidazoilo; en particular L² representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, metilsulfuro, hidroxil, o mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-;

L³ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, metilsulfuro, hidroxil, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquiloxi C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₆, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, o imidazoilo; en particular L³ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, piridinilo, metilsulfuro-, ciano, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquiloxi C₁₋₄-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, cicloalquilo C₃₋₆, tiazolilo o tienilo;

Het¹ y Het² representan cada uno independientemente morfolinilo o piridinilo, donde dichos Het¹ o Het² están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-; en particular Het¹ y Het² representan cada uno independientemente morfolinilo;

Het³ y Het⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het³ y Het⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes hidroxil o Het²²-carbonilo-;

Het⁵ y Het⁶ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁵ y Het⁶ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o sustituyentes hidroxil;

Het⁷ y Het⁸ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁷ y Het⁸ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o sustituyentes hidroxil;

Het⁹ y Het¹⁰ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, pirrolilo, azetidilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁹ y Het¹⁰ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes hidroxil o alquilo C₁₋₄;

Het¹¹ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹¹ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄;

Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄;

Het¹³ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁶ está opcionalmente

sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁷ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het²⁰ y Het²¹ representan cada uno independientemente morfolinilo o piridinilo;

Het²² representa piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o hidroxi;

Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente pirrolidinilo, decahidroquinolinilo o piperidinilo donde dichos Het²³ o Het²⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het²²-carbonilo- o alquilo C₁₋₄;

Het³² y Het³³ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

Otro grupo de compuestos de acuerdo con la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

Z¹ y Z² representan NH;

Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alquenilo C₃₋₉-, -alquil C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquil C₁₋₄-oxycarbonilamino-, -alquil C₁₋₅-oxi-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR⁶-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-CO-NH-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -alquil C₁₋₃-NH-CS-Het⁹-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³-, -alquil C₁₋₂-CO-Het¹⁰-CO-, -Het⁴-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₇-CO-, -alquil C₁₋₆-CO-alquilo C₁₋₆-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-CR⁸R⁹-NH-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-CR²⁰R²¹-CO-, -alquil C₁₋₂-CO-NR¹⁰-alquil C₁₋₃-CO-, -alquil C₁₋₂-NR¹¹-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -NR¹²-CO-alquil C₁₋₃-NH-, Het⁵-CO-alquilo C₁₋₂-, -alquil C₁₋₅-CO-NH-alquil C₁₋₃-CO-NH-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-CO-alquil C₁₋₃-NH-, -CO-NH-CR¹⁴R¹⁵-CO-, -Het⁶-CO-Het⁷-, o -Het⁸-NH-alquil C₁₋₃-CO-NH-;

X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹⁶, -NR¹⁶-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁷-, -Het²³-, -Het²³-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂-;

X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹⁸, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁹-, -Het²⁴-, -Het²⁴-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂-;

R¹ representa hidrógeno, halo, alcoxi C₁₋₆-, Het²⁰ o R¹ representa alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, Het¹ o alquiloxi C₁₋₄-;

R² representa hidrógeno o halo;

R³ representa hidrógeno, nitro o ciano;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa hidrógeno, halo, alcoxi C₁₋₆-, Het²¹ o R⁵ representa alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, Het² o alquiloxi C₁₋₄-;

R⁶ representa hidrógeno;

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o Het¹³-alquilo C₁₋₄-; en particular R⁷ representa hidrógeno o Het¹³-alquilo C₁₋₄-;

R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, metilsulfuro, hidroxi, tiol, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o imidazoilo;

R¹⁰, R¹² y R¹³ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxi o alquiloxi C₁₋₄-;

R¹¹ representa hidrógeno, o alquilo C₁₋₄;

R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-;

R¹⁶ y R¹⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-carbonilo-, Het¹⁶, Het¹⁷-alquilo C₁₋₄- o fenilo-C₁₋₄-;

R¹⁷ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹⁴, Het¹⁵- alquilo C₁₋₄- o fenil-alquilo C₁₋₄-;

5 R²⁰ y R²¹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con mono- o di(alquilo C₁₋₄)-amino-;

10 Het¹ y Het² representan cada uno independientemente morfolinilo piridinilo, donde dichos Het¹ o Het² están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-; en particular Het¹ y Het² representan cada uno independientemente morfolinilo;

15 Het³ y Het⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het³ y Het⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o sustituyentes hidroxilo;

20 Het⁵ y Het⁶ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁵ y Het⁶ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o sustituyentes hidroxilo;

25 Het⁷ y Het⁸ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁷ y Het⁸ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o sustituyentes hidroxilo;

30 Het⁹ y Het¹⁰ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁹ y Het¹⁰ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o sustituyentes hidroxilo;

35 Het¹¹ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹¹ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

40 Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

45 Het¹³ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

50 Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

55 Het¹⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

60 Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁶ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

65 Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁷ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

Het²⁰ y Het²¹ representan cada uno independientemente morfolinilo o piridinilo; o

70 Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente pirrolidinilo, decahidroquinolinilo o piperidinilo donde dichos Het²³ o Het²⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o alquilo C₁₋₄.

Otro grupo de compuestos de acuerdo con la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

75 Z¹ y Z² representan NH;

- Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alquenilo C₃₋₉-, -alquil C₁₋₅-NR⁶-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-CO-NH-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -alquil C₁₋₂-CO-Het¹⁰-CO-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³-, -Het⁴-alquil C₁₋₃-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH-, -NH-CO-L²-NH-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-L³-CO-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH-CO-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-L³-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-NR¹¹-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, Het⁵-CO-alquilo C₁₋₂-, -alquil C₁₋₅-CO-NH-alquil C₁₋₃-CO-NH-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-CO-alquil C₁₋₃-NH-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³²-CO-, o -alquil C₁₋₃-CO-Het³³-CO-NH-;
- 10 X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -CO-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁶-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁷-, Het²³-alquilo C₁₋₂- o alquilo C₁₋₂;
- X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -CO-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁹-, Het²⁴-alquilo C₁₋₂- o alquilo C₁₋₂;
- 15 R¹ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆- o alquilo C₁₋₆- sustituido con Het¹ o alquilo C₁₋₄;
- R² representa hidrógeno o halo;
- R³ representa hidrógeno o ciano;
- 20 R⁴ representa hidrógeno o halo;
- R⁵ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆- o alquilo C₁₋₆- sustituido con Het² o alquilo C₁₋₄;
- 25 R⁶ representa hidrógeno;
- R⁷ representa hidrógeno;
- R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 30 R¹³ representa hidrógeno;
- R¹⁶ y R¹⁸ representan hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Het¹⁷-alquilo C₁₋₄;
- 35 R¹⁷ y R¹⁹ representan hidrógeno;
- L¹ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, metilsulfuro, ciano, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o cicloalquilo C₃₋₆;
- 40 L² representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, metilsulfuro, ciano, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o cicloalquilo C₃₋₆;
- 45 L³ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, metilsulfuro, ciano, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o cicloalquilo C₃₋₆;
- Het¹ representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het¹ representa morfolinilo o piperazinilo; más en particular Het¹ representa morfolinilo;
- 50 Het² representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het² representa morfolinilo o piperazinilo; más en particular Het² representa morfolinilo;
- 55 Het³ representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo; en particular Het³ representa piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo;
- Het⁴ representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo; en particular Het³ representa piperazinilo o piperidinilo;
- 60 Het⁵ representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, en particular Het⁵ representa piperazinilo o piperidinilo, más en particular Het⁵ representa piperazinilo;
- 65 Het¹⁰ representa piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o azetidínilo; en particular Het¹⁰ representa pirrolidinilo, piperazinilo o azetidínilo, más en particular Het¹⁰ representa azetidínilo;

Het¹⁷ representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo; en particular Het¹⁷ representa morfolinilo o piperazinilo;

Het²² representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo donde dicho Het²² está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; en particular Het²² representa morfolinilo o piperazinilo donde dichos morfolinilo o piperazinilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄; más en particular Het²² representa piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ (metilo);

Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het²³ o Het²⁴ están opcionalmente sustituidos con Het²²-carbonilo;

Het³² y Het³³ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, en particular Het³² y Het³³ se seleccionan cada uno independientemente de morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo, más en particular Het³² y Het³³ se seleccionan cada uno independientemente de morfolinilo o piperidinilo.

Otro grupo de compuestos de acuerdo con la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

Z¹ y Z² representan NH;

Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-CO-NH-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -alquil C₁₋₂-CO-Het¹⁰-CO-, -Het⁴-alquil C₁₋₃-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-L³-CO-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH-CO-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-L³-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³²-CO- o -alquil C₁₋₃-CO-Het³³-CO-NH-;

X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -CO-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁶-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁷-, Het²³-alquilo C₁₋₂- o alquilo C₁₋₂; en particular X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁶-alquilo C₁₋₂- o -Het²³-alquilo C₁₋₂;

X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -CO-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁹-, Het²⁴-alquilo C₁₋₂- o alquilo C₁₋₂; en particular X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂- o -Het²⁴-alquilo C₁₋₂; más en particular X² representa O, -O-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂- o -Het²⁴-alquilo C₁₋₂;

R¹ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆- o alquilo C₁₋₆- sustituido con Het¹ o alquilo C₁₋₄-; en particular R¹ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆- o alquilo C₁₋₆- sustituido con Het¹;

R² representa hidrógeno o halo; en particular R² representa hidrógeno;

R³ representa hidrógeno o ciano; en particular R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa hidrógeno o halo; en particular R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆- o alquilo C₁₋₆- sustituido con Het² o alquilo C₁₋₄-; en particular R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆-;

R⁷ representa hidrógeno;

R¹⁶ y R¹⁸ representan hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Het¹⁷-alquilo C₁₋₄;

R¹⁷ y R¹⁹ representan hidrógeno;

L¹ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, metilsulfuro, ciano, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o cicloalquilo C₃₋₆; en particular L¹ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₆;

L³ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, metilsulfuro, ciano, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o cicloalquilo C₃₋₆;

Het¹ representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het¹ representa morfolinilo o piperazinilo; más en particular Het¹ representa morfolinilo;

Het² representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het² representa morfolinilo o piperazinilo; más en particular Het² representa morfolinilo;

Het³ representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo; en particular Het³ representa piperazinilo,

piperidinilo o pirrolidinilo; más en particular Het³ representa piperazinilo o piperidinilo;

Het⁴ representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo; en particular Het⁴ representa piperazinilo o piperidinilo;

5 Het⁵ representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, en particular Het⁵ representa piperazinilo o piperidinilo, más en particular Het⁵ representa piperazinilo;

10 Het¹⁰ representa piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o azetidino; en particular Het¹⁰ representa pirrolidinilo, piperazinilo o azetidino, más en particular Het¹⁰ representa azetidino;

Het¹⁷ representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo; en particular Het¹⁷ representa morfolinilo o piperazinilo;

15 Het²² representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo donde dicho Het²² está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; en particular Het²² representa morfolinilo o piperazinilo donde dichos morfolinilo o piperazinilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄; más en particular Het²² representa piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

20 Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het²³ o Het²⁴ están opcionalmente sustituidos con Het²²-carbonilo; en particular Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het²³ y Het²⁴ están opcionalmente sustituidos con Het²²-carbonilo;

25 Het³² y Het³³ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, en particular Het³² y Het³³ se seleccionan cada uno independientemente de morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo, más en particular Het³² y Het³³ se seleccionan cada uno independientemente de morfolinilo o piperidinilo.

30 Otro grupo de compuestos son los compuestos de fórmula (I) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

Z¹ y Z² representan NH;

35 Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alquenilo C₃₋₉-, -alquil C₁₋₅-NR⁶-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-CR⁸R⁹-NH-, -alquil C₁₋₂-NR¹¹-CH₂CO-NH-alquilo C₁₋₃-, Het⁵-CO-alquilo C₁₋₂-, o -alquil C₁₋₅-CO-NH-alquil C₁₋₃-CO-NH-;

X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -CO-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁶-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁷- o alquilo C₁₋₂;

40 X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -CO-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁹- o alquilo C₁₋₂;

R¹ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆- o alquilo C₁₋₆- sustituido con Het¹ o alquilo C₁₋₄-;

45 R² representa hidrógeno o halo;

R³ representa hidrógeno o ciano;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

50 R⁵ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆- o alquilo C₁₋₆- sustituido con Het¹ o alquilo C₁₋₄-;

R⁶ representa hidrógeno;

55 R⁷ representa hidrógeno;

R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

60 R¹⁶ y R¹⁸ representan hidrógeno;

R¹⁷ y R¹⁹ representan hidrógeno;

65 Het¹ representa morfolinilo;

Het² representa morfolinilo;

Het³ representa pirrolidinilo; o

5 Het⁵ representa piperazinilo.

Otro grupo de compuestos son los compuestos de fórmula (I) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

10 Z¹ y Z² representan NH; en una realización particular Z¹ y Z² están en las posiciones 2,4 o 4,6 del anillo pirimidina;

Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alquenilo C₃₋₉-, -alquil C₁₋₅-NR⁶-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-CO-NH-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -alquil C₁₋₂-CO-Het¹⁰-CO-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³-, -Het⁴-alquil C₁₋₃-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH-, -NH-CO-L²-NH-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-L³-CO-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH-CO-alquilo C₁₋₃-,
15 -alquil C₁₋₂-CO-NH-L³-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-NR¹¹-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, Het⁵-CO-alquilo C₁₋₂-, -alquil C₁₋₅-CO-NH-alquil C₁₋₃-CO-NH-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-CO-alquil C₁₋₃-NH-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³²-CO-, o -alquil C₁₋₃-CO-Het³³-CO-NH-;

20 X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -CO-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁶-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁷-, Het²³-alquilo C₁₋₂- o alquilo C₁₋₂;

X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -CO-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁹-, Het²⁴-alquilo C₁₋₂- o alquilo C₁₋₂;

25 R¹ y R⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquiloxi C₁₋₆- o alquiloxi C₁₋₆ sustituido con Het¹ o alquiloxi C₁₋₄;

R² y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno o halo;

30 R³ representa hidrógeno o ciano;

R⁶, R⁷, R¹³, R¹⁷ y R¹⁹ representan hidrógeno;

35 R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹⁶ y R¹⁸ representan hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Het¹⁷-alquilo C₁₋₄;

40 L¹, L² y L³ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, metilsulfuro, ciano, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquiloxi C₁₋₄-, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o cicloalquilo C₃₋₆;

Het¹, Het², Het¹⁷ representan cada uno independientemente morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo;

45 Het³, Het⁴, Het⁵ representan cada uno independientemente morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo;

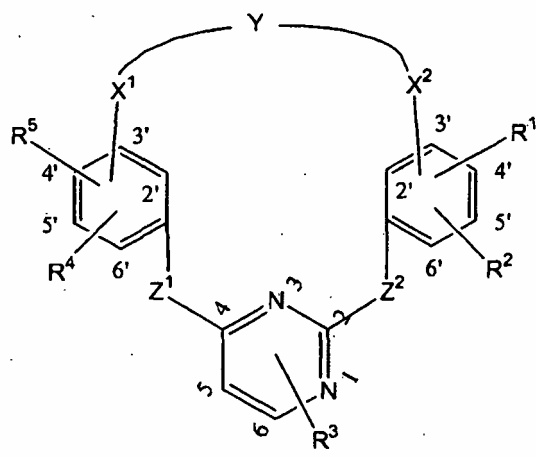
Het¹⁰ representa piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o azetidínilo;

50 Het²² representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo donde dicho Het²² está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het²³ o Het²⁴ están opcionalmente sustituidos con Het²²-carbonilo;

55 Het³² y Het³³ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo.

En un objetivo adicional, la presente invención proporciona los derivados de 2,4-pirimidina de los compuestos de fórmula (I), a los que se hace referencia en el presente documento a continuación como los compuestos de fórmula



las formas *N*-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en la que Y, Z¹, Z², X¹, X², R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se definen como para los compuestos de fórmula (I) antes en el presente documento, incluyendo cualquiera de las limitaciones que se proporcionan para los diferentes grupos de compuestos de fórmula (I) como se ha definido antes en el presente documento.

En particular, los compuestos de fórmula (I^a) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

Z¹ y Z² representan NH;

Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alquenilo C₃₋₉-, -alquil C₁₋₆-CO-NH-, -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³- o -alquil C₁₋₂-NR¹¹-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-; en particular Y representa alquilo C₃₋₉-, -alquenilo C₃₋₉-, -alquil C₁₋₆-CO-NH-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³- o -alquil C₁₋₂-NR¹¹-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-

X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁶-alquilo C₁₋₂-, Het²³-alquilo C₁₋₂ o -CO-NR¹⁷-; en particular X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, o -CO-NR¹⁷-

X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂-, Het²⁴-alquilo C₁₋₂ o -CO-NR¹⁹-; en particular X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, o -CO-NR¹⁹-;

R¹ representa hidrógeno, halo, alcoxi C₁₋₆-, o R¹ representa alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, Het¹ o alquilo C₁₋₄-; en particular R¹ representa hidrógeno o halo;

R² representa hidrógeno o halo;

R³ representa hidrógeno, o ciano;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa hidrógeno, halo, alcoxi C₁₋₆-, o R⁵ representa alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, Het² o alquilo C₁₋₄-;

R⁷ representa hidrógeno;

R¹¹ representa hidrógeno o alquil C₁₋₄-;

R¹⁶ y R¹⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Het¹⁷-alquilo C₁₋₄-;

R¹⁷ representa hidrógeno;

R¹⁹ representa hidrógeno;

Het³ representa pirrolidinilo;

Het¹⁷ representa morfolinilo o piperazinilo donde dicho Het¹⁷ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄-;

Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperazinilo.

Otro grupo de compuestos de acuerdo con la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I^a) en la

que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

Z^1 y Z^2 representan NH;

5 Y representa -alquilo C_{3-9} -, -alquenilo C_{3-9} -, -alquil C_{1-5} - NR^7 -CO-alquilo C_{1-5} -, -alquil C_{1-6} -NH-CO-, -alquil C_{1-3} -NH-CO-Het³- o -alquil C_{1-2} - NR^{11} -CH₂CO-NH-alquilo C_{1-3} -;

X^1 representa un enlace directo, O, - NR^{16} -alquilo C_{1-2} - o alquilo C_{1-2} ;

10 X^2 representa un enlace directo, O, - NR^{18} -alquilo C_{1-2} - o alquilo C_{1-2} ;

R^1 representa hidrógeno, halo o alquilo C_{1-6} -;

R^2 representa hidrógeno o halo;

15 R^3 representa hidrógeno o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

20 R^5 representa hidrógeno, halo o alquilo C_{1-6} -;

R^6 representa hidrógeno;

R^7 representa hidrógeno;

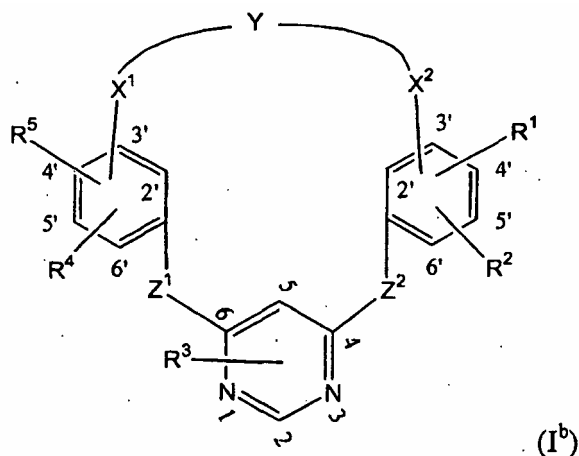
25 R^{11} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{16} y R^{18} representan hidrógeno; y

30 R^{17} y R^{19} representan hidrógeno;

Het³ representa pirrolidinilo.

35 En un objetivo adicional, la presente invención proporciona los derivados de 4,6-pirimidina de los compuestos de fórmula (I), a los que se hace referencia en el presente documento a continuación como los compuestos de fórmula



40 las formas *N*-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en la que Y, Z^1 , Z^2 , X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se definen como para los compuestos de fórmula (I) antes en el presente documento, incluyendo cualquiera de las limitaciones que se proporcionan para los diferentes grupos de compuestos de fórmula (I) como se ha definido antes en el presente documento.

En particular, los compuestos de fórmula (I^b) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

45 Z^1 y Z^2 representan NH;

Y representa -alquilo C_{3-9} -, -alquenilo C_{3-9} -, -alquil C_{3-7} -CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino o alquil C_{1-4} -oxicarbonilamino-, -alquil C_{1-5} -oxi-alquilo C_{1-5} -, -alquil C_{1-5} - NR^6 -alquilo C_{1-5} -, -alquil C_{1-5} - NR^7 -CO-alquilo C_{1-5} -, -alquil C_{1-6} -CO-NH-, -alquil C_{1-6} -NH-CO-, -alquil C_{1-3} -NH-CS-Het⁹-, -alquil C_{1-3} -NH-CO-

- Het³-, -alquil C₁₋₂-CO-Het¹⁰-CO-, -Het⁴-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₇-CO-, -alquil C₁₋₆-CO-alquilo C₁₋₆-, -alquil C₁₋₂-NH-COL¹-NH-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-L³-CO-, -CO-NH-L²-CO-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH-CO-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH-CO-alquil C₁₋₃-CO-, -alquil C₁₋₂-CO-NR¹⁰-alquil C₁₋₃-CO-, -alquil C₁₋₂-NR¹¹-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -NR¹²-CO-alquil C₁₋₃-NH-, Het⁵-CO-alquilo C₁₋₂-, alquil C₁₋₅-CO-NH-alquil C₁₋₃-CO-NH-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-CO-alquil C₁₋₃-NH-, -Het⁶-CO-Het⁷-, -Het⁸-NH-alquil C₁₋₃-CO-NH-, alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³²-CO-, o-alquil C₁₋₃-CO-Het³³-CO-NH-;
- 5
- X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹⁶, -NR¹⁶-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁷-, -Het²³-, -Het²³-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂-; en particular X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹⁶, -NR¹⁶-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁷-, -Het²³-, -Het²³-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂;
- 10
- X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹⁸, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁹-, -Het²⁴-, -Het²⁴-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂-; en particular X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹⁸, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁹-, -Het²⁴-, -Het²⁴-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂;
- 15
- R¹ representa hidrógeno, halo, alcoxi C₁₋₆-, Het²⁰ o R¹ representa alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, Het¹ o alquiloxi C₁₋₄-; en particular R¹ representa hidrógeno halo o alquiloxi C₁₋₄;
- R² representa hidrógeno, halo o hidroxil; en particular R² representa hidrógeno o halo;
- 20
- R³ representa hidrógeno, nitro o ciano; en particular R³ representa hidrógeno o ciano;
- R⁴ representa hidrógeno o halo;
- R⁵ representa hidrógeno, halo, alcoxi C₁₋₆-, Het²¹ o R⁵ representa alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, Het² o alquiloxi C₁₋₄-; en particular R⁵ representa hidrógeno, halo o alquiloxi C₁₋₆;
- 25
- R⁶ representa hidrógeno;
- R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, o Het¹³-alquilo C₁₋₄-; en particular R⁷ representa hidrógeno o Het¹³-alquilo C₁₋₄;
- 30
- R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, metilsulfuro, hidroxil, tiol, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o imidazoilo; en particular R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, o Het¹³-alquilo C₁₋₄-; incluso más particularmente R⁷ representa hidrógeno o Het¹³-alquilo C₁₋₄;
- 35
- R¹⁰, R¹² y R¹³ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxil o alquiloxi C₁₋₄-; en particular R¹³ representa hidrógeno, o alquilo C₁₋₄;
- R¹¹ representa hidrógeno, o alquilo C₁₋₄;
- 40
- R¹⁶ y R¹⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-carbonilo-, Het¹⁶, Het¹⁷-alquilo C₁₋₄- o fenil-alquilo C₁₋₄;
- R¹⁷ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, Het¹⁴, Het¹⁵- alquilo C₁₋₄- o fenil-alquilo C₁₋₄;
- 45
- L¹ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, metilsulfuro, hidroxil, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquiloxi C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-fenilo-, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₆-, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, o imidazoilo; en particular L¹ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, piridinilo, metilsulfuro, hidroxil, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquiloxi C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₆-, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, o imidazoilo; más en particular L¹ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con fenilo, metilsulfuro, hidroxil, tiol, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o imidazoilo;
- 50
- L² representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, metilsulfuro, hidroxil, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquiloxi C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-fenilo-, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₆-, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, o imidazoilo; en particular L² representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, metilsulfuro, hidroxil, o mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-; más en particular L² representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-;
- 55
- L³ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, metilsulfuro, hidroxil, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquiloxi C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₆-, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, o imidazoilo; en particular L³ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, piridinilo, metilsulfuro-, ciano, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquiloxi C₁₋₄-,
- 65

aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, cicloalquilo C₃₋₆, tiazolilo o tienilo; más en particular L³ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-;

Het¹ y Het² representan cada uno independientemente morfolinilo piridinilo, donde dichos Het¹ o Het² están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄-, fenilo, fenilalquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-; en particular Het¹ y Het² representan cada uno independientemente morfolinilo;

Het³ y Het⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het³ y Het⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes hidroxilo o Het²²-carbonilo-; en particular Het³ y Het⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het³ y Het⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o sustituyentes hidroxilo;

Het⁵ y Het⁶ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁵ y Het⁶ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o sustituyentes hidroxilo;

Het⁷ y Het⁸ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁷ y Het⁸ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o sustituyentes hidroxilo;

Het⁹ y Het¹⁰ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, pirrolilo, azetidino, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁹ y Het¹⁰ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes hidroxilo o alquilo C₁₋₄;

Het¹¹ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹¹ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄;

Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄;

Het¹³ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄;

Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄;

Het¹⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄;

Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁶ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄;

Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁷ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄;

Het²⁰ y Het²¹ representan cada uno independientemente morfolinilo o piridinilo;

Het²² representa piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o hidroxilo;

Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente pirrolidinilo, decahidroquinolinilo o piperidinilo donde dichos Het²³ o Het²⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het²²-carbonilo- o alquilo C₁₋₄; en particular Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente pirrolidinilo, decahidroquinolinilo o piridinilo donde dichos Het²³ o Het²⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o alquilo C₁₋₄;

Het³² y Het³³ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo o

piperidinilo.

Otro grupo de compuestos de acuerdo con la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I^b) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

5

Z¹ y Z² representan NH;

10

Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alquenilo C₃₋₉-, -alquil C₁₋₅-NR⁶-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-CO-NH-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -alquil C₁₋₂-CO-Het¹⁰-CO-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³-, -Het⁴-alquil C₁₋₃-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH-, -NH-CO-L²-NH-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-L³-CO-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH-CO-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-L³-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-NR¹¹-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, Het⁵-CO-alquilo C₁₋₂-, -alquil C₁₋₅-CO-NH-alquil C₁₋₃-CO-NH-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-CO-alquil C₁₋₃-NH-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³²-CO-, o -alquil C₁₋₃-CO-Het³³-CO-NH-; en particular Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alquil C₁₋₅-NR⁶-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquil C₁₋₅-alquil C₁₋₆-NH-CO-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH-, Het⁵-CO-alquilo C₁₋₂-, o -alquil C₁₋₅-CO-NH-alquil C₁₋₃-CO-NH-;

15

X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -CO-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁶-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁷-, Het²³-alquilo C₁₋₂- o alquilo C₁₋₂; en particular X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -CO-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁶-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁷- o alquilo C₁₋₂;

20

X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -CO-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁹-, Het²⁴-alquilo C₁₋₂- o alquilo C₁₋₂; en particular X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -CO-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁹- o alquilo C₁₋₂;

25

R¹ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆- o alquilo C₁₋₆- sustituido con Het¹ o alquilo C₁₋₄;

R² representa hidrógeno o halo;

R³ representa hidrógeno o ciano;

30

R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆- o alquilo C₁₋₆- sustituido con Het² o alquilo C₁₋₄;

R⁶ representa hidrógeno;

35

R⁷ representa hidrógeno;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

40

R¹³ representa hidrógeno;

R¹⁶ y R¹⁸ representan hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Het¹⁷-alquilo C₁₋₄; en particular R¹⁶ y R¹⁸ representan hidrógeno;

R¹⁷ y R¹⁹ representan hidrógeno;

45

L¹ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, metilsulfuro, ciano, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o cicloalquilo C₃₋₆; en particular L¹ representa alquilo C₁₋₈;

50

L² representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, metilsulfuro, ciano, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o cicloalquilo C₃₋₆;

55

L³ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, metilsulfuro, ciano, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o cicloalquilo C₃₋₆;

60

Het¹ representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het¹ representa morfolinilo o piperazinilo; más en particular Het¹ representa morfolinilo;

Het² representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het² representa morfolinilo o piperazinilo; más en particular Het² representa morfolinilo;

65

Het³ representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo; en particular Het³ representa piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo;

Het⁴ representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo; en particular Het³ representa piperazinilo o piperidinilo;

5 Het⁵ representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, en particular Het⁵ representa piperazinilo o piperidinilo, más en particular Het⁵ representa piperazinilo;

Het¹⁰ representa piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o azetidino; en particular Het¹⁰ representa pirrolidinilo, piperazinilo o azetidino, más en particular Het¹⁰ representa azetidino;

10 Het¹⁷ representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo; en particular Het¹⁷ representa morfolinilo o piperazinilo;

15 Het²² representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo donde dicho Het²² está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; en particular Het²² representa morfolinilo o piperazinilo donde dichos morfolinilo o piperazinilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄; más en particular Het²² representa piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

20 Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het²³ o Het²⁴ están opcionalmente sustituidos con Het²²-carbonilo;

25 Het³² y Het³³ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, en particular Het³² y Het³³ se seleccionan cada uno independientemente de morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo, más en particular Het³² y Het³³ se seleccionan cada uno independientemente de morfolinilo o piperidinilo.

Otro grupo de compuestos de acuerdo con la presente invención consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

30 Z¹ y Z² representan NH;

Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alquil C₁₋₅-NR⁶-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH-, Het⁵-CO-alquilo C₁₋₂-, NH-CO-L²-NH- o -alquil C₁₋₅-CO-NH-alquil C₁₋₃-CO-NH-; en particular Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alquil C₁₋₅-NR⁶-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH- o -NH-CO-L²-NH-;

35 X¹ representa O, -O-alquilo C₁₋₂-, -CO-alquilo C₁₋₂- o Het²³-alquilo C₁₋₂-; en particular X¹ representa O, -O-alquilo C₁₋₂- o -CO-alquilo C₁₋₂;

40 X² representa O, -O-alquilo C₁₋₂-, -CO-alquilo C₁₋₂- o Het²⁴-alquilo C₁₋₂-; en particular X² representa O, -O-alquilo C₁₋₂- o -CO-alquilo C₁₋₂;

R¹ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆- o alquilo C₁₋₆- sustituido con Het¹;

45 R² representa hidrógeno o halo;

R³ representa hidrógeno o ciano;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

50 R⁵ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆- o alquilo C₁₋₆- sustituido con Het²;

R⁶ representa hidrógeno;

55 R⁷ representa hidrógeno;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹³ representa hidrógeno;

60 L¹ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, metilsulfuro, ciano, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o cicloalquilo C₃₋₆; en particular L¹ representa alquilo C₁₋₈;

65 L² representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, metilsulfuro, ciano, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o cicloalquilo C₃₋₆; en particular L² representa alquilo C₁₋₈;

Het¹ representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het¹ representa morfolinilo o piperazinilo; más en particular Het¹ representa morfolinilo;

5 Het² representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het² representa morfolinilo o piperazinilo; más en particular Het² representa morfolinilo;

Het⁵ representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, en particular Het⁵ representa piperazinilo o piperidinilo, más en particular Het⁵ representa piperazinilo;

10 Het²² representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo donde dicho Het²² está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; en particular Het²² representa morfolinilo o piperazinilo donde dichos morfolinilo o piperazinilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄; más en particular Het²² representa piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

15 Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het²³ o Het²⁴ están opcionalmente sustituidos con Het²²-carbonilo; en particular Het²³ y Het²⁴ representan pirrolidinilo.

20 En una realización adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en;

1H,7H-6,2:12,8-dimeteno-13,1,3,5,7,16,19-benzoxahexaazacicltricosina-17,20(14H)-diona, 24-cloro-
15,16,18,19,21-pentahidro-11-metoxi-

25 6,2:12,8-dimeteno-7H-13,1,3,5,7,17,20-benzoxahexaazaciclortetracosina-18,21-diona, 25-cloro-
1,14,15,16,17,19,20,22-octahidro-11-metoxi-19-(2-metilpropil)-, (19S)-

30 1H,7H-2,6:12,8-dimeteno-13,20,1,3,5,7-benzodioxatetraazaciclodocosina, 23-bromo-14,15,16,17,18,19-hexahidro-
11-metoxi-

1H,7H-6,2:8,12-dimeteno-13,20,1,3,5,7-benzodioxatetraazaciclodocosina, 23-bromo-14,15,16,17,18,19-hexahidro-
10-metoxi-

35 1H,7H-2,6:12,8-dimeteno-14H-13,19,1,3,5,7-benzodioxatetraazacicloneicosina, 22-bromo-15,16,17,18-tetrahidro-
11-metoxi-

1H,7H-6,2:8,12-dimeteno-13,20,1,3,5,7,17-benzodioxapentaazaciclodocosina, 23-cloro-14,15,16,17,18,19-
hexahidro-11-metoxi-

40 6,2:8,12-dimeteno-7H-13,1,3,5,7,17,20-benzoxahexaazaciclortetracosina-18,21-diona, 25-cloro-
1,14,15,16,17,19,20,22-octahidro-11-metoxi-19,19-dimetil-

45 1H,7H-6,2:8,12-dimeteno-13,1,3,5,7,16,19-benzoxahexaazacicltricosina-17,20(14H)-diona, 24-cloro-
15,16,18,19,21-pentahidro-18,18-dimetil-11-[3-(4-morfolinil)propoxi]-

1H,7H-6,2:8,12-dimeteno-13,1,3,5,7,16,19-benzoxahexaazacicltricosina-17,20(14H)-diona, 24-cloro-
15,16,18,19,21-pentahidro-11-[3-(4-morfolinil)propoxi]-

50 14,21-dioxa-2,4,8,17,28-pentaazatetraciclo[20.3.1.1~3,7~.1~9,13~]octacosa-1(26),3,5,7(28),9,11,13(27),22,24-
nonaeno-6-carbonitrilo, 16-oxo-

14,19-dioxa-2,4,8,26-tetraazatetraciclo[18.3.1.1~3,7~.1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaeno-
6-carbonitrilo

55 14,21-dioxa-2,4,8,18,28-pentaazatetraciclo[20.3.1.1~3,7~.1~9,13~]octacosa-1(26),3,5,7(28),9,11,13(27),22,24-
nonaen-19-ona

60 21,17-meteno-15,11-nitrilo-16H-pirrol[2,1-r][13,1,5,7,16,19]benzoxapentaazaciclodocosina-12-carbonitrilo, 8-cloro-
7-fluoro-1,2,3,5,10,23,24,25,26,26a-decahidro-20-metoxi-26-oxo-, (26aS)-

14,22-dioxa-2,4,8,19,29-pentaazatetraciclo[21.3.1.1~3,7~.1~9,13~]nonacosa-1(27),3,5,7(29),9,11,13(28),23,25-
nonaen-20-ona

65 12,8-meteno-6,2-nitrilo-7H-13,1,5,7,16,19-benzoxapentaazaciclodocosina-3-carbonitrilo, 23-cloro-
1,14,15,16,17,18,19,20-octahidro-11-metoxi-19-metil-17-oxo-

1H,7H-12,8-meteno-6,2-nitrilo-13,1,5,7,17,20-benzoxapentaazaciclotricosina-3-carbonitrilo,
14,15,16,17,18,19,20,21-octahidro-11-metoxi-20-metil-18-oxo-

24-cloro-

5 Otro grupo especial de compuestos son:

los compuestos de fórmula (I) en la que $-X^1$ o $-X^2$ representan $-O-$;

los compuestos de fórmula (I) en la que $-X^1$ representa $-\text{alquil } C_{1-2}-NR^{16}-$;

10 los compuestos de fórmula (I) en la que $-X^2$ representa $-\text{alquil } C_{1-2}-NR^{17}-$;

los compuestos de fórmula (I) en la que $-X^1$ representa cualquiera de un enlace directo, $-O-$, $-O-\text{alquilo } C_{1-2}-$ o $-NR^{16}-$ alquilo $C_{1-2}-$ y donde $-X^2$ representa cualquiera de $-O-$, $-O-\text{alquilo } C_{1-2}-$, $-NR^{17}-$ alquilo C_{1-2} o $-\text{Het}^{24}-\text{alquilo } C_{1-2}-$;

15 los compuestos de fórmula (I) en la que $-X^1$ representa $-O-$ o $-NR^{16}-\text{alquilo } C_{1-2}-$ y donde $-X^2$ representa $NR^{17}-$ alquilo C_{1-2} o $-\text{Het}^{24}-\text{alquilo } C_{1-2}-$;

los compuestos de fórmula (I) en la que $-X^1$ representa $-\text{CO}-NR^{17}-$, en particular $\text{CO}-\text{NH}$;

20 los compuestos de fórmula (I) en la que $-X^2$ representa $-\text{CO}-NR^{18}-$, en particular $\text{CO}-\text{NH}$;

los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa flúor y R^2 representa Cl;

25 los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 representa Cl;

los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 representa hidrógeno;

los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa cloro o fluoro;

30 los compuestos de fórmula (I) en la que R^5 representa hidrógeno o alquilo $C_{1-4}-$;

los compuestos de fórmula (I) en la que R^5 representa alquilo $C_{1-4}-$, en particular metoxi;

35 los compuestos de fórmula (I) en la que R^4 representa hidrógeno;

los compuestos de fórmula (I) en la que Y representa alquilo C_{3-9} y R^1 y R^2 representan cada uno independientemente $-O-$ o $\text{CO}-\text{NH}$;

40 los compuestos de fórmula (I) en la que Y representa $-\text{alquil } C_{1-5}-NR^7-\text{CO}-\text{alquilo } C_{1-5}-$, $-\text{alquil } C_{1-2}-\text{NH}-\text{CO}-L^1-\text{NH}-$, $-\text{alquil } C_{1-2}-\text{CO}-\text{NH}-L^3-\text{CO}-$, $-\text{alquil } C_{1-2}-\text{NH}-\text{CO}-L^1-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{alquil } C_{1-2}-\text{NH}-\text{CO}-L^1-\text{NH}-\text{CO}-\text{alquilo } C_{1-3}-$, $-\text{alquil } C_{1-2}-\text{CO}-\text{NH}-L^3-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{alquil } C_{1-2}-\text{CO}-\text{NH}-L^3-\text{CO}-\text{NH}-\text{alquilo } C_{1-3}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-L^2-\text{CO}-$ o $-\text{NH}-\text{CO}-L^2-\text{NH}-$;

45 los compuestos de fórmula (I) en la que Y representa $-\text{alquil } C_{1-5}-NR^7-\text{CO}-\text{alquilo } C_{1-5}-$, $-\text{alquil } C_{1-2}-\text{CO}-\text{NH}-L^3-\text{CO}-$, $-\text{alquil } C_{1-2}-\text{CO}-\text{NH}-L^3-\text{CO}-\text{NH}-\text{alquilo } C_{1-3}-$, $-\text{alquilo } C_{1-3}-\text{CO}-\text{Het}^{28}-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{alquil } C_{1-6}-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{alquil } C_{1-2}-\text{CO}-\text{Het}^{10}-\text{CO}-$, $-\text{alquil } C_{1-3}-\text{NH}-\text{CO}-\text{Het}^{27}-\text{CO}-$ o $-\text{Het}^4-\text{alquil } C_{1-3}-\text{CO}-\text{NH}-\text{alquilo } C_{1-3}-$;

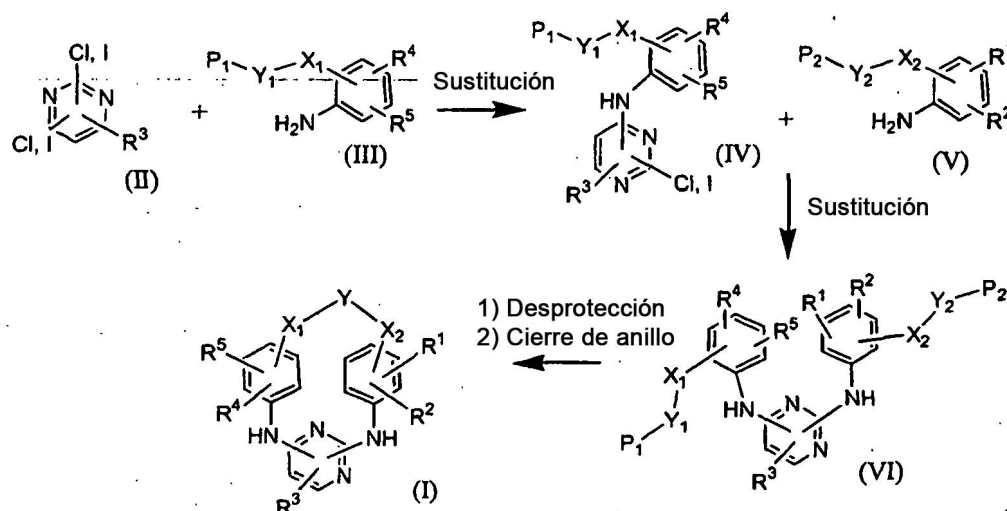
50 los compuestos de fórmula (I) en la que Y representa $-\text{alquil } C_{1-5}-NR^7-\text{CO}-\text{alquilo } C_{1-5}-$, $-\text{alquil } C_{1-2}-\text{NH}-\text{CO}-L^1-\text{NH}-$, $-\text{alquil } C_{1-2}-\text{CO}-\text{NH}-L^3-\text{CO}-$, $-\text{alquil } C_{1-2}-\text{NH}-\text{CO}-L^1-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{alquil } C_{1-2}-\text{NH}-\text{CO}-L^1-\text{NH}-\text{CO}-\text{alquilo } C_{1-3}-$, $-\text{alquil } C_{1-2}-\text{CO}-\text{NH}-L^3-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{alquil } C_{1-2}-\text{CO}-\text{NH}-L^3-\text{CO}-\text{NH}-\text{alquilo } C_{1-3}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-L^2-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-L^2-\text{NH}-$, $-\text{alquilo } C_{1-3}-\text{CO}-\text{Het}^{28}-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{alquil } C_{1-6}-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{alquil } C_{1-2}-\text{CO}-\text{Het}^{10}-\text{CO}-$, $-\text{alquil } C_{1-3}-\text{NH}-\text{CO}-\text{Het}^{27}-\text{CO}-$ o $-\text{Het}^4-\text{alquil } C_{1-3}-\text{CO}-\text{NH}-\text{alquilo } C_{1-3}-$;

55 En una realización adicional de la presente invención, el sustituyente X^2 está en posición 3', el sustituyente R^1 representa hidrógeno o halo y están en posición 4', el sustituyente R^2 representa halo y están en posición 5', el sustituyente X^1 está en posición 3', el sustituyente R^5 está en posición 4' y representa hidrógeno o alquilo $C_{1-4}-$ y el sustituyente R^4 en posición 5' de la estructura de fórmula (I). De forma alternativa, el sustituyente X^2 está en posición 2', el sustituyente R^1 representa hidrógeno o halo y está en posición 4', el sustituyente R^2 representa halo y está en posición 5', el sustituyente X^1 está en posición 3', el sustituyente R^5 está en posición 4' y representa hidrógeno o alquilo $C_{1-4}-$ y el sustituyente R^4 en posición 5' de la estructura de fórmula (I).

65 Los compuestos de esta invención se pueden preparar por cualquiera de varios métodos de síntesis convencionales usados por los expertos en la técnica de química orgánica e incluyen técnicas de química en fase de solución y en fase sólida. Estos métodos convencionales de síntesis se describen, por ejemplo, en las siguientes referencias; "Heterocyclic Compounds" - Vol. 24 (parte 4) páginas 261-304 Fused pirimidines, Wiley - Interscience; Chem. Pharm. Bull., Vol 41(2) 362-368 (1993); J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 130-137. Resumidamente, en una primera

etapa, se amina una 2,4 o 4,6-di-I o di-Cl-pirimidina (II) con una anilina apropiada de fórmula (III) para proporcionar la anilino pirimidina de fórmula general (IV). En una segunda etapa, esta anilino pirimidina se sustituye adicionalmente con otra anilina de fórmula general (V) que proporciona las bis(anilino)pirimidinas de fórmula (VI). La desprotección y cierre del anillo proporcionan los compuestos de la presente invención.

5



En el que Y_1 y Y_2 representan cada uno independientemente alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{3-7} o alquinilo C_{3-7} donde dichos alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{3-7} , alquinilo C_{3-7} están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de amino, mono- o di(alquil C_{1-4}) amino, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C_{1-4}) aminosulfonilo, (alquil C_{1-4}) sulfuro, (alquil C_{1-4}) sulfóxido, alquil C_{1-4} -sulfonilo y alquil C_{1-4} -oxicarbonilamino; o Y_1 y Y_2 representan cada uno independientemente Het' , $Het'-CO$, Het' -alquilo C_{1-5} , CR^8R^9-NH , $CR^8R^9-NH-CO$, $CR^{20}R^{21}-CO$, $CR^{20}R^{21}-CO-NH$, CO -alquilo C_{1-3} , $NH-CO$ -alquilo C_{1-3} , alquil $C_{1-3}-NR^{11}-CH_2$, $CH_2-CO-NH$ -alquilo C_{1-3} o alquil $C_{1-3}-NH$, donde R^8, R^9, R^{11}, R^{20} y R^{21} son como se define para los compuestos de fórmula (I) antes en el presente documento y donde Het' representa un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het' está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het'^{22} -carbonilo, alquilo C_{1-4} , hidroxilo-alquilo C_{1-4} o polihidroxilo-alquilo C_{1-4} , donde Het'^{22} es como se define para los compuestos de fórmula (I).

P_1 y P_2 representan cada uno independientemente grupos funcionales opcionalmente protegidos tales como, por ejemplo, una amina primaria o secundaria, hidroxilo, hidroxycarbonilo o halo (Cl, Br o I), que, tras la reacción producen junto con el sustituyente Y_1 respectivamente Y_2 al que están unidos, el radical Y divalente que se ha definido para los compuestos de fórmula (I) antes en el presente documento.

Los derivados de anilina de fórmula (III) o (V) son estructuras conocidas o se obtienen usando métodos de síntesis convencionales usados habitualmente por los expertos en la técnica de química orgánica, en particular partiendo de nitrobenzaldehídos o nitrofenoles adecuados. Véase, por ejemplo, los esquemas de síntesis generales 6-12 más adelante en el presente documento.

En el caso de química en fase sólida, los compuestos de la presente invención se preparan de forma general de acuerdo con el Esquema 1.

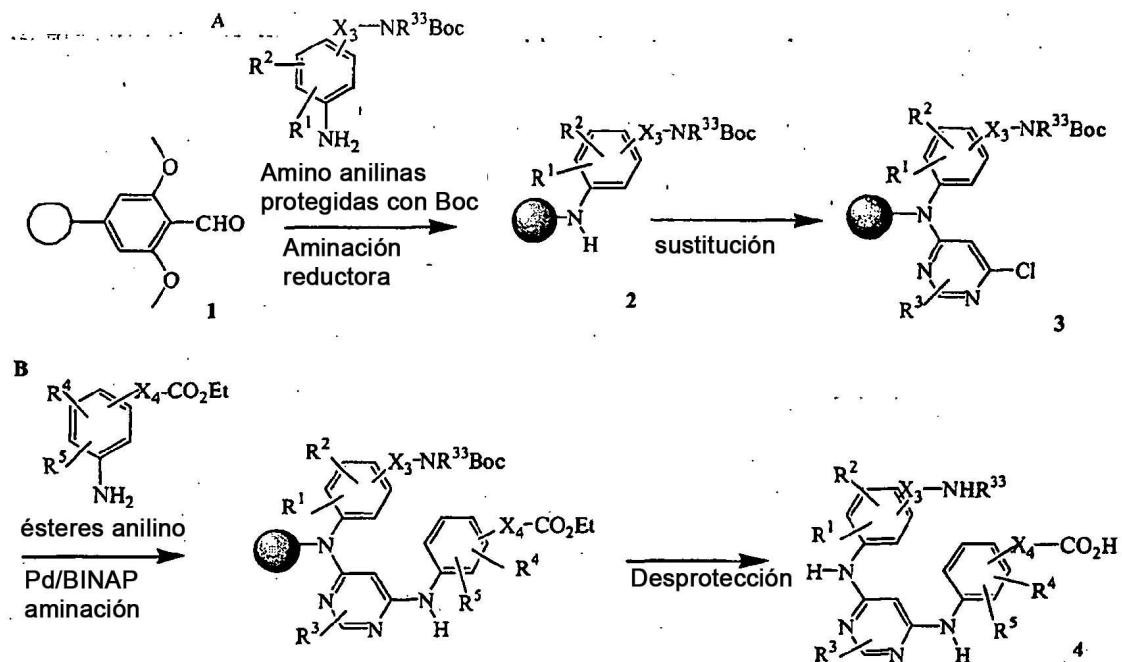
En una primera etapa, se amida un poliestireno funcionalizado con formilo tal como, por ejemplo, 2-(3,5-dimetoxi-4-formilfenoxi)etoximetil poliestireno (1) con una amino anilina protegida con Boc de fórmula (A) mediante aminación reductora usando condiciones conocidas en la técnica, tales como, por ejemplo, usando $NaBH_4$ y isopropóxido de titanio(IV) como agentes reductores en CH_2Cl_2/CH_3COOH al 1% o DMF/CH_3COOH al 1% como disolvente. Esta reacción se lleva a cabo de forma típica a temperatura ambiente durante una noche. La amina secundaria (2) así obtenida se acopla seguidamente con 2,4 o 4,6-di-I o di-Cl-pirimidina agitando los reaccionantes en un disolvente apropiado tal como propanol o 1-butanol a una elevada temperatura (a 60-90 °C) durante aproximadamente 40 horas en presencia de *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (DIPEA).

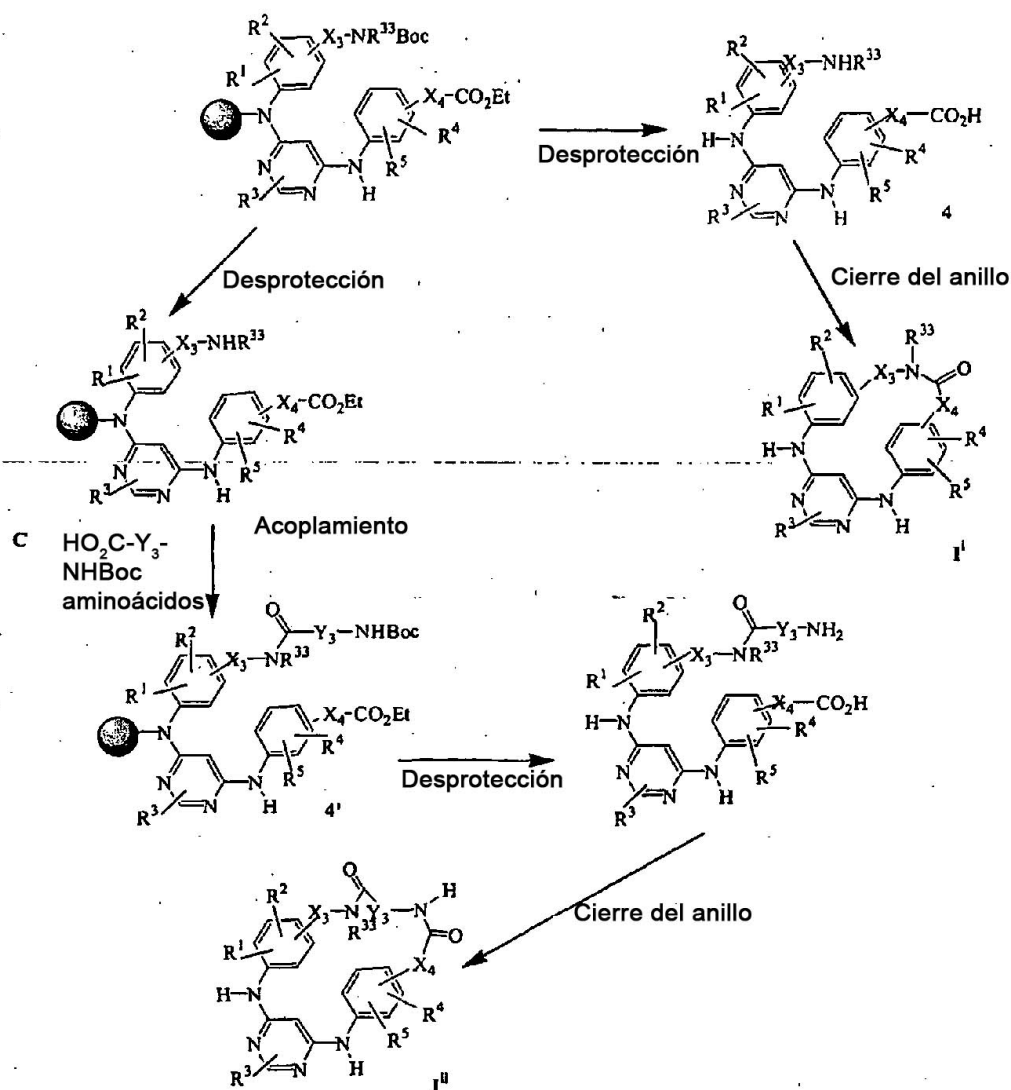
Para obtener la estructura de bis(anilino)pirimidina de la presente invención, la resina intermedia (3) se hace reaccionar adicionalmente con un éster de anilina (B) apropiado usando la reacción de aminación catalizada con Pd/BINAP, es decir, de forma típica se lleva a cabo en tolueno o dioxano como disolvente, usando $Pd_2(dba)_3$ o $Pd(OAc)_2$ como precatalizador en una relación de BINAP a Pd en el intervalo de 5,0 - 1,0, opcionalmente en presencia de una base débil tal como, por ejemplo, Cs_2CO_3 . Esta reacción se lleva a cabo bajo N_2 y se agita durante 10-20 h a una temperatura que varía de 65 a 110 °C.


La desprotección proporciona los intermediarios 4 o 4' que, después del cierre del anillo, proporcionan los compuestos de fórmula I' o se alargan adicionalmente con aminoácidos protegidos con Boc (DC) para proporcionar los compuestos de fórmula I''.

5

Esquema 1

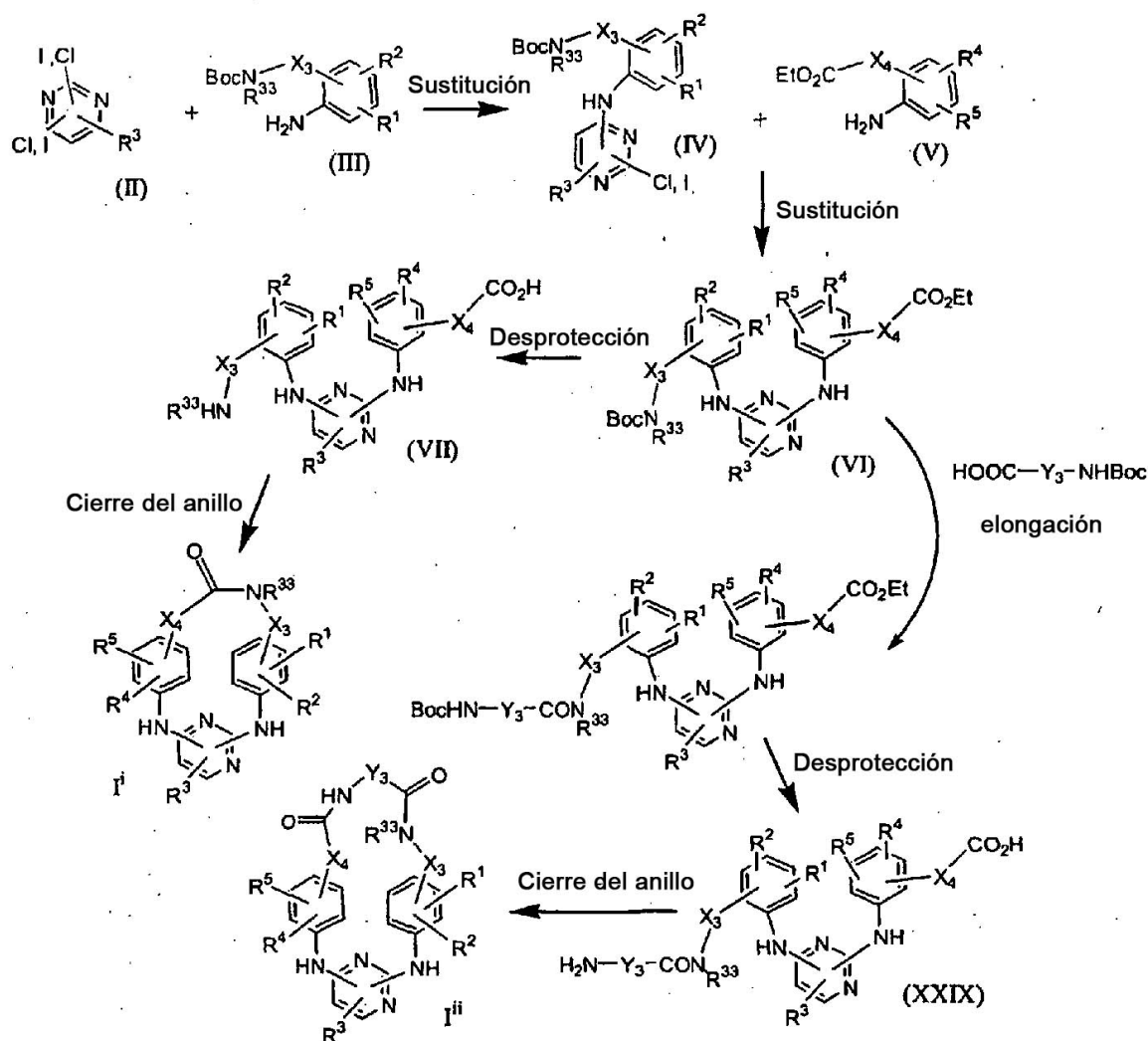




En el que X_3 y X_4 representan cada uno independientemente un enlace directo, alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{3-7} , alquínilo C_{3-7} , alquil C_{1-5} -O-alquilo C_{1-5} , alquil C_{1-5} -NR³⁰-alquilo C_{1-5} , alquil C_{1-2} -CO-Het¹⁰, Het²³, O-alquilo C_{1-2} o CR⁸R⁹; donde Het¹⁰, Het²³, R⁸ y R⁹ se definen como para los compuestos de fórmula (I). En el que Y_3 representa Het⁶-COHet⁷, alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -CO-NH-alquilo C_{1-6} o CR³¹R³² donde R³¹ y R³² representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, alquil C_{1-4} -oxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino, imidazolilo o guanidino; y donde Het⁶ y Het⁷ se definen como para los compuestos de fórmula (I). En el que R³⁰ representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , Het¹¹, Het¹²-alquilo C_{1-4} , fenil-alquilo C_{1-4} , fenilo o mono- o di(alquil C_{1-4})amino-alquil C_{1-4} -carbonilo, donde dicho R³⁰ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, mono- o di(alquil C_{1-4}), pirimidinilo o alquiloxi C_{1-4} . En el que R³³ representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , Het¹⁴ o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino, fenilo, Het¹⁵ o alquiloxi C_{1-2} y en el que  representa 2-(3,5-dimetoxi-4-formilfenoxi)etoximetil poliestireno (1).

En caso de química en fase de solución, los compuestos de la presente invención se preparan en general de acuerdo con el esquema de reacción 2.

Esquema 2

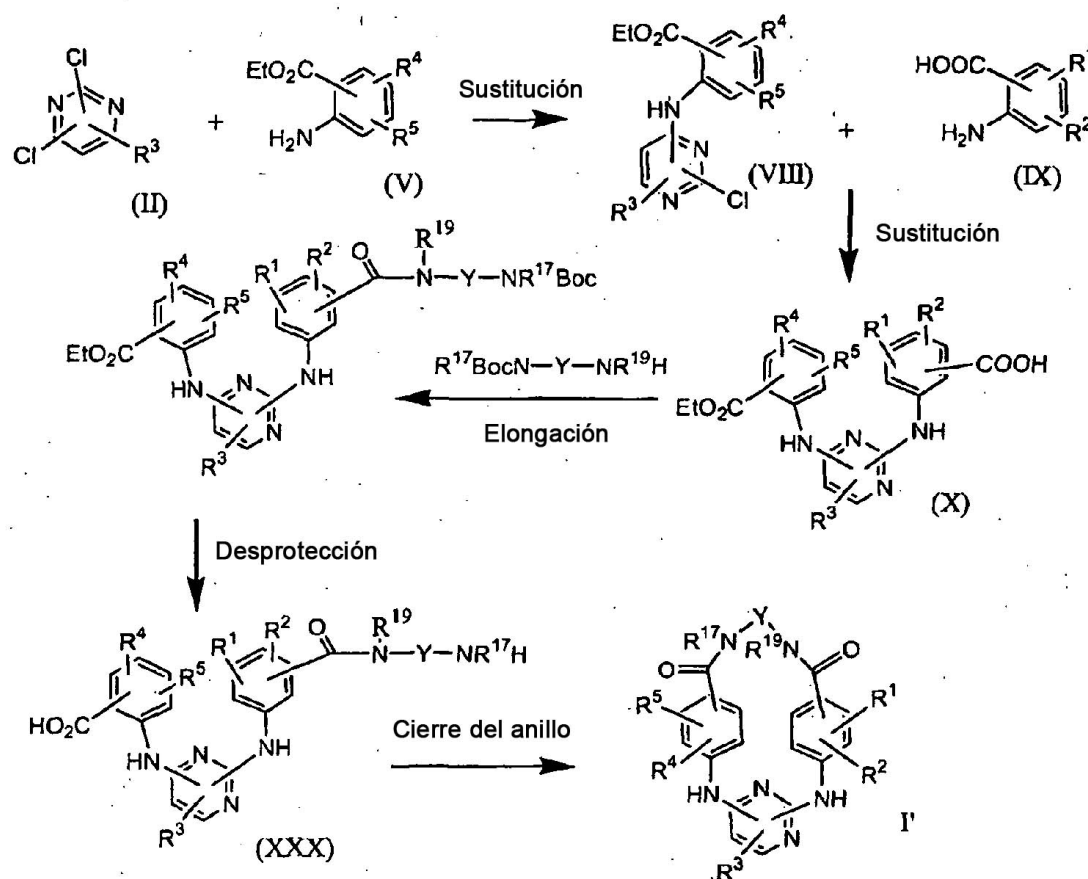


- En el que X_3 y X_4 representan cada uno independientemente un enlace directo, alquilo C_{1-7} , alqueniilo C_{3-7} , alquiniilo C_{3-7} , alquilo C_{1-5} -O-alquilo C_{1-5} , alquilo C_{1-5} -NR³⁰-alquilo C_{1-5} , alquilo C_{1-2} -CO-Het¹⁰, Het²³, O-alquilo C_{1-2} o CR⁸R⁹; donde Het¹⁰, Het²³, R⁸ y R⁹ se definen como para los compuestos de fórmula (I). En el que Y_3 representa Het⁶-COHet⁷, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -CO-NH-alquilo C_{1-6} o CR³¹R³² donde R³¹ y R³² representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, alquilo C_{1-4} -oxifenilo, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, amino, mono- o di(alquilo C_{1-4})amino, imidazolilo o guanidino; y donde Het⁶ y Het⁷ se definen como para los compuestos de fórmula (I). En el que R³⁰ representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , Het¹¹, Het¹²-alquilo C_{1-4} , fenil-alquilo C_{1-4} , fenilo o mono- o di(alquilo C_{1-4})amino-alquilo C_{1-4} -carbonilo, donde dicho R³⁰ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, mono- o di(alquilo C_{1-4}), pirimidinilo o alquilo C_{1-4} . En el que R³³ representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , Het¹⁴ o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, mono- o di(alquilo C_{1-4})amino, fenilo, Het¹⁵ o alquilo C_{1-2} .
- En una primera reacción de sustitución se acopla una anilina (III) con amino protegido con 2,4 o 4,6-di-I o di-Cl-pirimidina (II) agitando, por ejemplo, agitando los reaccionantes en un disolvente apropiado tal como propanol o 1-butanol a una temperatura elevada (a 60-90 °C) durante aproximadamente 40 horas en presencia de *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (DIPEA), proporcionando las anilino-pirimidinas de fórmula general IV. En una segunda reacción de sustitución en condiciones comparables, dicho intermedio (IV) se acopla con el éster de anilina de fórmula general (V) proporcionando la bis(anilino)pirimidina de fórmula (VI). La desprotección proporciona los intermedios de fórmula VII que, después del cierre del anillo, proporciona los compuestos de fórmula I'. La posterior elongación de la amina en VII con aminoácidos protegidos con Boc en condiciones conocidas en la técnica, véase por ejemplo, la síntesis del intermedio 36 en el Ejemplo A10c, proporciona, después de desprotección y cierre del anillo, los compuestos de fórmula I'. El cierre del anillo se lleva a cabo de forma típica en presencia de un reaccionante de acoplamiento como por ejemplo 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N,N*-carbonyldiimidazol (CDI), POCl₃, TiCl₄, cloruro fluoruro de azufre (SO₂ClF) o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) en presencia o no de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt).

Como se ejemplifica además en la parte experimental de la descripción, un grupo particular de compuestos son los compuestos de fórmula (I) en la que $-X^1-$ y $-X^2-$ representan $-C(=O)-NR^{17}-$ y $-C(=O)-NR^{19}-$ respectivamente, a los que se hace referencia en el presente documento a partir de ahora como compuestos de fórmula (I') que se preparan por lo general usando el siguiente esquema de síntesis (Esquema 3).

Como para el esquema de síntesis general (Esquema 2) de antes, en una primera reacción de sustitución se acopla un éster de anilina (V) con la 2,4 o 4,6-di-I o di-Cl-pirimidina agitando por ejemplo, los reaccionantes en un disolvente apropiado tal como propanol o 1-butanol a una temperatura elevada (a 60-90 °C) durante aproximadamente 40 horas en presencia de N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (DIPEA), proporcionando las anilino-pirimidinas de fórmula general VIII. En una segunda reacción de sustitución, se acopla un ácido aminobenzoico (IX) con la anilino-pirimidina de fórmula VIII bajo condiciones conocidas en la técnica, tales como, por ejemplo, usando ácido clorhídrico (6N) en isopropanol como disolvente y agitando durante 1 - 3 h a una temperatura elevada que varía de 110-170 °C, para proporcionar las bis(anilino)pirimidinas intermedias de fórmula X. Para obtener el enlazador diamida en los compuestos finales, dicha bis(anilino)pirimidina se alarga seguidamente por amidación con una diamina protegida con Boc apropiada usando reaccionantes de acoplamiento convencionales tales como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N-carbonildiimidazol (CDI), POCl₃, TiCl₄, cloruro fluoruro de azufre (SO₂ClF) o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) en presencia o no de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). La desprotección y cierre del anillo por macrolactamización (véase antes) proporciona compuestos de acuerdo con la invención.

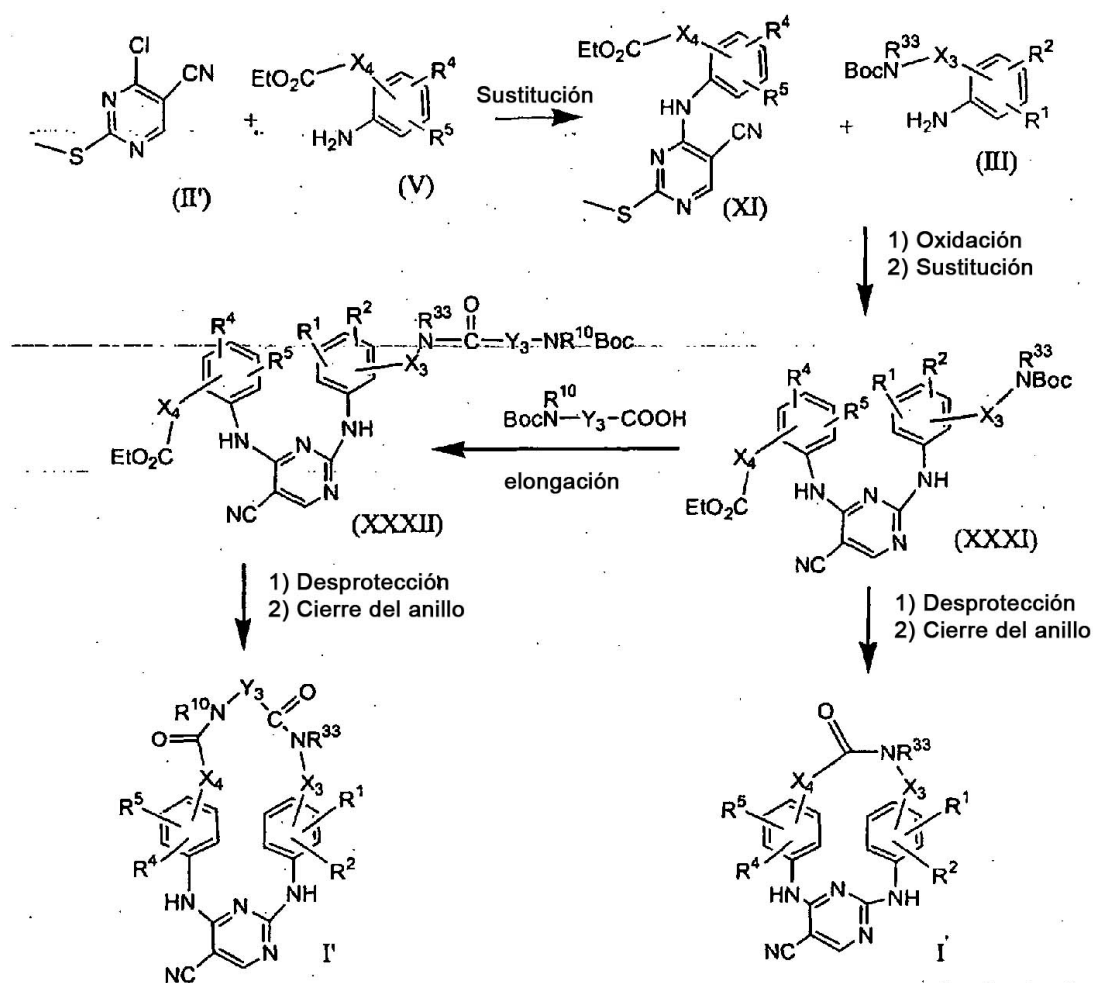
Esquema 3



En el que Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹⁷ y R¹⁹ son como se definen para los compuestos de fórmula (I)

Como ruta de síntesis alternativa para los compuestos de la presente invención, en particular para los derivados de 2,4-bis(anilina)-5-ciano-pirimidina de fórmula I', *supra*, comprende el uso de 4-cloro-2-(metilitio)pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 2,4-dicloro-pirimidin-5-carbonitrilo como bloque de construcción (Esquema 4). Este bloque de construcción permite la introducción selectiva de una anilina en la posición 4. La segunda anilina se puede introducir seguidamente, después de la oxidación del átomo de azufre. Debido a la conocida sensibilidad de la función nitrilo hacia la hidrólisis, se prefiere un éster tBu, que se puede desproteger en condiciones anhidras.

Esquema 4



En el que X₃, X₄ e Y₃ son como se definen para los esquemas 1 y 2 antes en el presente documento y en el que R¹, R², R⁴, R⁵ y R¹⁰ son como se definen para los compuestos de fórmula (I)

En cuanto al esquema general de síntesis (Esquema 2) del presente documento, en una primera reacción de sustitución se acopla un éster de anilina (V) con el 4-cloro-2-metilsulfuro-pirimidin-5-carbonitrilo (II') agitando, por ejemplo, los reaccionantes en un disolvente apropiado tal como propanol o 1-butanol a una temperatura elevada (a 60-90 °C) durante aproximadamente 40 horas en presencia de *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (DIPEA), proporcionando las anilino-pirimidinas de fórmula general XI. La segunda amino anilina (III) protegida con Boc se introduce en la posición 2 después de oxidar el átomo de azufre de XI. Esta oxidación se lleva a cabo de forma típica con ácido *m*-clorobenzoico en CH₂Cl₂ (DCM) o CH₂Cl-CH₂Cl (DCE) bajo condiciones conocidas en la técnica como se ejemplifica en los ejemplos de síntesis más adelante en el presente documento. La desprotección y cierre del anillo por macrolactamización (véase antes) proporciona los compuestos de acuerdo con la invención.

Para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) en la que Y representa Het⁵-CO-alquilo C₁₋₂ o Het⁶-CO-Het⁷ a los que se hace referencia en el presente documento a continuación como los compuestos de fórmula I', se aplica de forma general el siguiente esquema de síntesis (Esquema 5). Tal como se usa en el presente documento,



representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinoilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄. X₅ y X₄ representan un enlace directo, -O-, -O-alquilo C₁₋₆-, alquilo C₁₋₂-, Het⁷-alquilo C₁₋₂-, alquil C₁₋₄-NR¹⁶-alquilo C₁₋₂ o alquil C₁₋₂-Het⁷-alquilo C₁₋₂; Y₄ representa alquilo C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-CO-NH-alquilo C₁₋₄ o CR⁸R⁹, donde Het⁷, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, R⁹ y R¹⁶ se definen como para los compuestos de fórmula (I)

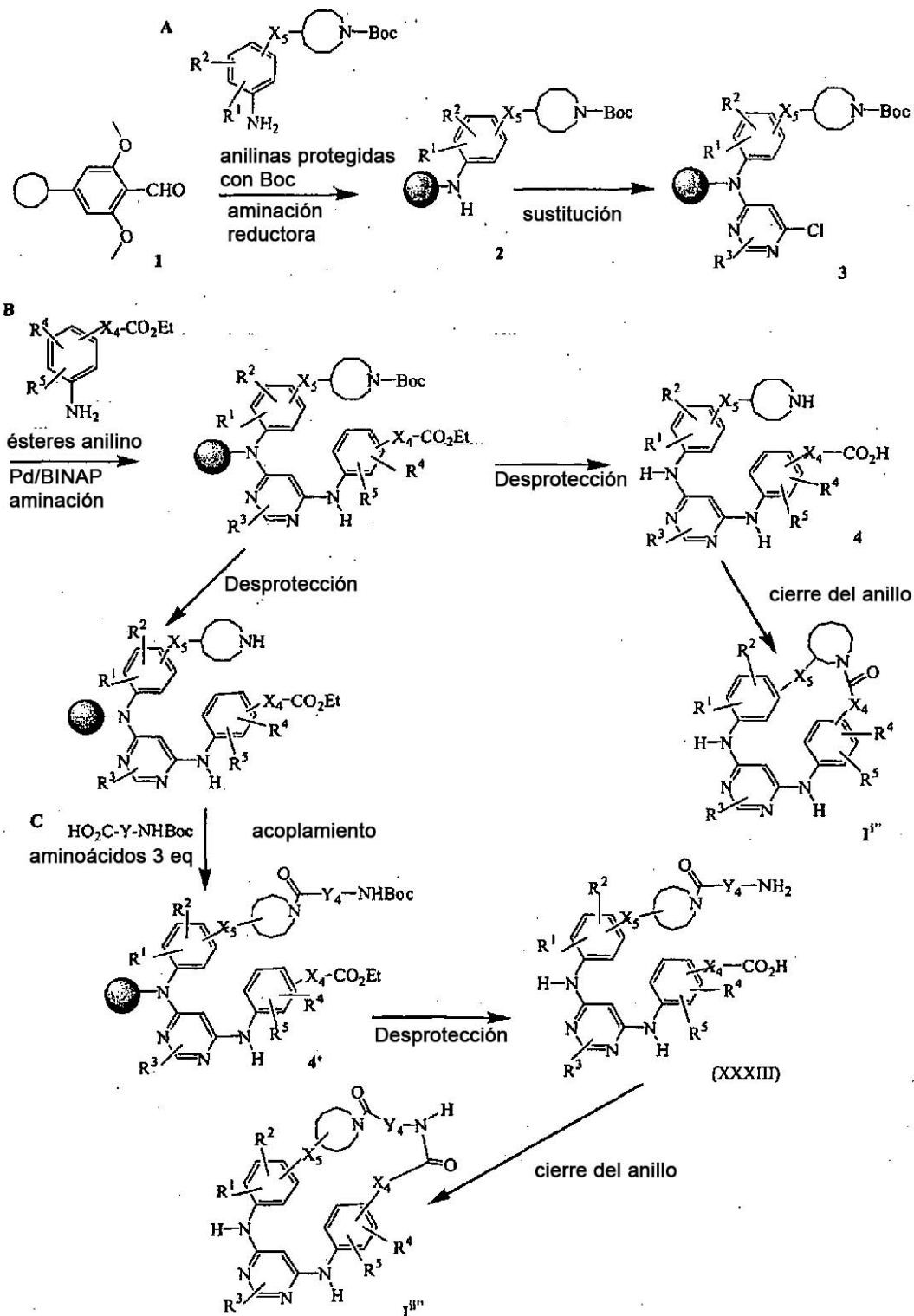
y en el que representa 2-(3,5-dimetoxi-4-formilfenoxi)etoximetil poliestireno (1).

Este esquema de reacción solo difiere del Esquema 1 de reacción en fase sólida general en que, en la primera

etapa, el poliestireno funcionalizado con formilo tal como, por ejemplo 2-(3,5-dimetoxi-4-formilfenoxi)etoximetil poliestireno (1), se amina con una anilina protegida con Boc de fórmula (A) por aminación reductora. Como para el Esquema 1, la etapa siguiente consiste en un primer acoplamiento con la 2,4 o 4,6-di-I o di-Cl-pirimidina apropiada seguido de una sustitución con el éster de anilina (B) apropiado para proporcionar el armazón bis(anilina)pirimidina de la presente invención. La desprotección y elongación opcional proporciona, después del cierre del anillo, los compuestos de fórmula (I^{III}) y (I^{III'}), respectivamente.

5

Esquema 5

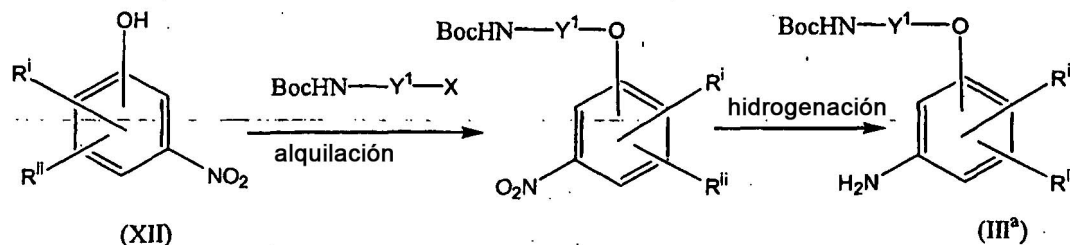


10

Para los compuestos en los que X^1 o X^2 representan -O-, las amino anilinas (III^a) protegidas con Boc adecuadas se

preparan en general por alquilación a partir de nitrofenoles (XII) conocidos, con un haluro de aminoalquilo protegido con Boc, seguido por hidrogenólisis del grupo nitro usando procedimientos conocidos de la técnica (Esquema 6).

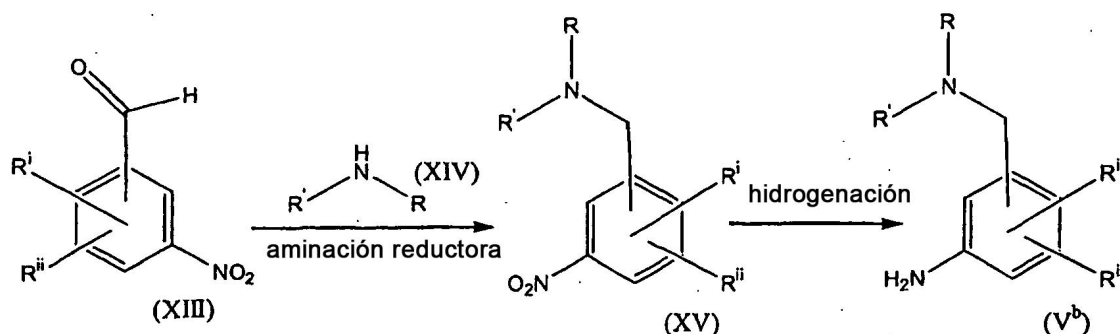
Esquema 6



como se usa en el Esquema 6, Rⁱ representa R¹ o R⁵ como se definen para los compuestos de fórmula (I) antes en el presente documento y Rⁱⁱ representa R² o R⁴ como se definen para los compuestos de fórmula (I) antes en el presente documento.

Para los compuestos en los que X¹ o X² representan NR¹²-alquilo C₁₋₂-, los ésteres de anilina adecuados de fórmula (V^b) se preparan en general a partir de los nitro-benzaldehídos (XIII) conocidos y una amina (XIV) por aminación reductora en condiciones convencionales (Esquema 7), por ejemplo, usando NaBH₄ e isopropóxido de titanio(iv) como agentes reductores en etanol como disolvente, proporcionando en una primera etapa las nitro-bencilaminas de fórmula (XV). La posterior hidrogenólisis del grupo nitro proporciona los intermedios de la presente invención.

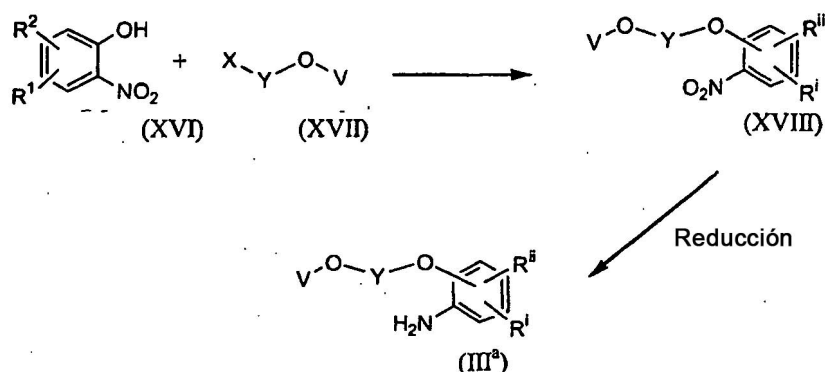
Esquema 7



como se usa en el Esquema 7, Rⁱ representa R¹ o R⁵ como se definen para los compuestos de fórmula (I) antes en el presente documento y Rⁱⁱ representa R² o R⁴ como se definen para los compuestos de fórmula (I) antes en el presente documento.

De forma alternativa para los compuestos (I) en los que X¹ o X² representa -O-, las anilinas sustituidas adecuadas de fórmula (IIIª) se preparan en general a partir de nitrofenoles (XVI) disponibles de forma comercial y los alcoholes halogenados α,ω-protegidos (XVII) en condiciones alcalinas en un disolvente inerte de reacción, por ejemplo, usando dimetilacetamida (DMA) en presencia de K₂CO₃. El derivado de nitrofenilo (XVIII) resultante se reduce seguidamente de acuerdo con protocolos convencionales, por ejemplo, usando hierro/ácido acético, para proporcionar las anilinas sustituidas de fórmula (IIIª) (Esquema 8).

Esquema 8



X representa un halógeno tal como, por ejemplo, Cl, Br e I

5 V representa un grupo protector tal como, por ejemplo, metilcarbonilo

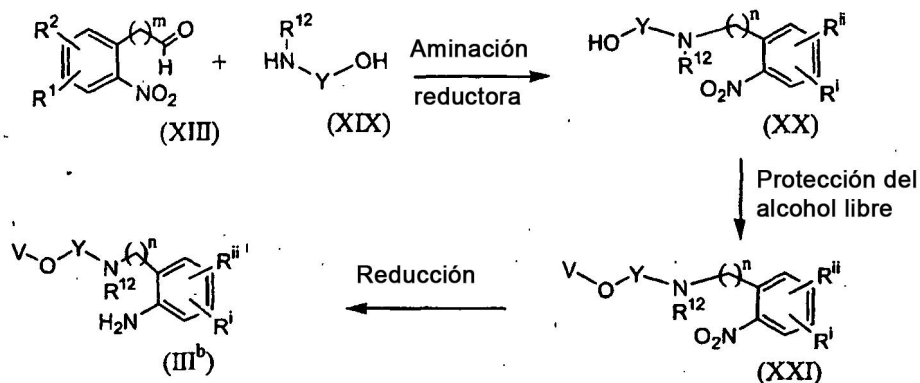
Rⁱ representa R¹ o R⁵ como se definen para los compuestos de fórmula (I) antes en el presente documento, y Rⁱⁱ representa R² o R⁴ como se definen para los compuestos de fórmula (I) antes en el presente documento.

10 Para los compuestos de fórmula (I) en la que X¹ o X² representa NR¹⁶-alquilo C₁₋₂- o -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂- respectivamente, las anilinas sustituidas adecuadas de fórmula (III^b) se preparan por lo general a partir de los 2-nitro-benzaldehídos (XIII) disponibles de forma comercial y los alcoholes sustituidos con amina (XIX) por aminación reductora en condiciones convencionales, por ejemplo, usando NaBH₄ e isopropóxido de titanio(iv) como agentes reductores en etanol como disolvente, proporcionando en una primera etapa las nitrobenzilaminas de fórmula (XX).

15 A continuación, se protege el alcohol libre primario usando procedimientos conocidos de la técnica, por ejemplo, usando una reacción de esterificación con anhídrido acético en presencia de piridina. El intermedio de fórmula (XXI) así obtenido se reduce seguidamente de acuerdo con condiciones convencionales, por ejemplo, usando hierro/ácido acético para proporcionar las anilinas sustituidas de fórmula (III^b) (Esquema 9).

20

Esquema 9



25 V representa un grupo protector tal como, por ejemplo, metilcarbonilo

m = 0 o 1 y n = 1 o 2

30 Rⁱ representa R¹ o R⁵ como se definen para los compuestos de fórmula (I) antes en el presente documento, y Rⁱⁱ representa R² o R⁴ como se definen para los compuestos de fórmula (I) antes en el presente documento.

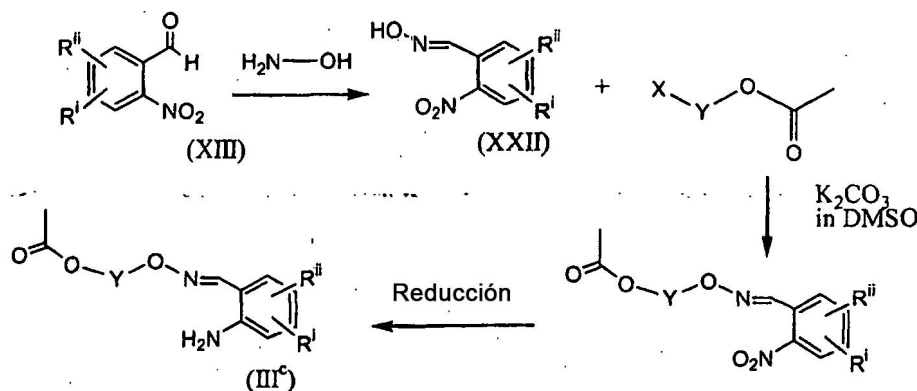
Para los compuestos de fórmula (I) en la que X¹ o X² representa -O-N=CH-, las anilinas sustituidas adecuadas de fórmula (III^c) se preparan de forma general de acuerdo con el esquema de reacción 10.

35 En una primera etapa los 2-nitro-benzaldehídos (XIII) conocidos se convierten en la oxima (XXII) correspondiente usando, por ejemplo, la reacción de condensación conocida en la técnica con hidroxilamina.

A continuación, se deja que dicha oxima de fórmula XXII reaccione con un acetato de alquilo halogenado en condiciones alcalinas, por ejemplo, usando K₂CO₃ en DMSO, seguido por reducción del grupo nitro, por ejemplo, con

hierro/ácido acético, para proporcionar la anilina sustituida adecuada de fórmula (III^c).

Esquema 10



X representa un halógeno tal como, por ejemplo, Cl, Br e I

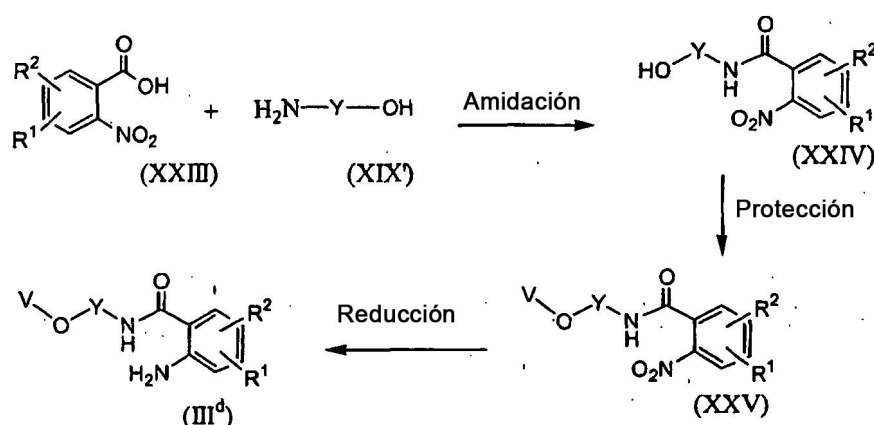
Rⁱ representa R¹ o R⁵ como se definen para los compuestos de fórmula (I) antes en el presente documento, y Rⁱⁱ representa R² o R⁴ como se definen para los compuestos de fórmula (I) antes en el presente documento.

Para los compuestos en los que X¹ representa -O-, X² representa un enlace directo e Y representa alquil C₁₋₆-NH-CO-, las anilinas sustituidas adecuadas de fórmula (III^d) se preparan de forma general de acuerdo con el esquema de reacción 11.

En una primera etapa los ácidos 2-nitro-benzoicos (XXIII) conocidos se aminan hasta los intermedios de fórmula (XXIV) bajo condiciones conocidas en la técnica, por ejemplo, usando una amina hidroxilada de fórmula (XIX') que se añade gota a gota a una mezcla de (XXIII) en CH₂Cl₂ en presencia de 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol.

A continuación, se protege el alcohol libre primario usando procedimientos conocidos de la técnica, por ejemplo, usando una reacción de esterificación con anhídrido acético en presencia de piridina. El intermedio de fórmula (XXV) así obtenido se reduce seguidamente de acuerdo con condiciones convencionales, por ejemplo, usando hierro/ácido acético para proporcionar las anilinas sustituidas de fórmula (III^d).

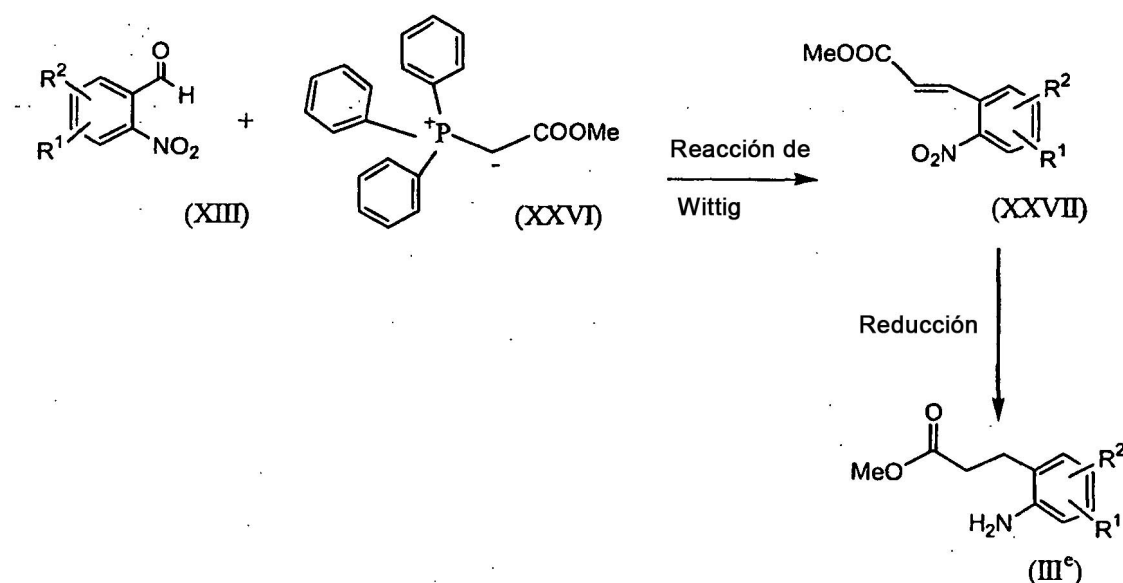
Esquema 11



V representa un grupo protector tal como, por ejemplo, metilcarbonilo

Para los compuestos en los que X² representa un enlace directo las anilinas sustituidas adecuadas de fórmula (III^e) se preparan de forma general de acuerdo con el esquema de reacción 12. En una primera etapa los 2-nitro-benzaldehídos (XIII) conocidos se alquenan hasta los intermedios de fórmula (XXVII) bajo condiciones conocidas en la técnica, por ejemplo, usando la reacción de Wittig con la sal fosfonio apropiada de fórmula (XXVI). Después de la esterificación del ácido carboxílico libre en condiciones convencionales, por ejemplo, usando etanol en condiciones ácidas, se reduce el intermedio de fórmula (XXVIII) para proporcionar las anilinas sustituidas deseadas de fórmula (III^e).

Esquema 12



5 Ejemplos más específicos para la síntesis de compuestos de fórmula (I) se proporcionan en los ejemplos, más adelante en el presente documento.

10 Cuando sea necesario o deseado, se pueden llevar a cabo una o más cualesquiera de la siguientes etapas adicionales en cualquier orden:

(i) retirar cualquier grupo(s) protector(es);

15 (ii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en otro compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;

(iii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en un *N*-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I), o una forma protegida del mismo;

20 (iv) convertir un *N*-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I), o una forma protegida del mismo en un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;

25 (v) convertir un *N*-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I), o una forma protegida del mismo en otro *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;

(vi) cuando el compuesto de fórmula (I) se obtenga como una mezcla de enantiómeros (R) y (S), resolver la mezcla para obtener el enantiómero deseado.

30 Compuestos de fórmula (I), *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos se pueden convertir en otros compuestos de acuerdo con la invención usando procedimientos conocidos en la técnica.

35 Se apreciará por los expertos en la técnica que en los métodos descritos antes los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden necesitar se bloqueados por grupos protectores.

40 Grupos funcionales que puede ser deseable proteger incluyen grupos hidroxilo, amino y ácido carboxílico. Grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos trialkilsililo (por ejemplo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo o trimetilsililo), bencilo y tetrahidropiranilo. Grupos protectores adecuados para amino incluyen *tert*-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo. Grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres alquilo C₁₋₆ o bencilo.

45 La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de una etapa de reacción. El uso de grupos protectores se describe con detalle en 'Protective Groups in Organic Synthesis' 2ª edición, T W Greene & P G M Wutz, Wiley Interscience (1991).

Además, los átomos de N en compuestos de fórmula (I) se pueden metilar por métodos conocidos en la técnica usando $\text{CH}_3\text{-I}$ en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo 2-propanona, tetrahidrofurano o dimetilformamida.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden convertir unos en otros por procedimientos conocidos en la técnica de transformación de grupos funcionales, ejemplos de los cuales se citan en el presente documento más adelante.

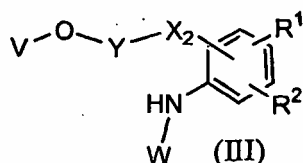
- 10 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden convertir en las formas correspondientes de *N*-óxido por procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo en general haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)oxaziridina o con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o de metales alcalino térreos, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxi ácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halo, por ejemplo, ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácido peroxoalcanoico, por ejemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo, hidroperóxido de *t*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

- 20 Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los intermedios en la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Las formas estereoquímicamente isómeras puras de dichos compuestos y dichos intermedios se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereoisómeros se pueden separar por métodos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución en contracorriente, cromatografía de líquidos y métodos similares. Los enantiómeros se pueden obtener a partir de mezclas racémicas convirtiendo primero dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoméricos; seguidamente separando físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoméricos, por ejemplo, por cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía de líquidos y métodos similares; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoméricos separados en los enantiómeros correspondientes. Las formas estereoquímicamente isómeras puras también se pueden obtener a partir de las formas estereoquímicamente isómeras puras de los intermedios y materiales de partida apropiados, con la condición de que las reacciones que se produzcan lo hagan de una forma estereoespecífica.

- 35 Una forma alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y los intermedios implica la cromatografía de líquidos, en particular, cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral.

- 40 Algunos de los intermedios y materiales de partida que se usan en los procedimientos de reacción citados antes en el presente documento son compuestos conocidos y pueden estar disponibles de forma comercial o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. Sin embargo, en la síntesis de los compuestos de fórmula (I), la presente invención divulga además:

a) los intermedios de fórmula (III)



- 45 las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en la que

- 50 V representa hidrógeno o un grupo protector seleccionados preferentemente del grupo que consiste en metilcarbonilo, *t*-butilo, metilo, etilo, bencilo o trialkilsililo;

- W representa hidrógeno o un grupo protector seleccionados preferentemente del grupo que consiste en *t*-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo;

- 55 Y representa -O-alkilo C_{1-5} - con el átomo de oxígeno unido al anillo fenilo, -alkil C_{1-5} -CO-NH-, -alkil C_{1-3} -CO-NH-, -alkil C_{1-5} -NR¹³-CO-alkil C_{1-3} -NH-, -CO-NH-CR¹⁴R¹⁵-CO-, o -Het⁶-CO-, Het⁶-NH-alkil C_{1-3} -CO- NH-;

- 60 X₂ representa un enlace directo, -O-alkilo C_{1-2} - con el átomo de oxígeno unido al anillo fenilo, CO, -CO-alkilo C_{1-2} -, NR¹⁸-, -NR¹⁸-alkilo C_{1-2} -, -CO-NR¹⁹-, -Het²⁴-, -Het²⁴-alkilo C_{1-2} -, -O-N=CH- o -alkilo C_{1-2} -;

R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi C₁₋₆-, alquilo C₁₋₆-, halo-fenil-carbonilamino-, Het²⁰, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, Het¹ o alquilo C₁₋₄-, o R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het¹⁸ o halo;

R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxycarbonilo-, alquil C₁₋₄-oxycarbonilo-, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, alquilo C₁₋₄-, alquinilo C₂₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)sulfuro, (alquil C₁₋₄)sulfóxido, (alquil C₁₋₄)sulfuro o alcoxi C₁₋₆-;

cada R¹³ representa hidrógeno, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, fenilo o alquilo C₁₋₄-;

R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino;

R¹⁸ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-carbonilo-, Het¹⁶, Het¹⁷-alquilo C₁₋₄- o fenil-alquilo C₁₋₄-;

Het⁶ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het⁶ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄- o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

Het⁸ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het⁸ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄- o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁶ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁷ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

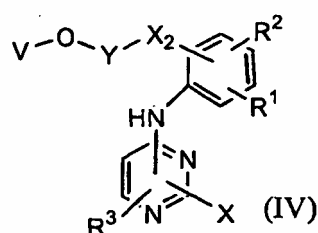
Het²⁰ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het²⁰ está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het²² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

Het²⁴ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²⁴ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het²⁵, Het²²-carbonilo, alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄- o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-; y

Het²⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-.

b) los intermedios de fórmula (IV)



las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en la que

5 V representa hidrógeno o un grupo protector seleccionados preferentemente del grupo que consiste en metilcarbonilo, t-butilo, metilo, etilo; bencilo o trialkilsililo;

Y representa -O-alquilo C₁₋₅- con el átomo de oxígeno unido al anillo fenilo, -alquil C₁₋₅-CO-NH-, -alquil C₁₋₃-CO-NH-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-CO-alquil C₁₋₃-NH-, -CO-NH-CR¹⁴R¹⁵-CO-, o Het⁸-NH-alquil C₁₋₃-CO-NH-;

10 X representa halo, en particular cloro o X representa alquil C₁₋₄-sulfuro o (alquil C₁₋₄)sulfóxido;

X₂ representa un enlace directo, -O-alquilo C₁₋₂- con el átomo de oxígeno unido al anillo fenilo, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹⁸-, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁹-, -Het²⁴-, -Het²⁴-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂-;

15 R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi C₁₋₆-, alquilo C₁₋₆-, halo-fenil-carbonilamino-, Het²⁰-, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, Het¹ o alquilo C₁₋₄-, o R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het¹⁸ o halo;

20 R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxycarbonilo-, alquil C₁₋₄-oxycarbonilo-, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, alquilo C₁₋₄-, alquilo C₂₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)sulfuro, (alquil C₁₋₄)sulfóxido, (alquil C₁₋₄)sulfuro o alcoxi C₁₋₆-;

25 R³ representa hidrógeno, ciano, nitro, alquil C₁₋₄- o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄- o fenilo;

cada R¹³ representa hidrógeno, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, fenilo o alquilo C₁₋₄-;

30 R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, imidazolo o guanidino;

35 R¹⁸ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-carbonilo-, Het¹⁶-, Het¹⁷-alquilo C₁₋₄- o fenil-alquilo C₁₋₄-;

40 Het⁶ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het⁶ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄-, hidroxil-alquilo C₁₋₄- o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

Het⁸ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het⁸ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄-, hidroxil-alquilo C₁₋₄- o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

45 Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁶ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

50 Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁷ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

55 Het²⁰ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het²⁰ está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

60 Het²² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

65 Het²⁴ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²⁴ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het²⁵-, Het²²-carbonilo, alquilo C₁₋₄-, hidroxil-alquilo C₁₋₄- o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-; y

Het²⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄.

5 En particular, los intermedios de fórmula (III) o (IV) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

i) V representa hidrógeno, metilo, t-butilo o etilo;

10 ii) Y representa -O-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-CO-NH-, -alquil C₁₋₃-CO-NH-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-CO-alquil C₁₋₃-NH-, -CO-NH-CR¹⁴R¹⁵-CO-, o Het⁸-NH-alquil C₁₋₃-CO-NH-;

iii) X² representa un enlace directo, -O-alquilo C₁₋₂-, NR¹⁸-, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -CO-NR¹⁹-, Het²⁴ o -Het²⁴-alquilo C₁₋₂-;

15 iv) X² representa CO-NR¹⁹- o -Het²⁴-alquilo C₁₋₂-;

v) R¹ representa hidrógeno, halo, alcoxi C₁₋₆-, Het²⁰ o R¹ representa alcoxi C₁₋₆ sustituido con halo, Het¹ o alquiloxi C₁₋₄-;

20 vi) R² representa hidrógeno, ciano, halo o hidroxilo, preferentemente halo, más en particular fluoro o cloro;

vii) R¹³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

25 viii) R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-;

ix) R¹⁸ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-carbonilo-, Het¹⁶, Het¹⁷-alquilo- o fenil-alquilo C₁₋₄; en particular hidrógeno;

30 x) Het⁶ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo;

xi) Het⁸ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo;

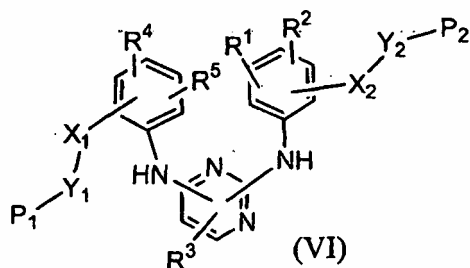
35 xii) Het²⁰ representa morfolinilo;

xiii) Het²² representa pirrolidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo;

40 xiv) Het²⁴ representa pirrolidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²⁴ está opcionalmente sustituido con hidroxilo o Het²²-carbonilo.

c) los intermedios de fórmula (VI)

45



las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en la que

50 P₁ y P₂ representan cada uno independientemente hidroxilo, halo, hidroxycarbonilo-, halocarbonilo-, amino o -NHR²⁹;

Y₁ y Y₂ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₇, alquenilo C₃₋₇ o alquinilo C₃₋₇ donde dichos alquilo C₁₋₇, alquenilo C₃₋₇, alquinilo C₃₋₇ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)sulfuro, (alquil C₁₋₄)sulfóxido, alquil C₁₋₄-sulfonilo y alquil C₁₋₄-oxycarbonilamino;

55

o Y₁ y Y₂ representan cada uno independientemente Het²⁷, Het²⁸-CO, Het²⁹-alquilo C₁₋₅, CR⁸R⁹-NH, CR²³R²⁴-NH-CO, CR²⁰R²¹-CO, CR²⁵R²⁶-CO-NH, CO-alquilo C₁₋₃, NH-CO-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-NR¹¹-CH₂, CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-NH;

5 X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹⁶, -NR¹⁶-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -CO-NR¹⁷-, -Het²³-, -Het²³-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂-;

10 X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹⁸, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -CO-NR¹⁹-, -Het²⁴-, -Het²⁴-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂-;

R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi C₁₋₆-, alquilo C₁₋₆-, halo-fenil-carbonilamino-, Het²⁰, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, Het¹ o alquiloxi C₁₋₄-, o R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het¹⁸ o halo;

15 R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxycarbonilo-, alquil C₁₋₄-oxycarbonilo-, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, alquilo C₁₋₄-, alquinilo C₂₋₆-, cicloalquiloxi C₃₋₆-, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)sulfuro, (alquil C₁₋₄)sulfóxido, (alquil C₁₋₄)sulfuro o alcoxi C₁₋₆-;

20 R³ representa hidrógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄-, o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquiloxi C₁₋₄-, amino-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, alquil C₁₋₄-sulfonilo- o fenilo;

25 R⁴ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxycarbonilo-, alquil C₁₋₄-oxycarbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, alquilo C₁₋₄-, alquinilo C₂₋₆-, cicloalquiloxi C₃₋₆-, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)sulfuro, (alquil C₁₋₄)sulfóxido, (alquil C₁₋₄)sulfuro o alcoxi C₁₋₆-;

30 R⁵ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi C₁₋₆-, alquilo C₁₋₆-, halo-fenil-carbonilamino-, Het²¹, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, Het² o alquiloxi C₁₋₄-, o R⁵ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het¹⁹ o halo;

35 R⁸, R⁹, R²³ y R²⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con ciano, fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo, alquiloxi C₁₋₄-, piridinilo, cicloalquilo C₃₋₆-, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino;

40 R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o representa mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- alquil C₁₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con hidroxilo, pirimidinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquiloxi C₁₋₄-;

R¹⁶ y R¹⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-carbonilo-, Het¹⁶, Het¹⁷-alquilo C₁₋₄- o fenil-alquilo C₁₋₄-;

45 R¹⁷ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, Het¹⁴, Het¹⁵- alquilo C₁₋₄- o fenil-alquilo C₁₋₄-;

50 R²⁰, R²¹, R²⁵ y R²⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con ciano, fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo, alquiloxi C₁₋₄-, piridinilo, cicloalquilo C₃₋₆-, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino;

R²⁹ representa fenilo, Het³⁰ o alquilo C₁₋₄ donde dicho R²⁹ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, fenilo, Het³¹ o alquiloxi C₁₋₄-;

55 Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

60 Het² representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het² está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

65 Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo

C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het¹⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁷ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het¹⁸ y Het¹⁹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het¹⁸ o Het¹⁹ están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxialquil-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het²⁰ y Het²¹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het²⁰ o Het²¹ están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxialquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het²² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxialquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het²³ o Het²⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het²⁵, Het²²-carbonilo-, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het²⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het²⁷ y Het²⁹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het²⁷ y Het²⁹ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het²²-carbonilo-, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het²⁸ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²⁸ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het³⁰ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxialquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-; y

Het³¹ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het³¹ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxialquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-.

En otra realización la presente invención divulga los intermedios de fórmula (VI) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

P₁ y P₂ representan cada uno independientemente hidroxi, halo, hidroxycarbonilo-, halocarbonilo-, amino o NHR²⁹;

Y₁ y Y₂ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₇, alquenilo C₃₋₇, Het²⁷, Het²⁸-CO, CR⁸R⁹-NH, CR²³R²⁴-NH-CO, CO-alquilo C₁₋₃, NH-CO-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-NR¹¹-CH₂, CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-NH; en particular Y₁ y Y₂ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₇, alquenilo C₃₋₇, Het²⁷, Het²⁸-CO, CR⁸R⁹-NH, CO-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-NR¹¹-CH₂ o CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃; en una realización más particular Y₁ y Y₂ representan cada uno independientemente Het²⁷, Het²⁸-CO, CR⁸R⁹-NH, CO-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-NR¹¹-CH₂ o CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃;

X¹ representa un enlace directo, O, O-alquilo C₁₋₂, CO-alquilo C₁₋₂, NR¹⁶-alquilo C₁₋₂ o CO-NR¹⁷;

X² representa un enlace directo, O, O-alquilo C₁₋₂, CO-alquilo C₁₋₂, NR¹⁸-alquilo C₁₋₂, CO-NR¹⁹, o Het²⁴-alquilo C₁₋₂;

R¹ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido con Het¹ o alquilo C₁₋₄;

R² representa hidrógeno de halo;

R³ representa hidrógeno, ciano o nitro; en particular hidrógeno o ciano;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido con Het² o alquilo C₁₋₄;

R⁸, R⁹, R²³ y R²⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₄)-amina o imidazoilo; en particular R⁸, R⁹, R²³ y R²⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ representan hidrógeno;

R²⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o Het³¹-alquilo C₁₋₄; en particular R²⁹ representa hidrógeno o Het³¹-alquilo C₁₋₄;

Het¹ representa morfolinilo;

Het² representa morfolinilo;

Het²⁷ representa pirrolidinilo o piperazinilo;

Het²⁸ representa pirrolidinilo o piperazinilo; o

Het³¹ representa morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het³¹ está opcionalmente sustituido con hidroxilo.

La presente invención también divulga los intermedios de fórmula (VII) en la que;

P₁ y P₂ representan cada uno independientemente hidroxilo, halo, hidroxycarbonilo-, halocarbonilo-, amino o NHR²⁹;

Y₁ y Y₂ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₇, alqueno C₃₋₇, Het²⁷, Het²⁸-CO, Het²⁹-alquilo C₁₋₅, L²-NH, L¹-NH-CO, L³-CO, L³-CO-NH, CO-alquilo C₁₋₆, NH-CO-alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃-NR¹¹-CH₂, o CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃; en particular Y₁ y Y₂ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₇, alqueno C₃₋₇, Het²⁷, Het²⁸-CO, L¹-NH, CO-alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃-NR¹¹-CH₂ o CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃; en una realización más particular Y₁ y Y₂ representan cada uno independientemente Het²⁷, Het²⁸-CO, L¹-NH, CO-alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃-NR¹¹-CH₂ o CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃;

X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂, CO, CO-alquilo C₁₋₂, NR¹⁶-alquilo C₁₋₂, CO-NR¹⁷, Het²³-alquilo C₁₋₂, o alquilo C₁₋₂;

X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂, CO, CO-alquilo C₁₋₂, NR¹⁸-alquilo C₁₋₂, CO-NR¹⁶, Het²⁴-alquilo C₁₋₂, o alquilo C₁₋₂;

R¹ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con Het¹ o alquilo C₁₋₄;

R² representa hidrógeno o halo;

R³ representa hidrógeno o ciano;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con Het² o alquilo C₁₋₄;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o Het¹⁷-alquilo C₁₋₄;

R^{16} y R^{18} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o Het^{17} -alquilo C_{1-4} ;

R^{17} y R^{19} representan cada uno independientemente hidrógeno;

5 L^1 representa alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con fenilo, metilsulfuro, mono- o di(alquil C_{1-4})amino, ciano, polihaloalquil C_{1-4} -fenilo, alquilo C_{1-4} -, piridinilo, imidazolilo o cicloalquilo C_{3-6} ; en particular L^1 representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con fenilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, amino, mono- o di(alquil C_{1-4})-amina o imidazoilo

10 L^2 representa alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con fenilo, metilsulfuro, mono- o di(alquil C_{1-4})amino, ciano, polihaloalquil C_{1-4} -fenilo, alquilo C_{1-4} -, piridinilo, imidazolilo o cicloalquilo C_{3-6} ;

L^3 representa alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con fenilo, metilsulfuro, mono- o di(alquil C_{1-4})amino, ciano, polihaloalquil C_{1-4} -fenilo, alquilo C_{1-4} -, piridinilo, imidazolilo, o cicloalquilo C_{3-6} ;

15 Het^1 representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het^1 representa morfolinilo o piperazinilo; más en particular Het^1 representa morfolinilo;

Het^2 representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het^2 representa morfolinilo o piperazinilo; más en particular Het^2 representa morfolinilo;

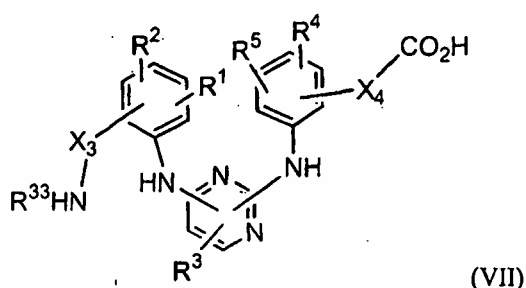
20 Het^{22} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

25 Het^{23} y Het^{24} representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, donde dichos Het^{23} y Het^{24} están opcionalmente sustituidos con Het^{22} -carbonilo;

30 Het^{27} y Het^{29} representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^{27} y Het^{29} están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het^{22} -carbonilo-, alquilo C_{1-4} , hidroxilo-alquilo C_{1-4} - o polihidroxilo-alquilo C_{1-4} -; en particular Het^{27} y Het^{29} se seleccionan cada uno independientemente de morfolinilo, piperazinilo o pirrolidinilo; más en particular Het^{27} y Het^{29} se seleccionan cada uno independientemente de piperazinilo o pirrolidinilo;

35 Het^{28} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{28} está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C_{1-4} , hidroxilo-alquilo C_{1-4} - o polihidroxilo-alquilo C_{1-4} -; en particular Het^{28} se selecciona de morfolinilo, piperazinilo o pirrolidinilo; más en particular Het^{27} y Het^{29} se selecciona de piperazinilo o pirrolidinilo.

40 d) el intermedio de fórmula (VII)



45 las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en la que

45 X_3 y X_4 representan cada uno independientemente alquilo C_{1-7} , alqueno C_{3-7} , alquino C_{3-7} , donde dichos alquilo C_{1-7} , alqueno C_{3-7} , alquino C_{3-7} están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C_{1-4})aminosulfonilo, (alquil C_{1-4})sulfuro, (alquil C_{1-4})sulfóxido, alquil C_{1-4} -sulfonilo y alquil C_{1-4} -oxicarbonilamino; o X_3 y X_4 representan cada uno independientemente alquil C_{1-5} -O-alquilo C_{1-5} , alquil C_{1-5} -NR³⁰-alquilo C_{1-5} , -alquil C_{1-2} -CO- Het^{10} , Het^{23} , O-alquilo C_{1-2} con el átomo de oxígeno unido al anillo fenilo o CR⁸R⁹;

55 R^1 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , halo-fenil-carbonilamino-, Het^{20} , alcoxi C_{1-6} sustituido con halo, Het^1 o alquilo C_{1-4} -, o R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het^{18} o halo;

R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxycarbonilo-, alquil C₁₋₄-oxycarbonilo-, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, alquilo C₁₋₄-, alquinilo C₂₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)sulfuro, (alquil C₁₋₄)sulfóxido, alcoxi C₁₋₆-;

5 R³ representa hidrógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄-, o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄-, amino-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, alquil C₁₋₄-sulfonilo- o fenilo;

10 R⁴ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxycarbonilo-, alquil C₁₋₄-oxycarbonilo-, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, alquilo C₁₋₄-, alquinilo C₂₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)sulfuro, (alquil C₁₋₄)sulfóxido, alcoxi C₁₋₆-;

15 R⁵ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi C₁₋₆-, alquilo C₁₋₆-, halo-fenil-carbonilamino-, Het²¹, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, Het² o alquilo C₁₋₄-, o R⁵ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het¹⁹ o halo;

20 R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, imidazolo, ciano, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo, alquilo C₁₋₄-, piridinilo, cicloalquilo C₃₋₆ o guanidino; en particular R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, imidazolo, o guanidino; incluso más particularmente R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, metilsulfuro o mono- o di(alquil C₁₋₄)amino;

25 R³⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, Het¹¹, Het¹²-alquilo C₁₋₄-, fenil-alquilo C₁₋₄-, fenilo o mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo donde dicho R³⁰ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, pirimidinilo o alquilo C₁₋₄-;

30 R³³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, Het¹⁴ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, fenilo, Het¹⁵ o alquilo C₁₋₂;

35 Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

40 Het² representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het² está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

45 Het¹⁰ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁰ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄- o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

50 Het¹¹ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹¹ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

55 Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

60 Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

65 Het¹⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄-;

Het¹⁸ y Het¹⁹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het¹⁸ o Het¹⁹ están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C₁₋₄-, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het²⁰ y Het²¹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het²⁰ o Het²¹ están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

5 Het²² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄;

10 Het²³ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²³ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het²⁵, Het²²-carbonilo, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄; y

15 Het²⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄;

20 con la condición de que dicho intermedio de fórmula (VII) es distinto de ácido 2-[[2-[(3-aminofenil)amino]-4-pirimidinil]amino]benzoico [604801-24-3].

En otra realización la presente invención divulga los intermedios de fórmula (VII) en la que son de aplicación una o más de las siguientes restricciones:

25 X₃ y X₄ representan cada uno independientemente un enlace directo, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₃₋₇, alquil C₁₋₅-NR³⁰-alquilo C₁₋₅, Het²³, CR⁸R⁹, u O-alquilo C₁₋₂ con el átomo de oxígeno unido al anillo fenilo;

R¹ representa hidrógeno, halo, alquiloxi C₁₋₆, o alquiloxi C₁₋₆ sustituido con Het¹ o alquiloxi C₁₋₄;

30 R² representa hidrógeno o halo;

R³ representa hidrógeno, ciano o nitro; en particular hidrógeno o ciano;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

35 R⁵ representa hidrógeno, halo, alquiloxi C₁₋₆, o alquiloxi C₁₋₆ sustituido con Het² o alquiloxi C₁₋₄;

R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, metilsulfuro, hidroxi, tiol, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, o imidazoilo;

40 R³⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Het¹²-alquilo C₁₋₄;

R³³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Het¹⁵-alquilo C₁₋₄;

45 Het¹ representa morfolinilo;

Het² representa morfolinilo;

50 Het¹² representa pirrolidinilo o piperazinilo donde dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄; en particular Het¹² representa pirrolidinilo o piperazinilo;

55 Het¹⁵ representa pirrolidinilo o piperazinilo donde dicho Het¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄; en particular Het¹⁵ representa pirrolidinilo o piperazinilo; o

60 Het²³ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, decahidroquinolinilo o piridinilo donde dicho Het²³ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi o alquilo C₁₋₄.

En otra realización de la presente invención, los intermedios de fórmula (VII) se caracterizan porque los dos residuos anilina están unido al anillo pirimidina en posiciones 2,4 o 4,6 respectivamente; el sustituyente X₃ y X₄ está en posición 3'; R¹ y R⁴ están en posición 4' y R² y R⁵ están en posición 5'.

65 Otro objeto de la presente invención proporciona el uso de los intermedios de fórmula (III), (IV), (VI), (VII), (XXIX), (XXX), (XXXI), (XXXII), (XXXIII) en la síntesis de un inhibidor de cinasa macrocíclico tal como para los compuestos

de fórmula (I).

Como se describe más adelante en el presente documento en la parte experimental, el efecto inhibidor del crecimiento y la actividad antitumoral de los compuestos de la presente invención se ha demostrado *in vitro*, en ensayos enzimáticos sobre receptores tirosina cinasa EGFR, ErbB2, ErbB4, FIT3, BLK o la familia de cinasas Sar, tal como por ejemplo Lyn, Yes cSRC. En un ensayo alternativo, se probó el efecto inhibidor del crecimiento en una serie de líneas celulares de carcinoma, en particular, en la línea celular de carcinoma de ovarios SKOV3 y la línea celular de carcinoma escamoso A431 usando ensayos de citotoxicidad conocidos tales como MTT.

Por consiguiente, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I) y sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras para su uso en terapia. Más particularmente, en el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por proliferación celular. A los compuestos de fórmula (I) y sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras se puede hacer referencia en el presente documento a continuación como los compuestos de acuerdo con la invención.

Trastornos para los cuales los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente útiles son aterosclerosis, restenosis, cáncer y complicaciones diabéticas, por ejemplo, retinopatía.

A la vista de la utilidad de los compuestos de acuerdo con la invención, se proporciona un método de tratamiento de un trastorno de proliferación celular tal como aterosclerosis, restenosis y cáncer, comprendiendo el método administrar a un animal que necesite dicho tratamiento, por ejemplo, un mamífero incluyendo seres humanos, que padece un trastorno de proliferación celular, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención.

Comprendiendo dicho método la administración tópica o sistémica de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención a animales, incluyendo seres humanos. Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidores de cinasa de la presente invención es la cantidad suficiente para inducir el efecto inhibidor de crecimiento y que esta cantidad varía, *inter alia*, dependiendo del tamaño, el tipo de neoplasia, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica, y el estado del paciente. En general, una cantidad de inhibidor de cinasa que se va a administrar como agente terapéutico para tratar un trastorno de proliferación celular tal como aterosclerosis, restenosis y cáncer, se determinará en cada caso por un médico encargado.

En general, una dosis adecuada es una que dé como resultado una concentración del inhibidor de cinasa en el sitio de tratamiento en el intervalo de 0,5 nM a 200 µM, y más normalmente 5 nM a 10 µM. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, se administrará a un paciente que necesita tratamiento probablemente de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, en particular de 10 mg/kg a 250 mg/kg de peso corporal. Como se ha indicado antes, las cantidades anteriores pueden variar caso a caso. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferentemente antes de su entrada. Como se describe en el presente documento más adelante, se preparan formulaciones farmacéuticas adecuadas por procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente asequibles.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de los trastornos o indicaciones de proliferación celular antes citados.

La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, al que también se hace referencia en el presente documento como principio activo, que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, naturalmente, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y estado del receptor, y el trastorno o enfermedad particular que se trate. Una dosis diaria adecuada variará de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, en particular, de 10 mg/kg a 250 mg/kg peso corporal. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en una pauta de entre una y cuatro tomas al día.

Aunque es posible que el principio activo se administre solo, se prefiere presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. El vehículo o diluyente deben ser "aceptables" en el sentido de que sean compatibles con el resto de ingredientes de la composición y no perjudiciales para los receptores de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, usando métodos tales como los descritos en Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª ed., Mack Publishing Company, 1990, véase en especial la Parte 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture (*Preparaciones farmacéuticas y su elaboración*)). Se combina una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o en forma de sal de adición, como principio activo, íntimamente mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones farmacéuticas están, de forma deseable, en forma de monodosis adecuada, preferentemente, para administración

sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica, tal como por inhalación, un pulverizador nasal, gotas oculares o mediante una crema, gel, champú o similar. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares, en el caso de preparaciones líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, agentes lubricantes, ligantes, disgregantes y similares, en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, comprimidos y cápsulas representan la forma monodosis oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión adecuados y similares. En las composiciones adecuadas para administración percutánea el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectable adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, no provocando dichos aditivos ningún efecto perjudicial sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser de ayuda para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversos modos, por ejemplo, como un parche transdérmico, como pipetas o como una pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas citadas antes en forma de monodosis para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. Forma de monodosis tal como se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de monodosis son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados y recubiertos), cápsulas, pastillas, sobres de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharitas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de las mismas.

Parte experimental

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

En lo sucesivo, en el presente documento, "BINAP" se define como [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenil-fosfina, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "DCM" se define como diclorometano, "DAD" se define como bis(1-metiletil) éster del ácido diazenodicarboxílico, "DIPE" se define como diisopropil éter, "DIPEA" (=DIEA, CAS 7087-68-5) se define como *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina, "DMSO" se define como dimetilsulfóxido, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "EDC" se define como *N*-(etilcarbonimidiloil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina, monocloruro, "EtOAc" se define como acetato de etilo, "EtOH" se define como etanol, "HBTU" se define como hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-benzotriazolío, 3-óxido, "MeOH" se define como metanol, "NMP" se define como 1-metil-2-pirrolidinona, "TFA" se define como ácido trifluoracético, "THF" se define como tetrahidrofurano, "TIS" se define como triisopropilsilano.

A. Preparación de los intermedios

EJEMPLO A1

Preparación del intermedio 1

2,4-bis[[3-(2-propenilo)fenil]amino]-5-pirimidincarbonitrilo,

Una mezcla de 3-(2-propenilo)-bencenamina (máx. 0,02 mol), 2,4-dicloro-5-pirimidinecarbonitrilo (0,009 mol) y DIPEA (0,03 mol) en acetonitrilo (200 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en Diglyme y se agitó durante 4 horas a 100 °C, seguidamente se agitó durante la noche a 100 °C. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH de 99/1 a 97/3). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente a presión reducida, proporcionando 1,2 g (33,4%) de intermedio 1.

EJEMPLO A2

a) Preparación del intermedio 2

éster 1,1-dimetiletilico del ácido 3-[[5-ciano-2-(metiltio)-4-pirimidinil]amino]-benzoico

Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)-5-pirimidincarbonitrilo (0,010 mol), éster 1,1-dimetiletilico del ácido 3-amino-benzoico (0,010 mol) y DIPEA (0,010 mol) en 2-propanol p.a. (50 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 1 hora, a

continuación se añadió una pequeña cantidad de hielo y se dejó enfriar la mezcla turbia obtenida. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 2,816 g (82%) de intermedio 2, punto de fusión 162-164 °C.

b) Preparación del intermedio 3

éster 1,1-dimetiletilílico del ácido 3-[[5-ciano-2-(metilsulfonyl)-4-pirimidinil]amino]-benzoico

Una mezcla de intermedio 2 (0,0082 mol) en DCM p.a. (80 ml) y MeOH p.a. (10 ml) se agitó a temperatura ambiente, a continuación se añadió ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (0,020 mol) en pequeñas porciones durante 30 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con una solución de NaHCO₃ (0,020 mol) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó de nuevo con agua, se secó, se separó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH 100/0 a 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo cristalizó en DIPE/acetonitrilo (10/1), a continuación el precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 1,742 g (56%) de intermedio 3.

c) Preparación del intermedio 4

éster 1,1-dimetiletilílico del ácido 3-[[5-ciano-2-[[3-[2-[[1,1-dimetiletoxi]carbonil]amino]etoxi]fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-benzoico

Una mezcla de intermedio 3 (0,001 mol) y éster 1,1-dimetiletilílico del ácido [2-(3-aminofenoxi)etil]-carbámico (0,001 mol) en DMSO p.a. secado en tamices moleculares (5 ml) se agitó durante 2 horas a 120 °C y luego se dejó enfriar la mezcla de reacción. La mezcla se vertió en agua y se agitó durante la noche. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,700 g de intermedio 4, que se combinó con otra fracción que se preparó del mismo modo y luego se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH 98/2). Las fracciones de producto deseado se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,700 g de intermedio 4.

d) Preparación del intermedio 5

sal de ácido trifluoracético del ácido 3-[[2-[[3-(2-aminoetoxi)fenil]amino]-5-ciano-4-pirimidinil]amino]-benzoico

Una mezcla de intermedio 4 (0,00128 mol) en DCM (15 ml) se agitó a temperatura ambiente y luego se añadió gota a gota una mezcla de TFA (0,5 ml) en DCM (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y se añadió más TFA (0,5 ml) en DCM (4,5 ml). La mezcla de reacción se agitó y se llevó a reflujo durante 20 horas y luego de nuevo se añadió más TFA (2 ml). La mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante 6 horas más y luego se dejó reposar durante el fin de semana. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se agitó en DIPE/acetonitrilo. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,534 g (82%) de intermedio 5, aislado como una sal de ácido trifluoracético.

EJEMPLO A3

a) Preparación del intermedio 6

éster 1,1-dimetiletilílico del ácido [4-(3-nitrofenoxi)butil]-carbámico

Una mezcla de éster 1,1-dimetiletilílico del ácido (4-hidroxibutil)-carbámico (0,063 mol), 3-nitrofenol (0,05 mol) y trifenilfosfina (0,05 mol) en THF (250 ml) se agitó a 0 °C, a continuación se añadió gota a gota a 0 °C bis(1-metiletil)diazenodicarboxilato (0,05 mol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna corta (eluyente: DCM). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. Este residuo (13 g) se cristalizó entonces en petróleo-bencina/DIPE y se recogió el producto deseado, proporcionando 16 g de intermedio 6, punto de fusión 90 °C.

b) Preparación del intermedio 7

éster 1,1-dimetiletilílico del ácido [4-(3-aminofenoxi)butil]-carbámico

Una mezcla de intermedio 6 (0,06 mol) en MeOH (250 ml) se sometió a hidrogenación a 50 °C con Pd/C (2 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (1 ml). Después de captar el H₂ (3 equiv.), el catalizador se filtró sobre dicalite y el filtrado se evaporó, proporcionando 14 g (100%) de intermedio 7.

c) Preparación del intermedio 8

éster 1,1-dimetiletilílico del ácido [4-[3-[(2-cloro-4-pirimidinil)amino]fenoxi]butil]-carbámico

Una mezcla de 2,4-dicloro-pirimidina (0,01 mol), intermedio 7 (0,011 mol) y DIPEA (0,015 mol) en EtOH (150 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 20 horas y luego se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se disolvió en agua y la solución se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. El residuo cristalizó en DIPE y se recogió el precipitado resultante, proporcionando 2,1 g (55,3%) de intermedio 8.

5

d) Preparación del intermedio 9

ácido 3-[[4-[[3-(4-aminobutoxi)fenil]amino]-2-pirimidinil]amino]fenoxi]-acético

- 10 Una mezcla de intermedio 8 ((0,0023 mol), (éster 1,1-dimetiletilico del ácido 3-aminofenoxi)-acético (0,0030 mol) y HCl/2-propanol (2 gotas) en 2-propanol/agua (4/1) (100 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante el fin de semana y luego se añadió HCl/2-propanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó y se llevó a reflujo durante 2 horas, a continuación se enfrió y neutralizó hasta pH 7 con una solución de HCl al 36%. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó (vacío). Los sólidos obtenidos (1,2 g) se disolvieron en solución al 10% de hidróxido sódico (100 ml) y luego se agitó la mezcla resultante y se llevó a reflujo durante 20 horas. Después de neutralizar la mezcla con una solución de HCl al 36%, el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó (vacío), proporcionando 1,2 g (100%) de intermedio 9.
- 15

EJEMPLO A4

20

a) Preparación del intermedio 10

éster 1,1-dimetiletilico del ácido [2-[[3-(nitrofenil)metil]amino]-2-oxoetil]-carbámico

- 25 Se añadió EDC (0,031 mol) a una mezcla de 3-nitro-bencenometanamina, monohidrócloruro (0,026 mol), *N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-glicina (0,031 mol) y trietilamina (0,065 mol) en DMF (c.s.) a temperatura ambiente y luego se hizo reaccionar la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de un tratamiento acuoso con una solución de ácido cítrico al 10%, con agua, con una solución acuosa de NaHCO₃ y con NaCl, se secó la fase orgánica y se evaporó el disolvente, proporcionando 3,66 g (46%) de intermedio 10.
- 30

b) Preparación del intermedio 11

éster 1,1-dimetiletilico del ácido [2-[[3-(aminofenil)metil]amino]-2-oxoetil]-carbámico

- 35 Una mezcla de intermedio 10 (0,012 mol) en MeOH (30 ml) y THF (20 ml) se sometió a hidrogenación con Pd/C 10% (1 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (1 ml). Después de captar el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó, proporcionando 3 g de intermedio 11.

c) Preparación del intermedio 12

40

éster 1,1-dimetiletilico del ácido 3-[[5-ciano-2-[[3-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]acetil]amino]metil]fenil] amino]-4-pirimidinil]amino]-benzoico

- 45 Una mezcla de intermedio 2 (0,0003 mol) y ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (0,00072 mol) en DCM (c.s.) se hizo reaccionar durante 2 horas, a continuación se añadió intermedio 11 (0,00036 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Finalmente, la mezcla se calentó hasta 60 °C y se recogió el producto deseado, proporcionando intermedio 12.

d) Preparación del intermedio 13

50

ácido 3-[[2-[[3-[(aminoacetil)amino]metil]fenil]amino]-5-ciano-4-pirimidinil]amino]-benzoico

Una mezcla de intermedio 12 (0,03 mol) en TFA al 50% en DCM (4 ml) se hizo reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 13.

55

EJEMPLO A5

a) Preparación del intermedio 14

60

éster 1,1-dimetiletilico del ácido [3-(2-metoxi-5-nitrofenoxi)propil]-carbámico

- Una mezcla de 2-metoxi-5-nitro-fenol, (0,0766 mol), éster 1,1-dimetiletilico del ácido (3-bromopropil)-carbámico (0,092 mol) y carbonato potásico (0,092 mol) en DMF (130 ml) se agitó a 60 °C durante 18 horas. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc/éter dietílico. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Los cristales brutos se recogieron en éter dietílico/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 24 g (96%) de intermedio 14.
- 65

b) Preparación del intermedio 15

éster 1,1-dimetiletilílico del ácido [3-(5-amino-2-metoxifenoxi)propil]-carbámico

Una mezcla de intermedio 14 (0,0735 mol) y níquel Raney (20 g) en MeOH (400 ml) se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una presión de 300 kPa, a continuación se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad, proporcionando 24,1 g (>100%) de intermedio 15.

EJEMPLO A6

a) Preparación del intermedio 16

éster 1,1-dimetiletilílico de 1-[(4-cloro-5-fluoro-2-nitrofenil)metil]-L-prolina

Una solución de éster 1,1-dimetiletilílico de L-prolina (0,010 mol) y 4-cloro-5-fluoro-2-nitrobenzaldehído (0,010 mol) en DCM (30 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió tetraquis (2-propanolato) de titanio (0,010 mol), a continuación la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se añadió NaBH(OAc)₃ (0,011 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se añadieron más tetraquis (2-propanolato) de titanio (0,001 mol) y NaBH(OAc)₃ (0,001 mol). Después de agitar durante otras 5 horas, se añadió agua y se filtró la mezcla. La fase orgánica se separó, se secó (K₂CO₃), y se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 16 (S) (usado como tal en la siguiente etapa de reacción).

b) Preparación del intermedio 17

éster 1,1-dimetiletilílico de 1-[(2-amino-4-cloro-5-fluorofenil)metil]-L-prolina

Una mezcla de intermedio 16 (0,009 mol) en EtOAc (150 ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C 5% (1 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (1 ml). Después de captar el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (tampón NH₄OAc), a continuación las fracciones de producto se recogieron y el componente orgánico del eluyente se evaporó. El precipitado obtenido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío, dando 1,1286 g (34%) de intermedio 17.

c) Preparación del intermedio 18

éster 1,1-dimetiletilílico de 1-[[4-cloro-2-[[5-ciano-2-(metiltio)-4-pirimidinil]amino]-5-fluorofenil]metil]-L-prolina

Se añadió DIPEA (0,00026 mol) a una solución de 4-cloro-2-(metiltio)-5-pirimidincarbonitrilo (0,00013 mol) e intermedio 17 (0,00014 mol) en 2-propanol (c.s.) y luego la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. El control por CLEM indicó progresión lenta y la reacción tuvo que llevarse hasta 80 °C durante 27 horas para llegar hasta la finalización. A continuación, el disolvente se evaporó, proporcionando intermedio 18 (usado como tal en la siguiente etapa de reacción). En otro experimento se aisló intermedio 18 con un rendimiento de 30% siguiendo HPLKC de fase inversa (tampón NH₄OAc), p.f. 116,7-118,2 °C.

d) Preparación del intermedio 19

éster 1,1-dimetiletilílico de 1-[[4-cloro-2-[[5-ciano-2-[[3-[3-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]propoxi]-4-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-fluorofenil]metil]-L-prolina

Una solución de ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (0,000173 mol) en 1,2-dicloroetano (c.s.) se secó con MgSO₄ anhidro y se filtró, dando Residuo I. Se añadió Residuo I a una solución de intermedio 18 (0,000157 mol) en 1,2-dicloroetano (c.s.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras la adición de más Residuo I la mezcla se agitó durante otras 30 min. Se añadió Intermedio 15 (0,000173 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 65 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y la fase orgánica se separó y se secó. Finalmente, el disolvente se evaporó proporcionando intermedio 19, que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción, (S).

e) Preparación del intermedio 20

sal de ácido trifluoracético de 1-[[2-[[2-[[3-(3-aminopropoxi)-4-metoxifenil]amino]-5-ciano-4-pirimidinil]amino]-4-cloro-5-fluorofenil]metil]-L-prolina

Una solución de intermedio 19 (0,000157 mol) en TFA/DCM (50/50) (5 ml) se hizo reaccionar durante 5 horas y luego se evaporó el disolvente a 30 °C, proporcionando intermedio 20 (S), aislado como una sal de ácido trifluoracético (usado como tal en la siguiente etapa de reacción).

EJEMPLO A7

a) Preparación del intermedio 21

acetato (éster) de 6-(4-cloro-2-nitrofenoxi)-1-hexanol

Una solución de 4-cloro-2-nitrofenol (0,10 mol) en *N,N*-dimetilacetamida (200 ml) se trató durante 15 minutos con carbonato potásico (17 g) a 90 °C, a continuación se añadió acetato de 6-bromo-1-hexanol (0,12 mol) a 60 °C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla se vertió en hielo-agua (500 ml) y se extrajo con tolueno (2 x 250 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron (MgSO_4), se separaron por filtración y se evaporó el disolvente, proporcionando 42,3 g (> 100%) de intermedio 21.

b) Preparación del intermedio 22

acetato (éster) de 6-(2-amino-4-clorofenoxi)-1-hexanol

Una mezcla de intermedio 21 (max. 0,11 mol) en THF (400 ml) se sometió a hidrogenación con Pt/C (5,0 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (3 ml). Después de captar el H_2 (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en DIPE (300 ml) y se trató con 2-propanol/(6N HCl). Después de agitar durante 1 hora, los sólidos blancos resultantes se recogieron y se secaron, proporcionando 30,0 g de intermedio 22.

c) Preparación del intermedio 23

acetato (éster) de 6-[4-cloro-2-[(6-cloro-4-pirimidinil)amino]fenoxi]-1-hexanol

Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (0,01 mol), intermedio 22 (0,012 mol) y DIPEA (0,025 mol) en EtOH (50 ml) se calentó durante 3 días en un baño de aceite a 80 °C, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna. Las fracciones de producto deseado se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 23.

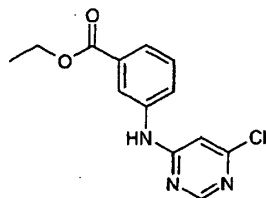
d) Preparación del intermedio 24

5-[[6-[[5-cloro-2-[(6-hidroxihexil)oxi]fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-2-metoxi-fenol

Una solución de intermedio 23 (0,0015 mol), 5-amino-2-metoxi-fenol (0,0015 mol) y HCl (catalizador cuantitativo) en butanol (50 ml) se agitó durante 48 horas a temperatura de reflujo y después de completarse, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se filtró sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 92/8), a continuación las fracciones de producto deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente hasta sequedad, proporcionando 0,300 g de intermedio 24.

EJEMPLO A8

a) Preparación del intermedio 25



Se añadió 3-aminobenzoato de etilo (0,080 mol) a 2,4-dicloropirimidina (0,066 mol) en isopropanol (80 ml), se añadió DIPEA (0,133 mol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó en el microondas durante 3 horas a 160 °C. La mezcla de reacción enfriada se vertió en un matraz a temperatura ambiente, se añadió isopropanol (100 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. El sólido cristalizado se filtró y se secó a 50 °C bajo vacío, proporcionando 11,3 g de intermedio 25, punto de fusión 152 °C.

b) Preparación del intermedio 26

éster etílico del ácido 3,3'-(4,6-pirimidinediildiimino)bis-benzoico, sal hidrocioruro

A una solución de intermedio 25 (0,0072 mol) en isopropanol (50 ml) se añadió ácido 3-aminobenzoico (0,0086 mol). Se añadió ácido clorhídrico en isopropanol (6N, 1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó en el

microondas durante 2,5 horas a 130 °C. La mezcla de reacción se concentró, cristalizó en acetonitrilo/isopropanol. El precipitado se separó por filtración y se secó a 50 °C bajo vacío, proporcionando 1,9 g de intermedio 26 aislado como una sal de ácido clorhídrico, punto de fusión 248-250 °C.

5 c) Preparación del intermedio 27

éster etílico del ácido 3-[[6-[[3-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]hexil]amino]carbonil]fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-benzoico

10 A una solución de intermedio 26 (1,32 mmol) en DCM (50 ml), se añadió *N*-Boc-1,6-hexanediamina (1,88 mmol). Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (1,88 mmol), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, hidrocloreto (1,88 mmol), trietilamina (0,805 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Se formó un precipitado en la mezcla de reacción. El sólido se filtró y se secó a 40 °C bajo vacío, proporcionando 430 mg de intermedio 27, punto de fusión 163 °C.

15 d) Preparación del intermedio 28

éster etílico del ácido 3-[[6-[[3-[[6-amino]hexil]amino]carbonil]fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-benzoico, sal del ácido trifluoracético

20 A una solución de intermedio 27 (0,69 mmol) en DCM (10 ml), se añadió una solución de TFA al 20% en DCM. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, se añadió tolueno, el disolvente se evaporó, se añadió etanol, el disolvente se evaporó. El producto se usó sin purificación posterior, proporcionando intermedio 28, aislado como una sal de ácido trifluoracético.

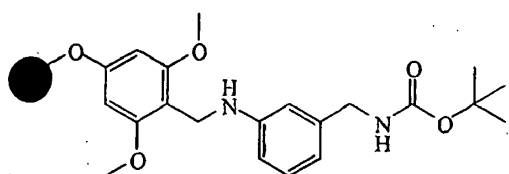
25 e) Preparación del intermedio 29

ácido 3-[[6-[[3-[[6-amino]hexil]amino]carbonil]fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-benzoico, cargado con litio

30 A una solución de intermedio 28 (0,69 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió 1 ml agua y LiOH (4,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6,5 horas a 40 °C. El disolvente se evaporó. El producto se usó sin purificación posterior, proporcionando intermedio 29, aislado cargado con litio.

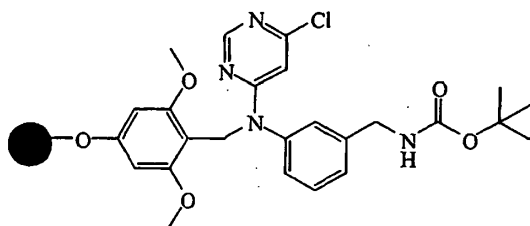
35 EJEMPLO A9

a) Preparación del intermedio 30



40 Una mezcla de resina comercial Novabiochem 01-64-0261 (2 g, carga: 0,94 mmol/g, 0,0018 mol) se lavó con DCM (50 ml), a continuación se añadió una solución de 3-terc-butoxicarbonilaminometilanilina (0,009 mol) en DCM/CH₃COOH 1% (25 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,009 mol), seguido por adición de DCM/CH₃COOH 1% (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó suavemente durante 48 horas a temperatura ambiente. Después de filtración, la resina se lavó 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, proporcionando intermedio 30, que se usó en la etapa de reacción siguiente.

b) Preparación del intermedio 31

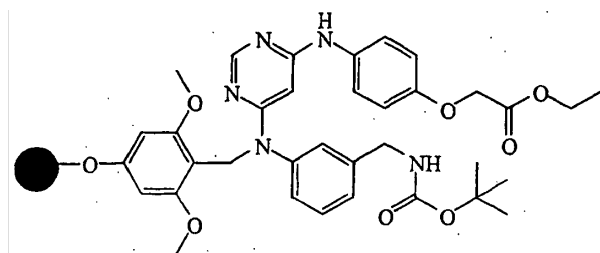


50 El Intermedio 30 se lavó con 1-butanol, al intermedio 30 se añadió 4,6-dicloropirimidina (0,018 mol) y DIPEA (0,018 mol) en 1-butanol (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 40 horas a 90 °C bajo N₂, a continuación la resina se separó por filtración y se lavó 3x con MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM.

DCM.

Se repitió este procedimiento: al intermedio 30 se añadió 4,6-dicloropirimidina [1193-21-1] (0,018 mol) y DIPEA (0,018 mol) en 1-butanol (50 ml). La mezcla de reacción se agitó suavemente durante 24 horas a 90 °C, bajo N₂, a continuación la resina se separó por filtración y se lavó 3x con MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, proporcionando intermedio 31, que se usó en la etapa de reacción siguiente.

c) Preparación del intermedio 32



El intermedio 31 se lavó con tolueno, al intermedio 31 se añadió una mezcla de (4-aminofenoxi)acetato de etilo (0,018 mol), Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,00036 mol), (+/-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,0018 mol) y carbonato de cesio (0,027 mol) en tolueno (50 ml). La reacción se llevó bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 110 °C, bajo N₂, a continuación la resina se separó por filtración en caliente y se lavó 3 veces con DMF caliente (a 70 °C), 3 veces con agua caliente (a 50 °C), 3 veces con DMF y 3 veces con agua, 3 veces con DMF y 3 veces con agua, 3 veces con DMF y 3 veces con DCM. Finalmente, se lavó 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM. El residuo se secó bajo vacío a 30 °C, proporcionando intermedio 32.

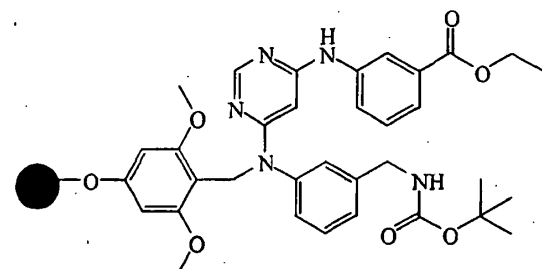
d) Preparación del intermedio 33

ácido [4-[[[6-[[3-(aminometil)fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]fenoxi]-acético

intermedio 32 se lavó con THF, al intermedio 32 (300 mg) se añadió hidróxido de litio (0,0049 mol) en THF (8 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 50 °C, a continuación la resina se separó por filtración y se lavó 3 veces con agua, 3 veces con MeOH, 3 veces con agua y 3 veces con DMF, 3 veces con agua y 3 veces con DMF, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM. El residuo se separó con TFA/TIS/DCM (25/2/73) durante 4 horas, a continuación la resina se separó por filtración y se agitó durante 1 hora con TFA/TIS/DCM (25/2/73). La resina se separó por filtración y se lavó 3 veces con DCM. Finalmente, los disolventes reunidos se soplaron en seco bajo nitrógeno a 50 °C, 3 veces DCM (5 ml) se añadió y se soplaron en seco bajo nitrógeno a 50 °C, proporcionando intermedio 33, aislado como una sal TFA.

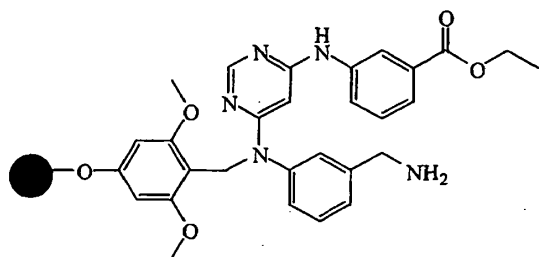
EJEMPLO A10

a) Preparación del intermedio 34



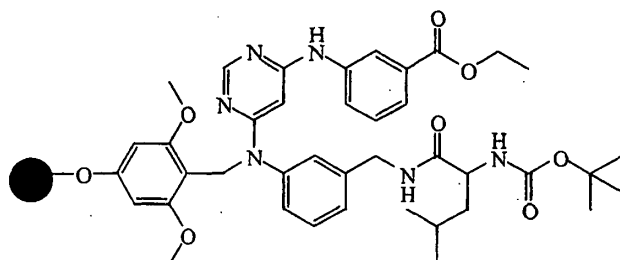
El intermedio 31 se lavó con tolueno, al intermedio 31 se añadió una mezcla de 3-aminobenzoato de etilo (0,018 mol), Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,00036 mol), (+/-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,0018 mol) y carbonato de cesio (0,027 mol) en tolueno (50 ml). La reacción se llevó bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 110 °C, bajo N₂, a continuación la resina se separó por filtración en caliente y se lavó 3 veces con DMF caliente (a 70 °C), 3 veces con agua caliente (a 50 °C), 3 veces con DMF y 3 veces con agua, 3 veces con DMF y 3 veces con agua, 3 veces con DMF y 3 veces con DCM. Finalmente, se lavó 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM. El residuo se secó bajo vacío a 30 °C, proporcionando intermedio 34.

b) Preparación del intermedio 35



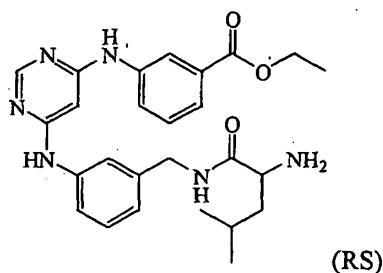
El intermedio 34 (400 mg) se lavó con DCM, al intermedio 34 se añadió 10 ml de una solución de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo / 2,6-lutidina (1M/1,5M) en DCM. La resina se agitó suavemente durante 3 horas a temperatura ambiente. La resina se filtró, se lavó con 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, proporcionando intermedio 35, que se usó en la etapa de reacción siguiente.

c) Preparación del intermedio 36



El intermedio 35 se lavó con DMF. Al intermedio 35 se añadió una mezcla de *N*-(terc-Butoxicarbonil)-L-leucina (0,00108 mol), hexafluorofosfato de fluoro-*N,N,N',N'*-tetrametilformamidinio (0,00108 mol) y DIPEA (0,0018 mol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó 48 horas a temperatura ambiente, a continuación la resina se separó por filtración y se lavó con 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, proporcionando (RS) intermedio 36, que se usó en la etapa de reacción siguiente.

d) Preparación del intermedio 37



El intermedio 36 se lavó con THF, al intermedio 36 se añadió hidróxido de litio (0,0049 mol) en THF (8 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 50 °C, a continuación la resina se separó por filtración y se lavó 3 veces con agua, 3 veces con MeOH, 3 veces con agua y 3 veces con DMF, 3 veces con agua y 3 veces con DMF, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM. La resina se separó con TFA/TIS/DCM (25/2/73) durante 4 horas, a continuación la resina se separó por filtración y se agitó durante 1 hora con TFA/TIS/DCM (25/2/73). La resina se separó por filtración y se lavó 3 veces con DCM. Finalmente, los disolventes reunidos se soplaron en seco bajo nitrógeno a 50 °C, 3 veces, se añadió DCM (5 ml) y se soplaron en seco bajo nitrógeno a 50 °C, proporcionando intermedio 37 (RS), aislado como una sal TFA.

EJEMPLO A11

a) Preparación de los intermedios 38 y 39

5-[(6-cloro-4-pirimidinil)amino]-2-metoxi-fenol, base libre: intermedio 38, HCl: intermedio 39

Una solución de 4,6-dicloropirimidina (0,1 mol), 5-amino-2-metoxifenol (0,1 mol) y DIPEA (0,2 mol) en 2-propanol

(200 ml) se calentó en un horno microondas (dividido en 5 porciones) durante 30 minutos a 130 °C. A continuación, el disolvente se evaporó y el residuo obtenido se agitó en acetonitrilo. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con acetonitrilo/DIPE y se secó (vacío) a 60 °C, proporcionando 15,01 g (60%) de intermedio 38. Si se desea, el compuesto se puede convertir en la sal HCl agitando en HCl 6 N /2-propanol y recogiendo y secando el precipitado obtenido, proporcionando intermedio 39.

b) Preparación del intermedio 40

3-[[6-[(3-hidroxi-4-metoxifenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-bencenometanol

Una mezcla de intermedio 39 (0,05 mol, sal HCl) y 3-aminobenzenometanol (0,05 mol) en n-butanol (80 ml) se dividió por igual en 2 recipientes de reacción de microondas y cada mezcla de reacción se calentó durante 30 minutos a 130 °C. Se añadió entonces más 3-aminobenzenometanol (0,0025 mol) a cada recipiente y las mezclas resultantes se calentaron durante otros 20 minutos a 130 °C. Se añadió 2-propanol y HCl 6 N/2-propanol a las mezclas reunidas, después de lo cual estas se agitaron durante la noche. El precipitado formado se recogió y se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (tampón NH₄OAc). Después de evaporación del componente orgánico del eluyente, se obtuvo un precipitado blanco, se separó por filtración y se secó en el horno, proporcionando 9,2444 g (55%) de intermedio 40, punto de fusión 232,0-232,1 °C.

c) Preparación del intermedio 41

éster 1,1-dimetiletilico del ácido [2-[5-[[6-[(3-hidroximetil)fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-2-metoxifenoxi]etil]-carbámico

Una suspensión de intermedio 40 (0,0075 mol) y carbonato de cesio (0,0375 mol) en DMF (50 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añadió éster 1,1-dimetiletilico del ácido (2-bromoetil)-carbámico (0,0090 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió más éster 1,1-dimetiletilico del ácido (2-bromoetil)-carbámico (0,14 g) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C. Después de 9 horas, el disolvente se evaporó y se añadieron DCM y agua. La mezcla se extrajo 2 veces con DCM y las fases orgánicas reunidas se secaron (K₂CO₃ anhidro).

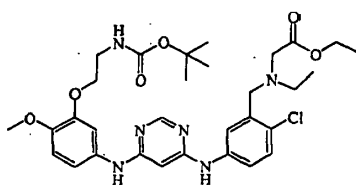
El producto se purificó sobre una almohadilla de gel de sílice (eluyente: DCM/EtOAc 60/40 hasta 0/100). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se trituró con DIPE y después de filtración se secó el producto deseado (vac.) a 60 °C, proporcionando 2,92 g (81%) de intermedio 41.

d) Preparación del intermedio 42

éster metílico de, N-[[3-[[6-[[3-[2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etoxi]-4-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]fenil]metil]-N-metil-glicina

Una suspensión de intermedio 41 (0,0020 mol) y yoduro de sodio (0,0020 mol) en acetonitrilo seco (50 ml) se agitó a temperatura ambiente, a continuación se añadieron gota a gota, cloruro de metanosulfonilo (0,0024 mol) y DIPEA (0,060 mol). Después de 15 minutos se añadió hidrocloreuro del éster metílico de sarcosina (0,0030 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 65 °C y, tras enfriar hasta temperatura ambiente, PS-N=C=O (Aldrich, cat. 473685) (0,0030 mol) se añadió junto con DCM (c.s.) y acetonitrilo (c.s.). La mezcla se agitó durante 24 horas y luego se separó la resina por filtración y se lavó con DCM; con MeOH, con DCM, con MeOH y con DCM de nuevo. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se usó como tal en la siguiente etapa de reacción, proporcionando intermedio 42.

Intermedio que se preparó de acuerdo con el Ejemplo A11d



intermedio 94

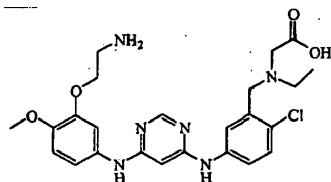
e) Preparación del intermedio 43

N-[[3-[[6-[[3-[2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etoxi]-4-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]fenil]metil]-N-metil-glicina

Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,010 mol) a una solución de intermedio 42 (0,002 mol) en EtOH/agua (8/2) (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 65 °C. Se añadió más hidróxido de litio

monohidratado (0,010 mol), a continuación la mezcla se agitó durante 4 horas a 65 °C y se evaporó el disolvente hasta sequedad, proporcionando intermedio 43, usado como tal en la siguiente etapa de reacción.

Intermedio que se preparó de acuerdo con el Ejemplo A11e



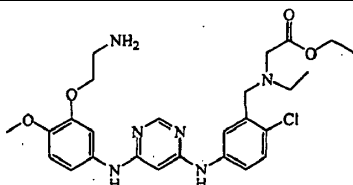
intermedio 95

5 f) Preparación del intermedio 44

N-[[3-[[6-[[3-(2-aminoetoxy)-4-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]fenil]metil]-N-metil-glicina, sal del ácido trifluoracético

- 10 Una solución de intermedio 43 (0,002 mol) en TFA/DCM/TIS (49/49/2) (50 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 44, aislado como una sal de ácido trifluoracético, usado como tal en la siguiente etapa de reacción.

Intermedio que se preparó de acuerdo con el Ejemplo A11f



2 C₂HF₃O₂; intermedio 96

15 EJEMPLO A12

a) Preparación del intermedio 45

éster 1,1-dimetiletilico de N-[(4-cloro-2-nitrofenil)acetil]-L-leucina

- 20 Una mezcla de ácido 4-cloro-2-nitro-bencenoacético (0,0134 mol), éster 1,1-dimetiletilico de L-leucina, hidrocloreto (0,0161 mol), trietilamina (0,0161 mol), EDC (0,0161 mol) y 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (0,0161 mol) en DCM/THF (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se añadió agua entonces la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (6,5 g) se cristalizó en EtOAc/DIPE. El precipitado se filtró, se lavó con DIPE y se secó al aire, proporcionando 3,2 g (63%) de intermedio 45.

b) Preparación del intermedio 46

30 éster 1,1-dimetiletilico de N-[(2-amino-4-clorofenil)acetil]-L-leucina

- Una mezcla de intermedio 45 (0,0072 mol) y Pt/C 5% (0,28 g) en solución de tiofeno 10% en EtOH (1,4 ml) y THF (100 ml) se sometió a hidrogenación a 50 °C durante 72 horas bajo una presión de 300 kPa, a continuación se filtró sobre Celite. El filtrado se evaporó. El residuo (3,4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 100/0 a 98/2; 15-40 µm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 2 g (77%) de intermedio 46 (L).

c) Preparación del intermedio 47

40 éster 1,1-dimetiletilico de N-[[4-cloro-2-[(6-yodo-4-pirimidinil)amino]fenil]acetil]-L-leucina

- Una mezcla de intermedio 46 (L) (0,0028 mol), 4,6-diyodo-pirimidina (0,0056 mol) y DIPEA (0,0056 mol) en NMP (20 ml) se calentó en un microondas (P=100W) a 170 °C durante 45 minutos, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc/éter dietílico. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 100/0 a 98/2; 15-40 µm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 47 (L).

d) Preparación del intermedio 48

éster 1,1-dimetiletilico de N-[[4-cloro-2-[[6-[[3-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]propoxi]-4-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]fenil]acetil]-L-leucina

Una mezcla de intermedio 47 (L) (0,0017 mol), intermedio 15 (0,0021 mol) y HCl/2-propanol 5N (6 gotas) en t-butanol (20 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 18 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con carbonato potásico 10%, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (1,46 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 100/0/0 a 97/3/0,1; 15-40 µm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,54 g (41%) de intermedio 48 (L).

e) Preparación del intermedio 49

N-[[2-[[6-[[3-(3-aminopropoxi)-4-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-4-clorofenil]acetil]-L-leucina, sal del ácido trifluoracético

Una mezcla de intermedio 48 (L) (0,0007 mol) en TFA (2 ml) y DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad, proporcionando intermedio 49, aislado como una sal de ácido trifluoracético. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

EJEMPLO A13

a) Preparación del intermedio 50

éster 1,1-dimetiletilico del ácido (5-cloro-2-hidroxifenil)-carbámico

Una solución de éster dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,0696 mol) en THF (50 ml) se añadió a 0 °C a una solución de 2-amino-4-clorofenol (0,0697 mol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se dejó a temperatura ambiente durante 48 horas y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM 100). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 13,6 g (80%) de intermedio 50.

b) Preparación del intermedio 51

éster 1,1-dimetiletilico del ácido [2-(2-bromoetoxi)-5-clorofenil]-carbámico

Una mezcla de intermedio 50 (0,0615 mol), 1,2-dibromoetano (0,0313 mol) y carbonato de cesio (0,0615 mol) en DMF (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, a continuación se vertió en agua y se extrajo tres veces con éter dietílico y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando intermedio 51. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

c) Preparación del intermedio 52

éster 1,1-dimetiletilico del ácido [5-cloro-2-[2-[(3-hidroxipropil)amino]etoxi]fenil]-carbámico

Una mezcla de intermedio 51 (0,0615 mol) y 3-amino-1-propanol (0,612 mol) en EtOH (300 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 48 horas, a continuación condensó a vacío, se vertió en agua y se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 6,4 g (30%) de intermedio 52.

d) Preparación del intermedio 53

éster fenilmetílico del ácido [2-[4-cloro-2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]fenoxi]etil](3-hidroxipropil)-carbámico

Una solución de cloroformiato de bencilo (0,022 mol) en DCM (10 ml) se añadió a 0 °C a una mezcla de intermedio 52 (0,0183 mol) y trietilamina (0,0226 mol) en DCM (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en agua. Se añadió NaHCO₃ (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 100/0 a 98/2). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 8,2 g (94%) de intermedio 53.

e) Preparación del intermedio 54

3-[[2-(2-amino-4-clorofenoxi)etil][[(fenilmetoxi)carbonil]amino]propil éster del ácido trifluoracético

Se añadió TFA (15 ml) a 0 °C a una mezcla agitada de intermedio 53 (0,0173 mol) en DCM (100 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, a continuación, se evaporó a vacío, proporcionando 8,2 g (99%) de intermedio 54. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

f) Preparación del intermedio 55

éster fenilmetílico del ácido [2-[4-cloro-2-[[6-[(3-hidroxi-4-metoxifenil)amino]-4-pirimidinil]amino]fenoxi]etil](3-hidroxipropil)-carbámico

Una mezcla de intermedio 38 (0,019 mol), intermedio 54 (0,017 mol) y HCl/2-propanol (20 gotas, 5M) en 2-metil-2-pentanol (25 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 20 horas, a continuación se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en DCM. Se añadió TFA. La mezcla se agitó durante la noche. Se añadió TFA. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, a continuación se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en EtOH. Se añadió hidróxido de potasio (30 ml, solución 2M). La mezcla se agitó y se llevó a reflujo, a continuación se evaporó a vacío. Se añadió HCl 3N para neutralizar la mezcla y luego se añadió agua (200 ml). La mezcla se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 8,3 g (73%) de intermedio 55.

g) Preparación del intermedio 56

5-[[6-[[5-cloro-2-[2-[(3-hidroxipropil)amino]etoxi]fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-2-metoxi-fenol

Una mezcla de intermedio 55 (0,013 mol) en hidróxido de potasio 40% (0,3 ml) y EtOH (2 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 1 hora. Una solución de NH₄Cl se añadió. El disolvente se eliminó a vacío. La mezcla se repartió entre DCM y NaCl saturado. El material insoluble se separó por filtración, se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (80/20/3), se filtró en una torta de sílice y se concentró a vacío. El residuo se suspendió en CH₂Cl₂ (200 ml) y se añadió DIEA (20 ml). La mezcla se agitó 16 horas a temperatura ambiente, a continuación se añadió agua (200 ml). El extracto orgánico se secó (MgSO₄) luego se concentró a vacío proporcionando 3,9 g de intermedio 56, punto de fusión 170 °C.

EJEMPLO A14

Preparación del intermedio 57

éster 1,1-dimetiletílico del ácido 3-[(6-cloro-4-pirimidinil)amino]-benzoico

Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (0,0168 mol), éster 1,1-dimetiletílico del ácido 3-aminobenzoico (0,034 mol) y DIPEA (0,034 mol) en 2-propanol (60 ml) se hizo reaccionar durante la noche a 90 °C y luego se evaporó el disolvente. El residuo se trató con HCl 1N y se lavó 3 veces y luego se evaporó el disolvente orgánico. El producto obtenido se disolvió en DCM y se lavó 3 veces con HCl 1N. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente, proporcionando 5,61 g de intermedio 57.

EJEMPLO A15

a) Preparación del intermedio 58

éster 1,1-dimetiletílico del ácido [2-[[4-metoxi-3-nitrofenil]metil]amino]etil]-carbámico

Una mezcla de 4-metoxi-3-nitro-benzaldehído (0,00625 mol) y éster 1,1-dimetiletílico del ácido (2-aminoetil)-carbámico (0,00625 mol) en MeOH (30 ml) se hizo reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente, a continuación se añadió tetrahidrobórato de sodio (0,0069 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo 3 veces con tolueno. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 58.

b) Preparación del intermedio 59

éster 1,1-dimetiletílico del ácido [2-[[3-amino-4-metoxifenil]metil]amino]etil]-carbámico

Una mezcla de intermedio 58 (0,001 mol) en MeOH (c.s.) se sometió a hidrogenación con Pd/C (0,1 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (0,1 ml). Después de captar el H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. Después de extracción con DCM, la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente (vacío), proporcionando 1,579 g de intermedio 59.

c) Preparación del intermedio 60

éster 1,1-dimetiletilico del ácido 3-[[6-[[5-[[[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]amino]metil]-2-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-benzoico

Una mezcla de intermedio 59 (0,00305 mol), intermedio 57 (0,00254 mol), 2-metil-2-propanol, sal de sodio (0,00305 mol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,00013 mol) y BINAP (0,00026 mol) en tolueno (40 ml) se hizo reaccionar durante la noche a 90 °C, a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. La fracción de producto deseado se recogió y se extrajo, proporcionando 0,122 g de intermedio 60.

d) Preparación del intermedio 61

éster 1,1-dimetiletilico del ácido 3-[[6-[[5-[[[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]amino]metil]-2-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-benzoico

Una mezcla de intermedio 60 (0,00021 mol) y 1-[[9H-fluoren-9-ilmetoxi]carbonil]oxi]-2,5-pirrolidindiona (0,00024 mol) en DCM (10 ml) se hizo reaccionar durante 3 horas a temperatura ambiente y luego la mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,169 g de intermedio 61, usado como tal en la siguiente etapa de reacción).

e) Preparación del intermedio 62

ácido 3-[[6-[[5-[[[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]amino]metil]-2-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-benzoico

Una mezcla de intermedio 61 (0,00021 mol) en TFA (50% en DCM) (5 ml) se hizo reaccionar durante 5 horas a temperatura ambiente y luego se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 62.

EJEMPLO A16

a) Preparación del intermedio 63

éster metílico de N-[[3-[[6-[[3-[[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etoxi]-4-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]fenil]metil]-fenilalanina

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,0006 mol) a una suspensión de intermedio 41 (0,0005 mol) y yoduro de sodio (0,0005 mol) en acetonitrilo (15 ml). A continuación se añadió DIPEA (0,0015 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente, se añadió hidrocloreto de éster metílico de fenilalanina (c.s.) y la mezcla resultante se agitó durante 19 horas a 65 °C. El control por CLEM mostró progresión lenta y la reacción tuvo que calentarse hasta 80 °C durante 9 horas más para llegar a finalización. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió DCM en la misma cantidad, a continuación se añadió PS-benzaldehído (Argonaut Technologies, cat. 800361) (0,003 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente. La resina se separó por filtración y luego se lavó con DCM, con heptano, con DCM, con heptano de nuevo y finalmente con DCM de nuevo, proporcionando intermedio 63 (usado como tal en la siguiente etapa de reacción).

b) Preparación del intermedio 64

N-[[3-[[6-[[3-[[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etoxi]-4-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]fenil]metil]-fenilalanina

Una solución de intermedio 63 (0,0005 mol) en HCl 6 N (10 ml) y dioxano (10 ml) se agitó durante 48 horas a 65 °C. Puesto que el control por CLEM mostró progresión lenta, el disolvente se concentró, se añadió HCl (37%) y la mezcla resultante se agitó de nuevo durante la noche a 65 °C para llegar a la finalización. Finalmente, el disolvente se evaporó, proporcionando intermedio 64 (RS), que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

EJEMPLO A17

Preparación del intermedio 65

5-amino-2-(2-metoxietoxi)-fenol

Una mezcla de 2-(2-metoxietoxi)-5-nitrofenol (0,0356 mol) y níquel Raney (7,6 g) en MeOH (150 ml) se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente durante 6 horas bajo una presión de 300 kPa, a continuación se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad, proporcionando 6,5 g (100%) de intermedio 65.

EJEMPLO A18

a) Preparación del intermedio 66

5-[[[4-cloro-5-fluoro-2-nitrofenil]metil]amino]-1-pentanol

5 Una mezcla de 4-cloro-5-fluoro-2-nitrobenzaldehído (0,0295 mol) y 5-amino-1-pentanol (0,0295 mol) en MeOH (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron NaBH_3CN (3 ml) y ácido acético (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se inactivó con agua, se vertió en NaHCO_3 saturado y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, proporcionando 7,5 g (87%) de intermedio 66. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

b) Preparación del intermedio 67

5-[[[4-cloro-5-fluoro-2-nitrofenil]metil]metilamino]-1-pentanol

15 Una mezcla de intermedio 66 (0,0179 mol), formaldehído acuoso al 37% (0,0447 mol) y ácido fórmico (0,0447 mol) se agitó a 50 °C durante 3 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó en agua. Se ajustó el pH a 7 con NaHCO_3 saturado. La mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, proporcionando 4,1 g (75%) de intermedio 67.

c) Preparación del intermedio 68

5-[[[2-amino-4-cloro-5-fluorofenil]metil]metilamino]-1-pentanol

25 Una mezcla de intermedio 67 (0,0135 mol), hierro (0,0673 mol) y cloruro de amonio (0,135 mol) en THF/MeOH/agua (400 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 18 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó en DCM y se lavó con carbonato potásico al 10%. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (3,5 g) se purificó por cromatografía en columna DCM/MeOH/ NH_4OH 95/5/0,1; 70-200 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 1,2 g (32%) de intermedio 68.

d) Preparación del intermedio 69

5-[[[4-cloro-2-[(6-cloro-4-pirimidinil)amino]-5-fluorofenil]metil]metilamino]-1-pentanol

35 Una mezcla de intermedio 68 (0,0043 mol), 4,6-dicloropirimidina (0,0087 mol) y DIPEA (0,0096 mol) en NMP (25 ml) se agitó a 170 °C durante 1 hora, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo tres veces con éter dietílico. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 98/2/1; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 1,3 g (77%) de intermedio 69.

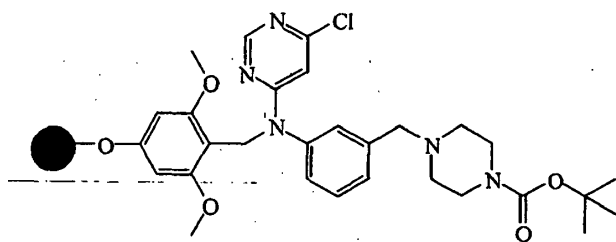
e) Preparación del intermedio 70

5-[[[6-[[5-cloro-4-fluoro-2-[[[5-hidroxipentil]metilamino]metil]fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-2-(2-metoxietoxi)-fenol

45 Una mezcla de intermedio 69 (0,0033 mol), intermedio 65 (0,0039 mol) y HCl/2-propanol 5N (3 gotas) en t-butanol (25 ml) se llevó a reflujo durante 16 horas, a continuación se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 2-metil-2-pentanol (15 ml). La mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante la noche, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en NaHCO_3 saturado y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El aceite bruto (1,7 g) se cristalizó en DCM/MeOH (95/5). El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,46 g (25%) de intermedio 70.

EJEMPLO A19

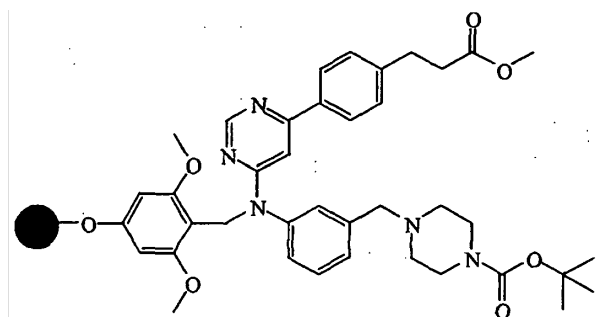
a) Preparación del intermedio 71



El intermedio 71 se preparó exactamente del mismo modo que el intermedio 31, solo se usó 3-(1-Boc-piperazin-4-il-metil)-anilina [361345-40-6] como material de partida en la síntesis.

5

b) Preparación del intermedio 72



intermedio 71 se lavó con dioxano. Al intermedio 71 (400 mg) se añadió una mezcla de ácido [4-(2-metoxycarboniletil)fenil]borónico (0,0018 mol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,000036 mol), cloruro de 1,3-Bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazolio (0,000036 mol) y carbonato de cesio (0,0036 mol) en dioxano (10 ml). La reacción se llevó bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 90 °C, bajo N₂, a continuación la resina se separó por filtración en caliente y se lavó 3 veces con DMF caliente (a 70 °C), 3 veces con agua caliente (a 50 °C), 3 veces con DMF y 3 veces con agua, 3 veces con DMF y 3 veces con DCM. Finalmente, se lavó 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, proporcionando intermedio 72, que se usó en la etapa de reacción siguiente.

15

c) Preparación del intermedio 73

20

ácido 4-[6-[[3-(1-piperazinilmetil)fenil]amino]-4-pirimidinil]-bencenopropanoico

El intermedio 72 se lavó con THF, al intermedio 72 se añadió hidróxido de litio (0,0049 mol) en THF (8 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 50 °C, a continuación la resina se separó por filtración y se lavó 3 veces con agua, 3 veces con MeOH, 3 veces con agua y 3 veces con DMF, 3 veces con agua y 3 veces con DMF, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM. La resina se separó con TFA/TIS/DCM (25/2/73) durante 4 horas, a continuación la resina se separó por filtración y se agitó durante 1 hora con TFA/TIS/DCM (25/2/73). La resina se separó por filtración y se lavó 3 veces con DCM. Finalmente, los disolventes reunidos se soplaron en seco bajo nitrógeno a 50 °C, 3 veces DCM (5 ml) se añadió y se soplaron en seco bajo nitrógeno a 50 °C, proporcionando intermedio 73 aislado como una sal TFA.

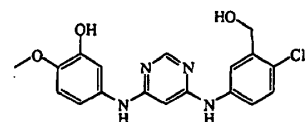
25

30

EJEMPLO A20

a) Preparación del intermedio 74

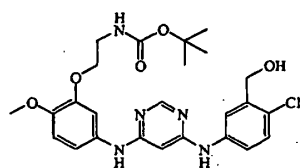
35



El intermedio 39 (0,027 mol) y 5-amino-2-cloro-bencenometanol (0,032 mol) se disolvieron en DMF (60 ml). La solución de reacción se agitó y se calentó a 140 °C durante 5 horas, proporcionando intermedio 74, (la mezcla se usó en la siguiente etapa de reacción, sin tratamiento/purificación posterior).

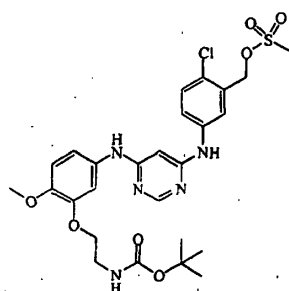
40

b) Preparación del intermedio 75



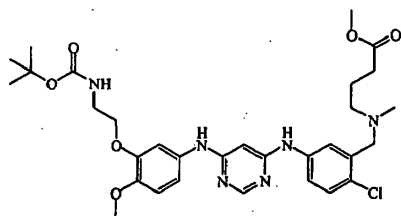
Al intermedio 74 (mezcla de reacción bruta que contiene un máximo de 0,027 mol de intermedio) se añadió DMF (200 ml) y carbonato de cesio (0,162 mol). La suspensión resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente. A continuación se añadió éster 1,1-dimetiletilico del ácido (2-bromoetil)-carbámico (0,054 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. El disolvente del filtrado se evaporó en el Rotavap. El residuo (aceite oscuro) se purificó por cromatografía en columna. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 6,73 g (48%) de intermedio 75.

c) Preparación del intermedio 76



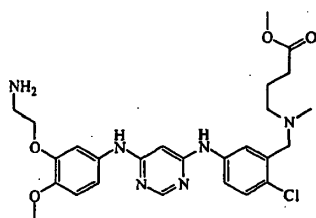
El intermedio 75 (0,001750 mol) se suspendió en una mezcla de DIPEA (0,00525 mol) y acetonitrilo (33,5 ml). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,002275 mol) y la solución homogénea resultante se agitó durante 30 minutos, proporcionando intermedio 76, (la mezcla se usó en la siguiente etapa de reacción, sin tratamiento/purificación posterior).

d) Preparación del intermedio 77



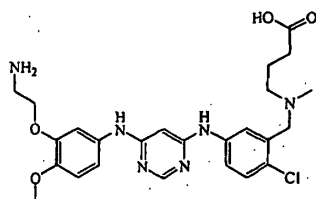
Se añadieron éster metílico del ácido 4-(metilamino)-butanoico (0,000500 mol) y DIPEA (0,000750 mol) a intermedio 76 (\pm 0,000250 mol) en acetonitrilo (5 ml) en un tubo. El tubo se tapó con un tapón de silicona y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 65 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con 5 ml de DCM. Se añadió un depurador se añadió y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó, proporcionando intermedio 77.

e) Preparación del intermedio 78



El intermedio 77 (\pm 0,000250 mol) se recogió en una mezcla de TFA/DCM/TIS 49/49/2 v/v/v (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y el exceso de TFA. El residuo se secó (vacío con bomba de aceite; 65 °C), proporcionando intermedio 78.

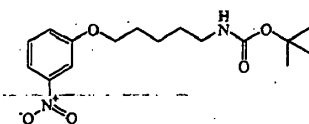
f) Preparación del intermedio 79



El intermedio 78 ($\pm 0,000250$ mol) se recogió en una mezcla de THF/agua 8/1 (10 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,00250 mol; 10 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 65 °C. El disolvente se evaporó. El residuo se secó (vacío con bomba de aceite). El residuo se recogió en DMF seco (10 ml), se separó por filtración, a continuación se usó como tal en la siguiente etapa de reacción, proporcionando intermedio 79.

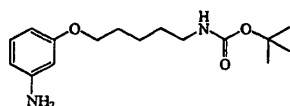
EJEMPLO A21

a) Preparación del intermedio 80



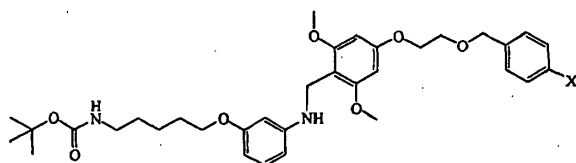
Una mezcla de éster 1,1-dimetiletilico del ácido (5-hidroxipentil)-carbámico (0,06 mol), 3-nitro-fenol (0,05 mol) y trifenilfosfina (0,05 mol) en THF (300 ml) se agitó a 0 °C y se añadió bis(1-metiletil)diazenodicarboxilato (0,05 mol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C y luego se dejó alcanzar temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna corta (eluyente: DCM). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido (12 g) se precipitó en bencina de petróleo y se recogió el precipitado resultante, proporcionando 9,3 g de intermedio 80, punto de fusión 65 °C.

b) Preparación del intermedio 81



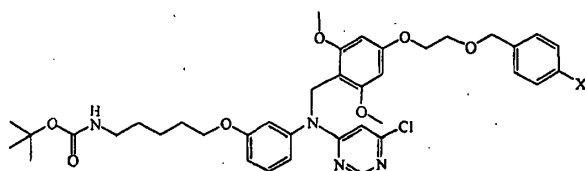
Una mezcla de intermedio 80 (0,028 mol) en MeOH (250 ml) se sometió a hidrogenación a 50 °C con Pd/C 10% (2 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (1 ml). Después de captar el H₂ (3 equiv.), el catalizador se filtró sobre dicálice y el filtrado se evaporó, proporcionando 9 g de intermedio 81.

c) Preparación del intermedio 82



Se lavó 2-(3,5-dimetoxi-4-formilfenoxi)etoximetil poliestireno (Novabiochem; 01-64-0261) (0,0018 mol) con ácido acético al 1% en DCM (50 ml), a continuación se añadió una solución de intermedio 81 (0,009 mol) en ácido acético al 1% en DCM (25 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió (1)-tris(acetato- α -O)-hidroborato sódico (0,009 mol), seguido por adición de ácido acético al 1% en DCM (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Después de filtración, la resina se lavó 4 x [3 veces con MeOH y 3 veces con DCM], proporcionando intermedio 82.

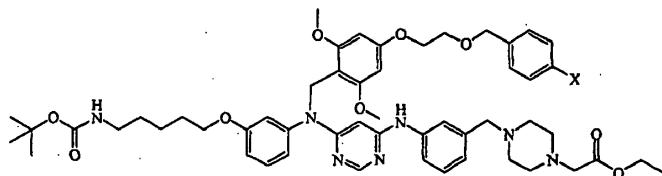
d) Preparación del intermedio 83



Una mezcla de intermedio 82 (max. 0,0018 mol; se lavó antes con butanol (c.s.)), 4,6-dicloro-pirimidina (0,018 mol) y DIPEA (0,018 mol) en butanol (50 ml) se agitó durante 40 horas a 90 °C y bajo N₂, a continuación la resina se separó por filtración, proporcionando (sin rotura), intermedio 83.

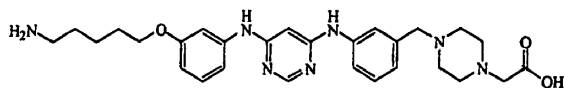
5

e) Preparación del intermedio 84



- 10 Una mezcla de intermedio 83 (max. 0,0018 mol; se lavó antes 2 x con tolueno), éster etílico del ácido 4-[(3-aminofenil)metil]-1-piperazin acético (0,018 mol), Pd₂(dba)₃ [número cas 51364-51-3] (0,00036 mol), BINAP (0,0018 mol) y carbonato de cesio (0,027 mol) en tolueno (p.a., seco, 50 ml) se agitó durante 18 horas a 110 °C y bajo N₂, a continuación la resina se separó por filtración en caliente y se lavó 3 veces con DMF caliente, 3 veces con DMF caliente/agua, 3 x con DMF caliente, 3 veces con agua y 3 veces con DMF, 3 x con DCM, 3 x con DMF, se lavó 2 x
- 15 [3 veces con DCM y 3 veces con MeOH], y 3 x con DCM. Se separó una muestra con TFA/TIS/DCM (25/2/73). Después de evaporación, el residuo obtenido se secó (vac.) a 30 °C, proporcionando intermedio 84.

f) Preparación del intermedio 85



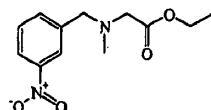
20

- Una mezcla de intermedio 84 (0,4 g; max. 0,00018 mol) e hidróxido de litio monohidratado (0,0048 mol) en THF (8 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 48 horas a 50 °C, a continuación la resina se separó por filtración, se lavó 3 veces con agua (50 °C), 3 veces con DMF, a continuación 3 x con DCM. La mezcla de reacción se separó con
- 25 TFA/TIS/DCM (25/2/73) durante 4 horas, a continuación se filtró y se recogió el filtrado. La resina se agitó de nuevo durante 1 hora con TFA/TIS/DCM 25/2/73, a continuación se filtró y se recogió el filtrado. Los filtrados se reunieron y se evaporó el disolvente a 70 °C bajo flujo de N₂, proporcionando intermedio 85.

EJEMPLO A22

30

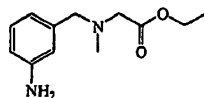
a) Preparación del intermedio 86



- 35 se añadió éster etílico de N-metil-glicina (0,326 mol) a una mezcla de 3-nitro-benzaldehído (0,326 mol) en 1,2-dicloro-etano (1000 ml). Se añadió sal de titanio(4+) de 2-propanol (0,39 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió Tris(acetato-α-O) hidrobórato (1-), sódico (0,82 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. Se añadió cuidadosamente agua (500 ml). Se añadió DCM (500 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de dicalite. El filtrado
- 40 se separó en sus capas. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se concentró con DIPE, a continuación con tolueno, proporcionando intermedio 86 (rendimiento cuantitativo, se usó en la etapa de reacción siguiente, sin purificación posterior).

b) Preparación del intermedio 87

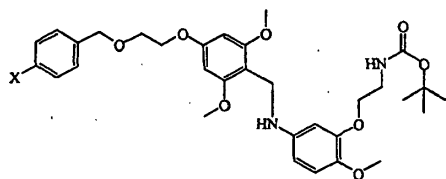
45



- Una mezcla de intermedio 86 (max. 0,326 mol) en EtOH (600 ml) se sometió a hidrogenación a 50 °C con Pd/C 10% (4 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (2 ml). Después de captar el H₂ (3 equiv), el catalizador
- 50 se separó por filtración sobre dicalite y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 97/3). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 44 g (58%) de intermedio 87.

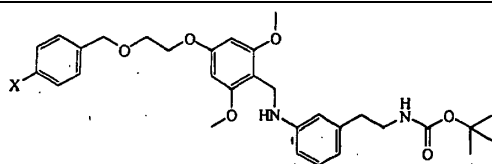
EJEMPLO A23

a) Preparación del intermedio 88



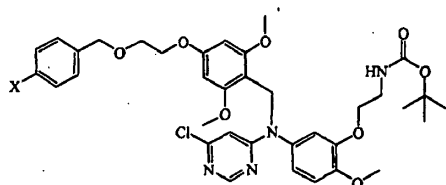
Se lavó 2-(3,5-dimetoxi-4-formilfenoxi)etoximetil poliestireno (Novabiochem; 01-64-0261) (0,0018 mol) con ácido acético al 1% en DCM (50 ml), a continuación se añadió una solución de éster 1,1-dimetileílico del ácido [2-(5-amino-2-metoxifenoxi)etil]-carbámico (0,009 mol) en ácido acético al 1% en DCM (25 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió tris(acetato- α -O)-hidroborato (1-), sódico (0,009 mol), seguido por adición de ácido acético al 1% en DCM (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. Después de filtración, la resina se lavó 4 x [3 veces con MeOH y 3 veces con DCM], proporcionando intermedio 88.

Intermedio que se preparó de acuerdo con el Ejemplo A23a



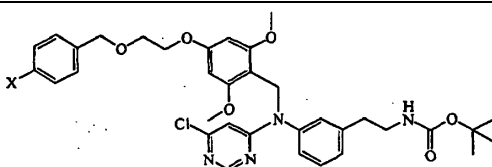
intermedio 97

b) Preparación del intermedio 89



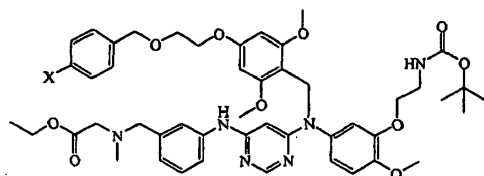
Una mezcla de intermedio 88 (max. 0,0018 mol; se lavó antes con butanol (c.s.)), 4,6-dicloro-pirimidina (0,018 mol) y DIPEA (0,018 mol) en butanol (50 ml) se agitó durante 40 horas a 90 °C y bajo N₂, a continuación la resina se separó por filtración y se lavó 4 x [3 veces con DCM y 3 veces con MeOH] y finalmente 3 veces con DCM. Se dividió una muestra de la resina con TFA/TIS/DCM (25/2/73) durante 1 hora y luego se evaporó el disolvente, proporcionando intermedio 89.

Intermedio que se preparó de acuerdo con el Ejemplo A23b



intermedio 98

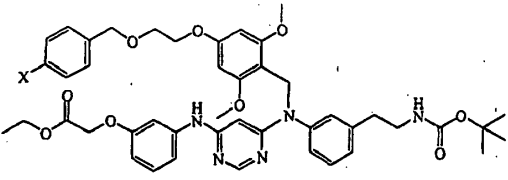
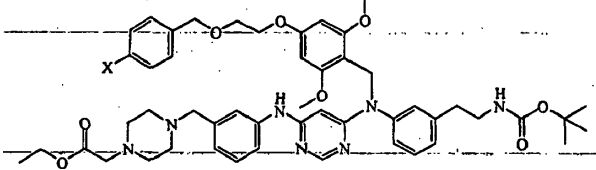
c) Preparación del intermedio 90



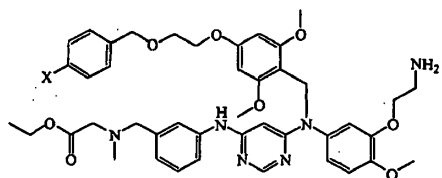
Una mezcla de intermedio 89 (max. 0,0018 mol), intermedio 87 (0,018 mol), Pd₂(dba)₃ [número cas 51364-51-3] (0,00036 mol), BINAP (0,0018 mol) y carbonato de cesio (0,027 mol) en tolueno (p.a., seco, 50 ml) se agitó durante 18 horas a 110 °C y bajo N₂, a continuación la resina se separó por filtración en caliente y se lavó 3 veces con DMF

caliente (a 70 °C), 3 veces con agua caliente (a 50 °C), 2 x [3 veces con DMF y 3 veces con agua], 3 veces con DMF y 3 veces con DCM. Finalmente, se lavó 2 x [3 veces con MeOH y 3 veces con DCM]. Se separó una muestra con TFA/TIS/DCM (25/2/73) y el análisis por CL-EM mostró una impureza. El residuo se lavó de nuevo 5 x [3 veces con MeOH y 3 veces con DCM], a continuación se separó una muestra con TFA/TIS/DCM (25/2/73). Después de evaporación, el residuo obtenido se secó (vac.) a 30 °C, proporcionando intermedio 90.

5

Intermedios que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo A23c	
	intermedio 99
	intermedio 100

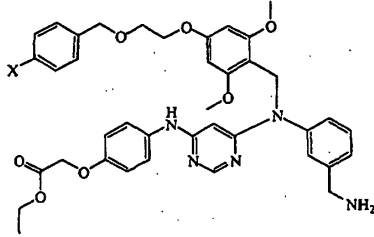
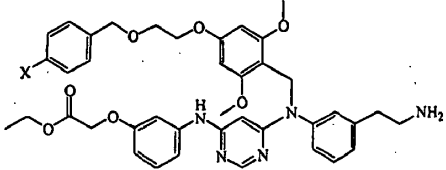
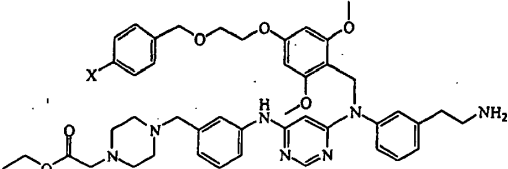
d) Preparación del intermedio 91



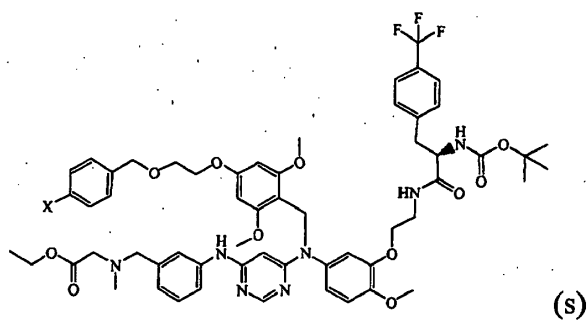
10

El intermedio 90 (0,400 g de resina bruta, lavada previamente con DCM) se agitó en ácido trifluoro-metanosulfónico, éster trimetilsililo / 2,6-dimetil-piridina / DCM (1,5 M/1 M/10 ml) durante 4 horas a temperatura ambiente. La resina se separó por filtración, se lavó con DCM (1, x), MeOH (3 x), [DCM (3 x), MeOH (3 x)][4 x], se lavó con DCM (3 x), a continuación se secó, proporcionando intermedio 91.

15

Intermedios que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo A23d	
	intermedio 101
	intermedio 102
	intermedio 103

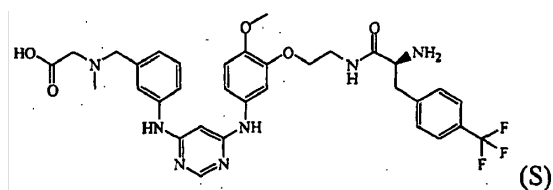
e) Preparación del intermedio 92



- 5 Una solución de N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-4-(trifluorometil)-L-fenilalanina (0,00108 mol), hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidinio (0,00108 mol) y DIPEA (0,0018 mol) en DMF seco (10 ml) se añadió a la resina intermedio 91 (bruto; se lavó antes 2 x con DMF seco) y se agitó el conjunto durante 48 horas a temperatura ambiente. La resina se separó por filtración, se lavó con DCM (3 x), con [MeOH (3 x), DCM (3 x)] [5 x], a continuación se secó, proporcionando intermedio 92.

Intermedios que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo A23e	
<p>(S) intermedio 104</p>	
<p>(RS) intermedio 105</p>	
<p>intermedio 106</p>	

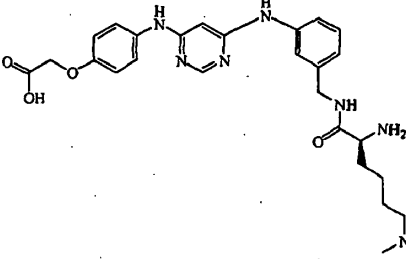
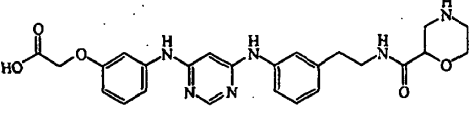
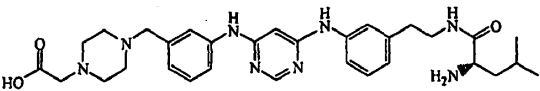
- 10 f) Preparación del intermedio 93



- 15 Una mezcla de intermedio 92 (bruto, lavado previamente con THF) e hidróxido de litio monohidratado (0,0048 mol) en THF (8 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 48 horas a 50 °C, a continuación la resina se separó por filtración, se lavó 3 veces con agua (50 °C), 3 veces con DMF (50 °C), a continuación 1 x con MeOH y 3 x con DCM. La mezcla

de reacción se separó con TFA/TIS/DCM (25/2/73) durante 4 horas, a continuación se filtró y se recogió el filtrado. La resina se agitó de nuevo durante 1 hora con TFA/TIS/DCM 25/2/73, a continuación se filtró y se recogió el filtrado. Los filtrados se reunieron y se evaporó el disolvente a 50 °C bajo flujo de N₂. Se añadió acetonitrilo al residuo, a continuación se concentró de nuevo a 50 °C (2 x), proporcionando intermedio 93.

5

Intermedios que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo A23f	
	(S) intermedio 107
	(RS) intermedio 108
	intermedio 109

B. Preparación de los compuestos finales

EJEMPLO B1

10

Preparación del compuesto 1

14,19-dioxa-2,4,8,26-tetraazatetraciclo[18,3,1,1~3,7~1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),16,20,22-decaeno-6-carbonitrilo, (16Z)-

15

Se añadió catalizador de Grubbs (0,00008 mol, Número de registro: 172222-30-9) a intermedio 1 (0,0006 mol) en DCM p.a. (200 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 50 °C. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,0081 g de compuesto 1.

20

EJEMPLO B2

Preparación del compuesto 2

25

14,19-dioxa-2,4,8,26-tetraazatetraciclo[18,3,1,1~3,7~1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaeno-6-carbonitrilo

30

Una solución de 2,4-dicloro-5-pirimidinecarbonitrilo (0,003 mol) en Diglyme (100 ml) se añadió en una porción a una solución de 3,3'-[1,4-butanodilbis(oxi)]bis-bencenammina (0,003 mol) en Diglyme (400 ml) a 90 °C. La mezcla de reacción se agitó y se llevó a reflujo durante 16 horas y luego se enfrió. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó en un filtro de gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 99,5/0,5). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se agitó en DCM/MeOH (98/2), el precipitado resultante se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,1806 g (16%) de compuesto 2.

35

EJEMPLO B3

Preparación del compuesto 3

40

18-oxa-2,4,8,15,25-pentaazatetraciclo[17,3,1,1~3,7~1~9,13~]pentacosa-1(23),3,5,7(25),9,11,13(24),19,21-nonaeno-6-carbonitrilo, 14-oxo-

Una mezcla de HBTU (0,0004 mol) en DMF extra seco (50 ml) se agitó bajo N₂ a temperatura ambiente, a continuación se añadió una mezcla de intermedio 5 (0,0004 mol) y DIPEA (0,004 mol) en DMF extra seco (50 ml) se gota a gota durante 1 hora y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo

se agitó en MeOH en ebullición (10 ml) y agua (5 ml). La mezcla se dejó enfriar bajo agitación y el precipitado resultante se separó por filtración. El filtrado se evaporó y el residuo obtenido se recogió en DCM/MeOH, a continuación se lavó con HCl 0,1N y 2 veces con NaOH 0,1N. La fase orgánica se separó, se secó, se separó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida RediSep®-Flash (eluyente: DCM/(MeOH/NH₃) 99/1 hasta 97/3). Las fracciones de producto deseado se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se agitó en acetonitrilo en ebullición, a continuación el precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,022 g (15%) de compuesto 3, punto de fusión > 260 °C.

Compuestos que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo B3	
21-oxa-2,4,8,15,28-pentaazatetraciclo[20,3,1,1~3,7~,1~9,13~]octacosa-1(26),3,5,7(28),9,11,13(27),22,24-nonaeno-6-carbonitrilo, 14-oxo-	Compuesto 18 p.f. > 260 °C
14-oxa-2,4,8,19,27-pentaazatetraciclo[19,3,1,1~3,7~,1~9,13~]heptacosa-1(25),3,5,7(27),9,11,13(26),21,23-nonaen-20-ona	Compuesto 19
14-oxa-2,4,8,17,25-pentaazatetraciclo[17,3,1,1~3,7~,1~9,13~]pentacosa-1(23),3,5,7(25),9,11,13(24),19,21-nonaeno-6-carbonitrilo, 18-oxo-	Compuesto 20 p.f. > 260 °C
14-oxa-2,4,8,21,29-pentaazatetraciclo[21,3,1,1~3,7~,1~9,13~]nonacosa-1(27),3,5,7(29),9,11,13(28),23,25-nonaen-22-ona	Compuesto 21 p.f. 262 °C
14-oxa-2,4,8,20,28-pentaazatetraciclo[20,3,1,1~3,7~,1~9,13~]octacosa-1(26),3,5,7(28),9,11,13(27),22,24-nonaen-21-ona	Compuesto 22 p.f. >260 °C
18-oxa-2,4,8,15,25-pentaazatetraciclo[17,3,1,1~3,7~,1~9,13~]pentacosa-1(23),3,5,7(25),9,11,13(24),19,21-nonaen-16-ona	Compuesto 23 p.f. >260 °C
2,4,8,15,23-pentaazatetraciclo[15,3,1,1~3,7~,1~9,13~]tricoso-1(21),3,5,7(23),9,11,13(22),17,19-nonaen-16-ona	Compuesto 24 p.f. >250 °C

10 EJEMPLO B4

Preparación del compuesto 4

15 14,22-dioxa-2,4,8,19,29-pentaazatetraciclo[21,3,1,1~3,7~,1~9,13~]nonacosa-1(27),3,5,7(29),9,11,13(28),23,25-nonaen-20-ona

Una mezcla de intermedio 9 (0,0023 mol) y DIPEA (0,0057 mol) en DMF (100 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de HBTU (0,0057 mol) en DMF (200 ml) a temperatura ambiente y luego se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se disolvió en DCM/MeOH (8/2) (500 ml). Esta solución se lavó con agua, a continuación la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (Método convencional, elución con gradiente). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó el disolvente. La fracción residual se cristalizó en acetonitrilo, a continuación el precipitado se separó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de acetonitrilo y se secó (vacío), proporcionando 0,085 g (9%) de compuesto 4.

Compuestos que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo B4	
14,21-dioxa-2,4,8,17,28-pentaazatetraciclo[20,3,1,1~3,7~,1~9,13~]octacosa-1(26),3,5,7(28),9,11,13(27),22,24-nonaeno-6-carbonitrilo, 16-oxo-	Compuesto 25 p.f. > 260 °C
14,22-dioxa-2,4,8,17,29-pentaazatetraciclo[21,3,1,1~3,7~,1~9,13~]nonacosa-1(27),3,5,7(29),9,11,13(28),23,25-nonaeno-6-carbonitrilo, 16-oxo-	Compuesto 26 p.f. > 260 °C
14,20-dioxa-2,4,8,17,27-pentaazatetraciclo[19,3,1,1~3,7~,1~9,13~]heptacosa-1(25),3,5,7(27),9,11,13(26),21,23-nonaeno-6-carbonitrilo, 16-oxo-	Compuesto 27 p.f. 260 °C
14,21-dioxa-2,4,8,18,28-pentaazatetraciclo[20,3,1,1~3,7~,1~9,13~]octacosa-1(26),3,5,7(28),9,11,13(27),22,24-nonaeno-6-carbonitrilo, 19-oxo-	Compuesto 28 p.f. 236 °C
14,21-dioxa-2,4,8,18,28-pentaazatetraciclo[20,3,1,1~3,7~,1~9,13~]octacosa-1(26),3,5,7(28),9,11,13(27),22,24-nonaen-19-ona	Compuesto 29 p.f. 262 °C

EJEMPLO B5

Preparación del compuesto 5

2,4,8,15,18,26-hexaazatetraciclo[18,3,1,1~3,7~,1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaeno-6-carbonitrilo, 14,17-dioxo-

El intermedio 13 (0,0009 mol) y DIPEA (0,0036 mol) se añadieron lentamente durante 2 horas a una mezcla de HBTU (0,00225 mol) en DMF (40 ml), a continuación la mezcla de reacción se hizo reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se trató con agua y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,017 g (14%) de compuesto 5.

EJEMPLO B6

Preparación del compuesto 6

21,17-meteno-15,11-nitrilo-1H,16H-pirrol[2,1-s][13,1,5,7,17,20]benzoxapentaazaciclotricosina-12-carbonitrilo, 8-cloro-7-fluoro-2,3,5,10,23,24,25,26,27,27a-decahidro-20-metoxi-27-oxo-, (27aS)-

Se añadió DIPEA (0,001884 mol) a una solución de intermedio 20 (0,000157 mol) en DMF seco (c.s.) y la mezcla se agitó durante 10 minutos, dando Solución (I). La Solución (I) se añadió gota a gota a una solución de HBTU (0,000471 mol) en DMF seco (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se añadió al residuo solución acuosa saturada de NaHCO_3 con Na_2CO_3 (sólido). Después de extracción con DCM, las fases orgánicas reunidas se secaron (K_2CO_3) y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (TFA-tampón). Después de evaporación del componente orgánico del eluyente, se añadió NaHCO_3 y el producto se aisló por extracción con DCM, proporcionando 0,011 g de compuesto 6.

Compuestos que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo B6		
1H,7H-12,8-meteno-6,2-nitrilo-1,3,7,14,17-benzopentaazacicloeicosina-5-carbonitrilo, 21-cloro-13,14,15,16,17,18-hexahidro-17-metil-15-oxo-		Compuesto 30
21,17-meteno-15,11-nitrilo-16H-pirrol[2,1-r][13,1,5,7,16,19]benzoxapentaazaciclodocosina-12-carbonitrilo, 8-cloro-7-fluoro-1,2,3,5,10,23,24,25,26,26a-decahidro-20-metoxi-26-oxo-, (26aS)-		Compuesto 31
12,8-meteno-6,2-nitrilo-7H-13,1,5,7,16,19-benzoxapentaazaciclodocosina-3-carbonitrilo, 23-cloro-1,14,15,16,17,18,19,20-octahidro-11-metoxi-19-metil-17-oxo-		Compuesto 32
1H,7H-12,8-meteno-6,2-nitrilo-13,1,5,7,17,20-benzoxapentaazaciclotricosina-3-carbonitrilo, 24-cloro-14,15,16,17,18,19,20,21-octahidro-11-metoxi-20-metil-18-oxo-		Compuesto 33 p.f. 182,7-184,5 °C

EJEMPLO B7

Preparación del compuesto 7

1H,7H-6,2:12,8-dimeteno-13,20,1,3,5,7-benzodioxatetraazaciclodocosina, 23-cloro-14,15,16,17,18,19-hexahidro-11-metoxi-

Una solución de intermedio 24 (0,00014 mol), 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,00021 mol) y tributil-fosfina (0,00021 mol) en THF (10 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,009 g de compuesto 7.

Compuestos que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo B7		
11H-6,10-meteno-5H-dibenzo[b,k][1,13,4,6,8,10]dioxatetraazaciclononadecina, 17,18,19,20,21,22-hexahidro-2-metoxi-	13-cloro-	Compuesto 34 p.f. 206 °C
1H,7H-2,6:12,8-dimeteno-14H-13,19,1,3,5,7-benzodioxatetraazacicloneicosina, 15,16,17,18-tetrahidro-11-metoxi	22-bromo-	Compuesto 35
1H,7H-2,6:12,8-dimeteno-13,20,1,3,5,7-benzodioxatetraazaciclodocosina, 14,15,16,17,18,19-hexahidro-11-metoxi-	23-bromo-	Compuesto 36
1H,7H-2,6:12,8-dimeteno-14H-13,21,1,3,5,7-benzodioxatetraazaciclotricosina, 15,16,17,18,19,20-hexahidro-11-metoxi-	24-bromo-	Compuesto 37

1H,7H-2,6:12,8-dimeteno-13,22,1,3,5,7-benzodioxatetraazaciclotetracosina, 14,15,16,17,18,19,20,21-octahidro-11-metoxi-	25-bromo-	Compuesto 38
1H,7H-2,6:12,8-dimeteno-14H-13,23,1,3,5,7-benzodioxatetraazaciclopentacosina, 15,16,17,18,19,20,21,22-octahidro-11-metoxi-	26-cloro-	Compuesto 39
1H,7H-6,2:8,12-dimeteno-13,20,1,3,5,7-benzodioxatetraazaciclodocosina, 14,15,16,17,18,19-hexahidro-10-metoxi-	23-bromo-	Compuesto 40

EJEMPLO B8

Preparación del compuesto 8

5

2,4,6,8,15,22-hexaazatetraciclo[22,3,1,1~3,7~,1~9,13~]triaconta-1(28),3,5,7(30),9,11,13(29),24,26-nonaeno-14,23-diona

10 A una solución de intermedio 29 (0,69 mmol) en DMF (100 ml), se añadió DIPEA (6,90 mmol). Esta solución se añadió gota a gota durante 1 hora a una solución de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (2,1 mmol) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con solución al 10% de NaHCO₃, a continuación se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en acetonitrilo, el precipitado se separó por filtración. El sólido se recrystalizó en acetonitrilo, después de enfriar, el

15 sólido se separó por filtración y se secó a vacío a 50 °C, proporcionando 100 mg de compuesto 8, punto de fusión 307 °C.

Compuesto que se preparó de acuerdo con el Ejemplo B8

2,4,6,8,15,21-hexaazatetraciclo[21,3,1,1~3,7~,1~9,13~]nonacosa-1(27),3,5,7(29),9,11,13(28),23,25-nonaeno-14,22-diona	Compuesto 41 p.f. 328 °C
--	-----------------------------

EJEMPLO B9

20

Preparación del compuesto 9

18-oxa-2,4,6,8,15-pentaazatetraciclo[17,2,2,1~3,7~,1~9,13~]pentacosa-3,5,7(25),9,11,13(24),19,21,22-nonaen-16-ona, sal del ácido trifluoracético

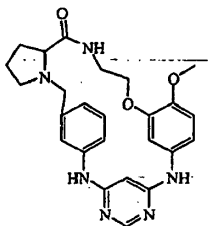
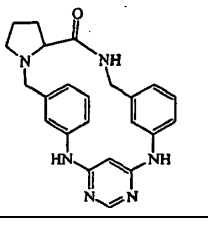
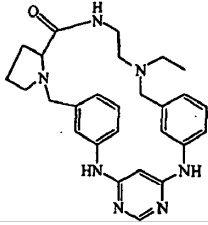
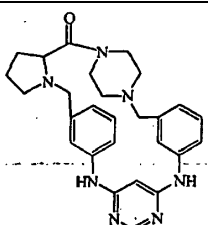
25

Una solución de intermedio 33 en DMF (20 ml) se añadió gota a gota a una solución de HBTU (0,0003 mol) y DIPEA (0,0015 mol) en DMF (10 ml) mientras se agitaba. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, el disolvente se evaporó a 50 °C bajo N₂. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna [algunos residuos se purificaron primero con un tampón NH₄OAc y luego con un tampón TFA en una columna de fase inversa; otros

30 residuos se purificaron directamente con un tampón TFA en una columna de fase inversa]. Las fracciones de producto se recogieron y luego se evaporó el disolvente y se evaporó junto con CH₃CN/MeOH, proporcionando 0,034 g de compuesto 9, aislado como una sal de ácido trifluoracético (1:1).

Compuestos que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo B9

20-oxa-1,8,10,12,14,23-hexaazapentaciclo[21,2,2,1~3,7~,1~9,13~,1~15,19~]triaconta-3,5,7(30),9,11,13(29),15,17,19(28)-nonaen-22-ona	Compuesto 42
1,8,10,12,14,23-hexaazapentaciclo[21,2,2,1~3,7~,1~9,13~,1~15,19~]triaconta-3,5,7(30),9,11,13(29),15,17,19(28)-nonaen-22-ona	Compuesto 43
1,8,10,12,14,23-hexaazapentaciclo[21,2,2,2~15,18~,1~3,7~,1~9,13~]hentriaconta-3,5,7(31),9,11,13(30),15,17,28-nonaen-22-ona, sal del ácido trifluoracético	Compuesto 44
1,8,10,12,14,22-hexaazapentaciclo[20,2,2,1~3,7~,1~9,13~,1~15,19~]nonacosa-3,5,7(29),9,11,13(28),15,17,19(27)-nonaen-21-ona	Compuesto 45
14,20-dioxa-2,4,6,8,17-pentaazatetraciclo[19,2,2,1~3,7~,1~9,13~]heptacosa-3,5,7(27),9,11,13(26),21,23,24-nonaen-18-ona, 12-metoxi-, sal del ácido trifluoracético (1:1)	Compuesto 46
2,4,6,8,15-pentaazatetraciclo[16,3,1,1~3,7~,1~9,13~]tetracosa-1(22),3,5,7(24),9,11,13(23),18,20-nonaen-16-ona, sal del ácido trifluoracético (1:1)	Compuesto 47
14-oxa-2,4,6,8,17-pentaazatetraciclo[18,3,1,1~3,7~,1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaen-18-ona, 12-metoxi-, sal del ácido trifluoracético (1:1)	Compuesto 48

	2 C ₂ HF ₃ O ₂	Compuesto 49	
2,4,6,8,15,18-hexaazatetraciclo[18,3,1,1~3,7~,1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaen-16-ona, 18-metil-, sal del ácido trifluoracético (1:1)			Compuesto 50
2,4,6,8,15,18,21-heptaazatetraciclo[21,3,1,1~3,7~,1~9,13~]nonacosa-1(27),3,5,7(29),9,11,13(28),23,25-nonaen-17-ona, 21-etil-15-metil-, sal del ácido trifluoracético (1:3)			Compuesto 51
1,8,10,12,14,21,24-heptaazapentaciclo[22,2,2,1~3,7~,1~9,13~,1~15,19~]hentriaconta-3,5,7(31),9,11,13(30),15,17,19(29)-nonaen-23-ona, 21-metil-, sal del ácido trifluoracético (1:3)			Compuesto 52
	2 C ₂ HF ₃ O ₂	Compuesto 53	
	3C ₂ HF ₃ O ₂	Compuesto 54	
2,4,6,8,15,18-hexaazatetraciclo[19,3,1,1~3,7~,1~9,13~]heptacosa-1(25),3,5,7(27),9,11,13(26),21,23-nonaen-19-ona, 15-etil-, sal del ácido trifluoracético (1:2)			Compuesto 55
	2 C ₂ HF ₃ O ₂	Compuesto 56	

EJEMPLO B10

Preparación del compuesto 10

5

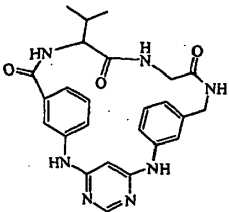
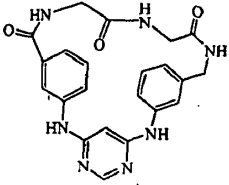
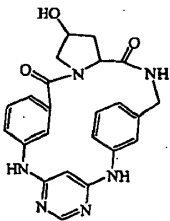
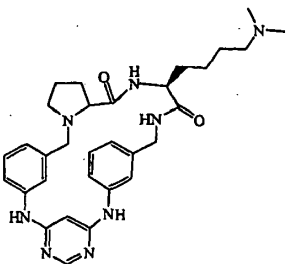
(RS)-2,4,6,8,15,18-hexaazatetraciclo[18,3,1,1~3,7~,1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaeno-14,17-diona, 16-(2-metilpropil)- sal del ácido trifluoracético

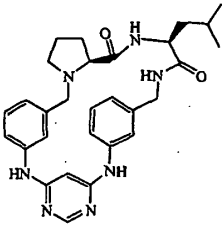
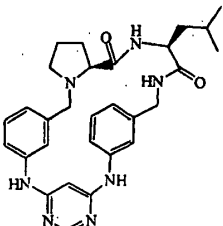
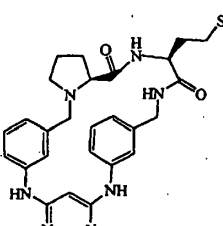
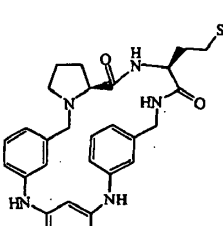
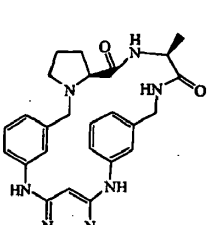
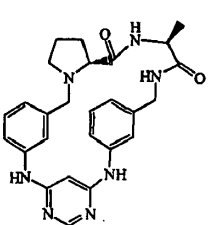
10

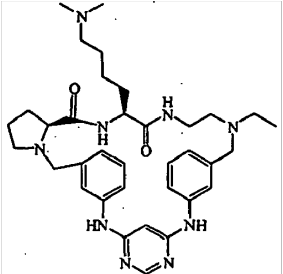
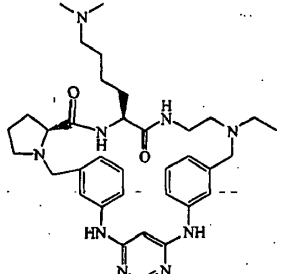
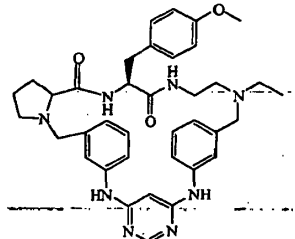
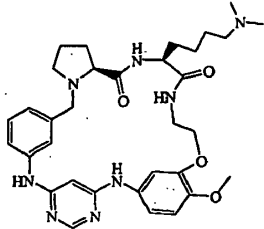
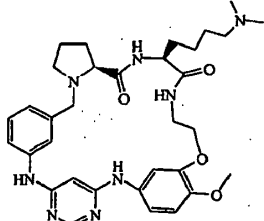
Una solución de intermedio 37 en DMF (20 ml) se añadió gota a gota a una solución de HBTU (0,0004 mol) y DIPEA (0,300 ml) en DMF (10 ml) mientras se agitaba. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó at 50 °C bajo N₂. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna [algunos residuos se purificaron primero con un tampón NH₄OAc y luego con un tampón TFA en una columna de fase inversa; otros residuos se purificaron directamente con un tampón TFA en una columna de fase inversa]. Las fracciones de producto se recogieron y luego se evaporó el disolvente y se evaporó junto con CH₃CN/MeOH, proporcionando 0,069 g de compuesto 10, aislado como una sal de ácido trifluoracético (1:1).

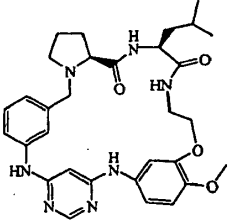
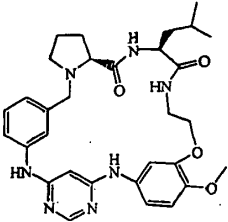
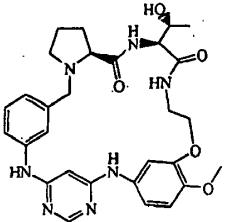
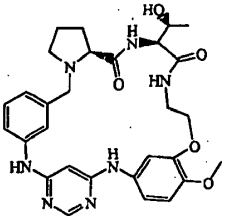
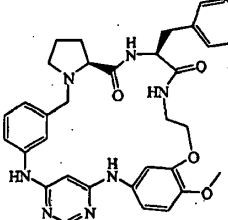
15

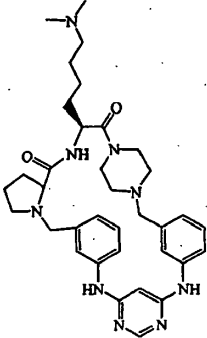
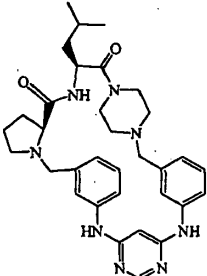
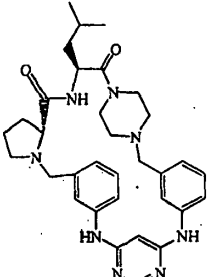
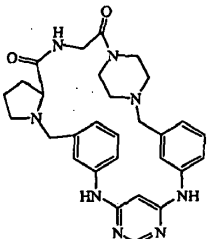
Compuestos que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo B10	
2,4,6,8,15,23-hexaazatetraciclo[23,3,1,1~3,7~,1~9,13~]hentriaconta-1(29),3,5,7(31),9,11,13(30),25,27-nonaeno-14,22-diona	Compuesto 57

2,4,6,8,15,21-hexaazatetraciclo[21,3,1,1~3,7~,1~9,13~]nonacosa-1(27),3,5,7(29),9,11,13(28),23,25-nonaeno-14,20-diona	Compuesto 58
2,4,6,8,15,18-hexaazatetraciclo[18,3,1,1~3,7~,1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaeno-14,17-diona, 16-[4-(dimetilamino)butil]-	Compuesto 59
 $C_2HF_3O_2$	Compuesto 60
 $C_2HF_3O_2$	Compuesto 61
2,4,6,8,15,18-hexaazatetraciclo[18,3,1,1~3,7~,1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaeno-14,17-diona, 16-[2-(metiltio)etil]-	Compuesto 62
2,4,6,8,15,18-hexaazatetraciclo[18,3,1,1~3,7~,1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaeno-14,17-diona, 15-metil-, sal del ácido trifluoracético (1:1)	Compuesto 63
2,4,6,8,15,18-hexaazatetraciclo[18,3,1,1~3,7~,1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaeno-14,17-diona, 16-(1-hidroxietil)-, sal del ácido trifluoracético (1:1)	Compuesto 64
2,4,6,8,15,18-hexaazatetraciclo[18,3,1,1~3,7~,1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaeno-14,17-diona, 16-(1H-imidazol-4-ilmetil)-, sal del ácido trifluoracético (1:1)	Compuesto 65
 $C_2HF_3O_2$	Compuesto 66
 $2 C_2HF_3O_2 [(R,S),(S)]$	Compuesto 67

	$C_2HF_3O_2$ [(A),(S)]	Compuesto 68
	$C_2HF_3O_2$ [(B),(S)]	Compuesto 69
	$C_2HF_3O_2$ [(A),(S)]	Compuesto 70
	$C_2HF_3O_2$ [(B),(S)]	Compuesto 71
	$C_2HF_3O_2$ [(A),(S)]	Compuesto 72
	$C_2HF_3O_2$ [(B),(S)]	Compuesto 73

	<p>.3 C₂HF₃O₂[(A),(S)]</p> <p>Compuesto 74</p>
	<p>.3 C₂HF₃O₂[(B),(S)]</p> <p>Compuesto 75</p>
	<p>.2 C₂HF₃O₂[(RS),(S)]</p> <p>Compuesto 76</p>
	<p>.2 C₂HF₃O₂ [(A),(S)]</p> <p>Compuesto 77</p>
	<p>.2 C₂HF₃O₂ [(B),(S)]</p> <p>Compuesto 78</p>

	$C_2HF_3O_2$ [(A),(S)]	Compuesto 79
	$C_2HF_3O_2$ [(B),(S)]	Compuesto 80
	$C_2HF_3O_2$ [(A),(2S,3R)]	Compuesto 81
	$C_2HF_3O_2$ [(B),(2S,3R)]	Compuesto 82
	$C_2HF_3O_2$ [(A),(S)]	Compuesto 83

	<p>.3 C₂HF₃O₂ [(RS),(S)]</p> <p>Compuesto 84</p>
	<p>.2 C₂HF₃O₂ [(A),(S)]</p> <p>Compuesto 85</p>
	<p>.2 C₂HF₃O₂ [(B),(S)]</p> <p>Compuesto 86</p>
	<p>.2 C₂HF₃O₂ [(RS)]</p> <p>Compuesto 87</p>

EJEMPLO B11

Preparación del compuesto 11

5

14-oxa-2,4,6,8,17,20-hexaazatetraciclo[20,3,1,1~3,7~,1~9,13~]octacosa-1(26),3,5,7(28),9,11,13(27),22,24-nonaen-18-ona, 12-metoxi-20-metil-

10

Se añadió DIPEA (0,012 mol) a una solución de intermedio 44(0,002 mol) en 50 ml de DMF seco (c.s.) y luego se añadió esta solución gota a gota a una mezcla de HBTU (0,006 mol) en 150 ml de DMF seco (c.s.). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Se añadió PS-NMe₃(+)-HCO₃(-) (Novabiochem, cat. 01-64-0419) y la mezcla se agitó durante la noche. Después de filtración, se añadió sílice-SO₃H (Acros, cat. 360220050) (0,016 mol) en varias porciones para "captar" el producto, a continuación la mezcla de reacción se filtró sobre un lecho corto de gel de sílice y se lavó con DCM/MeOH (9:1). El producto se

liberó entonces lavando con DCM/ NH₃ 7 N en MeOH (9:1) y, después de evaporar el disolvente, se trituró con MeOH. La filtración del precipitado proporcionó 0,1024 g del producto puro. Las aguas madres y aguas de lavado del gel de sílice se reunieron y se purificó por HPLC de fase inversa (tampón NH₄OAc) proporcionando un segundo lote de producto, proporcionando 0,0581 g de compuesto 11.

5

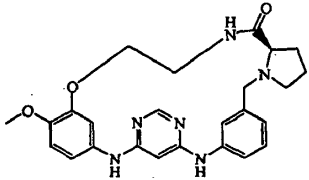
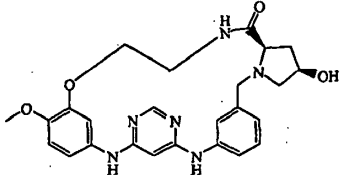
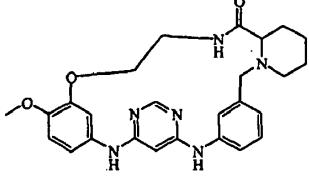
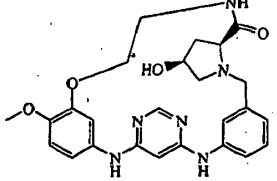
El compuesto podía aislarse de dos formas:

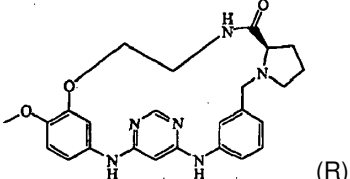
10

1. Captación y liberación: El disolvente se concentró hasta aproximadamente 100 ml después de añadir PS-NMe₃(+)-HCO₃(-) (Novabiochem, cat. 01-64-0419) (0,012 mol). La suspensión resultante se agitó durante la noche para eliminar el 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). Después de filtración y lavado con DMF, se añadió en varias porciones sílice-SO₃H (Acros, cat. 360220050) (0,016 mol) para captar el compuesto, a continuación la mezcla de reacción se filtró sobre gel de sílice y se lavó con DCM/MeOH (90/10). El producto deseado se liberó entonces lavando con NH₃ 7N al 10%/MeOH en DCM. Después de evaporación del disolvente, se añadió MeOH, y el precipitado resultante se separó por filtración dando compuesto puro 11 (0,1024 g, 12% a partir del intermedio 63).

15

HPLC de fase inversa: De forma alternativa, la mezcla de reacción se puede evaporar después de macrociclación hasta sequedad y directamente purificarse por cromatografía líquida de alta resolución (tampón NH₄OAc). En este caso, el compuesto 11 se puede obtener con un 20% de rendimiento a partir del intermedio 63, p.f. 286,3-288,1 °C.

Compuestos que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo B11	
 <p>(S)</p>	Compuesto 88 p.f. 279,0-281,2 °C
 <p>(2S-trans)</p>	Compuesto 89 p.f. 287,8-289,1 °C
 <p>(RS)</p>	Compuesto 90 p.f. 292,9-295,5 °C
20-oxa-1,8,10,12,14,23-hexaazapentaciclo[23,3,1,1~3,7~,1~9,13~,1~15,19~]dotriaconta-3,5,7(32),9,11,13(31),15,17,19(30)-nonaen-24-ona, 18-metoxi-(RS)	Compuesto 91 p.f. 281,0-285,6 °C
20-oxa-1,8,10,12,14,23-hexaazapentaciclo[23,2,2,1~3,7~,1~9,13~,1~15,19~]dotriaconta-3,5,7(32),9,11,13(31),15,17,19(30)-nonaen-24-ona, 18-metoxi-	Compuesto 92 p.f. 297,9-298,2 °C
20-oxa-1,8,10,12,14,23-hexaazapentaciclo[24,2,2,1~3,7~,1~9,13~,1~15,19~]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),15,17,19(31)-nonaen-24-ona, 18-metoxi-	Compuesto 93 p.f. 296,9-299,5 °C
20-oxa-1,8,10,12,14,23,26-heptaazapentaciclo[24,2,2,1~3,7~,1~9,13~,1~15,19~]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),15,17,19(31)-nonaen-24-ona, 18-metoxi-	Compuesto 94 p.f. 267,7-269,0 °C
 <p>(2S,4S)</p>	Compuesto 95

 (R)	Compuesto 96
20-oxa-1,8,10,12,14,23,27-heptaazapentaciclo[26,2,2,1~3,7~,1~9,13~,1~15,19~]pentatriaconta-3,5,7(35),9,11,13(34),15,17,19(33)-nonaen-24-ona, 18-metoxi-	Compuesto 97
14-oxa-2,4,6,8,17,21-hexaazatetraciclo[21,3,1,1~3,7~,1~9,13~]nonacosa-1(27),3,5,7(29),9,11,13(28),23,25-nonaen-18-ona, 12-metoxi-21-(fenilmetil)-	Compuesto 98
20-oxa-1,8,10,12,14,23-hexaazapentaciclo[23,3,1,1~3,7~,1~9,13~,1~15,19~]dotriaconta-3,5,7(32),9,11,13(31),15,17,19(30)-nonaen-24-ona, 26-hidroxi-18-metoxi-	Compuesto 99
14-oxa-2,4,6,8,17,20-hexaazatetraciclo[20,3,1,1~3,7~,1~9,13~]octacosa-1(26),3,5,7(28),9,11,13(27),22,24-nonaen-18-ona, 20-etil-12-metoxi-	Compuesto 100
14-oxa-2,4,6,8,17,22-hexaazatetraciclo[22,3,1,1~3,7~,1~9,13~]triaconta-1(28),3,5,7(30),9,11,13(29),24,26-nonaen-18-ona, 12-metoxi-22-metil-	Compuesto 101
14-oxa-2,4,6,8,17,21-hexaazatetraciclo[21,3,1,1~3,7~,1~9,13~]nonacosa-1(27),3,5,7(29),9,11,13(28),23,25-nonaen-18-ona, 12-metoxi-21-fenil-	Compuesto 102

EJEMPLO B12

Preparación del compuesto 12

5 6,2:12,8-dimeteno-7H-13,1,3,5,7,17,20-benzoxahexaazacicotetrasina-18,21-diona, 25-cloro-1,14,15,16,17,19,20,22-octahidro-11-metoxi-19-(2-metilpropil)-, (19S)-

10 Una mezcla de intermedio 49 (0,0062 mol), HBTU (0,0081 mol) y trietilamina (0,0187 mol) en DCM/THF/DMF (170 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se cristalizó en DCM/MeOH. El precipitado se separó por filtración, se lavó con DCM, éter dietílico y luego se secó a vacío. El sólido se recrystalizó en THF. La adición de DIPE al filtrado dio una segunda tanda de compuesto 12 (L)-(S), punto de fusión 191 °C.

Compuestos que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo B12		
1H,7H-6,2:12,8-dimeteno-13,1,3,5,7,16,19-benzoxahexaazacicotetrasina-17,20(14H)-diona, 24-cloro-15,16,18,19,21-pentahidro-11-metoxi-	24-	Compuesto 103 p.f. 240 °C
6,2:12,8-dimeteno-7H-13,1,3,5,7,17,20-benzoxahexaazacicotetrasina-18,21-diona, 1,14,15,16,17,19,20,22-octahidro-11-metoxi-17-[2-(4-morfolinil)etil]-, sal del ácido trifluoracético		Compuesto 104 p.f. 154 °C
6,2:8,12-dimeteno-7H-13,1,3,5,7,17,20-benzoxahexaazacicotetrasina-18,21-diona, 25-cloro-1,14,15,16,17,19,20,22-octahidro-11-metoxi-19,19-dimetil-	25-cloro-	Compuesto 105 p.f. >250 °C
1H,7H-6,2:8,12-dimeteno-13,1,3,5,7,16,19-benzoxahexaazacicotetrasina-17,20(14H)-diona, 24-cloro-15,16,18,19,21-pentahidro-18,18-dimetil-11-[3-(4-morfolinil)propoxi]-	24-	Compuesto 106 p.f. >260 °C
1H,7H-6,2:8,12-dimeteno-13,1,3,5,7,16,19-benzoxahexaazacicotetrasina-17,20(14H)-diona, 24-cloro-15,16,18,19,21-pentahidro-11-[3-(4-morfolinil)propoxi]-, sal del ácido clorhídrico (1:2)	24-	Compuesto 107 p.f. 180 °C.

EJEMPLO B13

Preparación del compuesto 13

20 1H,7H-6,2:8,12-dimeteno-13,20,1,3,5,7,17-benzodioxapentaazacilodocosina, 23-cloro-14,15,16,17,18,19-hexahidro-11-metoxi-

25 El intermedio 56 (0,0083 mol) se disolvió en DCM/MeOH. Se añadió tolueno. La mezcla se evaporó a vacío. El residuo se suspendió en THF (160 ml). Se añadió trifenilfosfina (0,0248 mol). Se añadió una solución de DIAD (0,0247 mol) en THF (50 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche luego se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre agua y EtOAc/éter dietílico. La fase orgánica se separó, se secó

(MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 96/4/0,3; 20-45 µm), proporcionando 1,44 g de un sólido blanquecino. Este se trituro seguidamente con acetonitrilo/éter isopropílico, se separó por filtración y se secó a vacío, proporcionando 0,995 g de compuesto 13, p.f. >260 °C .

5

Compuesto que se preparó de acuerdo con el Ejemplo B13	
14,20-dioxa-2,4,6,8,17-pentaazatetraciclo[19,3,1,1~3,7~,1~9,13~]heptacosa-1(25),3,5,7(27),9,11,13(26),21,23-nonaen-16-ona, 12,22-dimetoxi-	Compuesto 108 p.f. 257 °C

EJEMPLO B14

Preparación del compuesto 14

10

2,4,6,8,15,18-hexaazatetraciclo[18,3,1,1~3,7~,1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaen-14-ona, 23-metoxi-

15

Una mezcla de intermedio 62 (0,00021 mol), HBTU (0,00053 mol) y DIPEA (0,00084 mol) en DMF (100 ml) y piperidina (10 ml) se hizo reaccionar durante 3 horas a temperatura ambiente, a continuación se añadió morfolina (10 ml) y después de 90 minutos el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Las fracciones de producto deseado se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,008 g de compuesto 14.

Compuesto que se preparó de acuerdo con el Ejemplo B14	
14-oxa-2,4,6,8,17-pentaazatetraciclo[17,3,1,1~3,7~,1~9,13~]pentacosa-1(23),3,5,7(25),9,11,13(24),19,21-nonaen-18-ona, 12-metoxi-	Compuesto 109

20

EJEMPLO B15

Preparación del compuesto 15

25

14-oxa-2,4,6,8,17,20-hexaazatetraciclo[20,3,1,1~3,7~,1~9,13~]octacosa-1(26),3,5,7(28),9,11,13(27),22,24-nonaen-18-ona, 12-metoxi-19-(fenilmetil)-

30

Se añadió DIPEA (0,0050 mol) a una solución de intermedio 64 (0,0005 mol) en DMF seco (30 ml) y la mezcla se agitó, a continuación se añadió la solución obtenida gota a gota a una solución de HBTU (0,0015 mol) en DMF seco (100 ml) y después de 1 hora se evaporó el disolvente. DCM, se añadieron agua y carbonato potásico y la mezcla de reacción se agitó. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo 2 veces con DCM. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron (carbonato potásico anhidro), se separó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (NH₄OAc). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo (0,0491 g - 19%) se disolvió en MeOH/DCM (10/90), a continuación la mezcla resultante se filtró a través de Extrelut y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,0353 g (14%) de compuesto 15.

35

EJEMPLO B16

40

Preparación del compuesto 16

6,2:12,8-dimeteno-7H-13,1,3,5,7,19-benzoxapentaazaciclodocosina, 23-cloro-22-fluoro-1,14,15,16,17,18,19,20-octahidro-11-(2-metoxietoxi)-19-metil-

45

Una solución de 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0,0013 mol) en THF (3 ml) y una solución de tributil-fosfina (0,0013 mol) en THF (3 ml) se añadieron gota a gota simultáneamente a una solución de intermedio 70 (0,0008 mol) en THF/DMF 80/20 (22 ml) durante un período de 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana, a continuación se vertió en carbonato potásico al 10% y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El aceite bruto (1,9 g) se cristalizó en acetonitrilo. El precipitado se separó por filtración y se secó. El residuo (0,46 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM 100 luego DCM/MeOH 98/2; 15-40 µm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo (0,23 g, 52%) se cristalizó en acetonitrilo. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,197 g (44%) de compuesto 16, punto de fusión 203 °C.

50

55

EJEMPLO B17

Preparación del compuesto 17

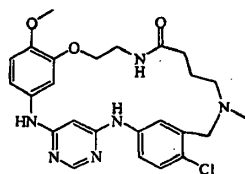
3,5,7,14,17-pentaazapentaciclo[19,2,2,2~14,17~,1~2,6~,1~8,12~]nonacosa-2,4,6(29),8,10,12(28),21,23,24-nonaen-18-ona, sal del ácido trifluoracético

- 5 Una solución de intermedio 73 en DMF (20 ml) se añadió gota a gota a una solución de HBTU (0,0004 mol) y DIPEA (0,300 ml) en DMF (10 ml) mientras se agitaba. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, el disolvente se evaporó a 50 °C bajo N₂. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna [algunos residuos se purificaron primero con un tampón NH₄OAc y luego con un tampón TFA en una columna de fase inversa; otros residuos se purificaron directamente con un tampón TFA en una columna de fase inversa]. Las fracciones de producto se recogieron y luego se evaporó el disolvente y se evaporó junto con acetonitrilo/MeOH, proporcionando 0,014 g de compuesto 17, aislado como una sal de ácido trifluoracético (1:1).

Compuesto que se preparó de acuerdo con el Ejemplo B17	
1,8,10,12,22-pentaazapentaciclo[20,2,2,1~3,7~,1~9,13~,1~14,18~]nonacosa-3,5,7(29),9,11,13(28),14,16,18(27)-nonaen-21-ona, sal del ácido trifluoracético (1:1)	Compuesto 110

EJEMPLO B18

- 15 Preparación del compuesto 111

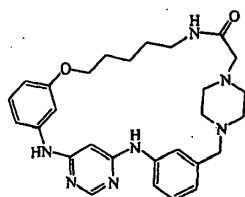


.C₂HF₃O₂ (1:1)

- 20 Se añadió DIPEA (0,000750 mol) a mezcla de intermedio 79 (0,000250 mol) en 10 ml de DMF. Esta mezcla se añadió gota a gota a una solución de HBTU (0,000750 mol) en DMF (20 ml) durante un período de 2 horas. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó (vacío con bomba de aceite). El residuo se purificó por HPLC. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, proporcionando compuesto 111.

- 25 EJEMPLO B19

Preparación del compuesto 112

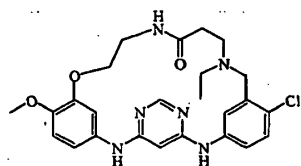


- 30 .C₂HF₃O₂ (1:1)

- Una solución de intermedio 85 (bruto) en DMF (20 ml) se añadió gota a gota a una solución de HBTU (0,00040 mol) y DIPEA (0,300 ml) en DMF (10 ml) y después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en columna de fase inversa [primero se purificó con un tampón NH₄OAc y luego se desaló con un tampón TFA en una columna de fase inversa]. Las fracciones de producto se recogieron y luego se evaporó el disolvente (GeneVac), proporcionando 0,061 g de compuesto 112.

EJEMPLO B20

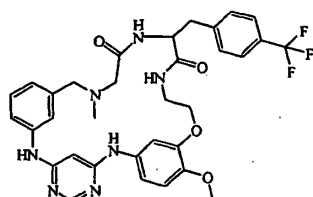
- 40 Preparación del compuesto 113



Se añadió DIPEA (0,015 mol) a una solución de intermedio 95 (0,0025 mol) en DMF seco (10 ml) y esta solución se añadió gota a gota a una mezcla de HBTU (0,0075 mol) en DMF seco (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (tampón NH_4OAc), proporcionando 0,014 g de compuesto 113.

EJEMPLO B21

10 Preparación del compuesto 114

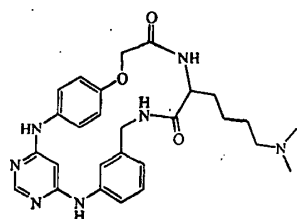


$\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ (1:1)

Una solución de intermedio 93 (bruto) en DMF (20 ml) se añadió gota a gota a una solución de HBTU (0,00040 mol) y DIPEA (0,300 ml) en DMF (10 ml) y después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en columna de fase inversa usando un eluyente con un tampón NH_4OAc en las tuberías de preparación. Las fracciones de producto se recogieron y luego se evaporó el disolvente. Los residuos se desalaron luego por HPLC de fase inversa usando un tampón TFA. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente (Genevac), proporcionando 0,008 g de compuesto 114.

EJEMPLO B22

25 Preparación del compuesto 115

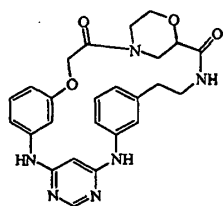


$\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ (1:1)

Una solución de intermedio 107 (bruto) en DMF (20 ml) se añadió gota a gota a una solución de HBTU (0,00040 mol) y DIPEA (0,300 ml) en DMF (10 ml) y después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó bajo un flujo de N_2 a 70 °C. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en columna de fase inversa usando un eluyente con un tampón NH_4OAc en las tuberías de preparación. Las fracciones de producto se recogieron y luego se evaporó el disolvente. Los residuos se desalaron luego por HPLC de fase inversa en las tuberías de preparación usando un tampón TFA. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente (Genevac), proporcionando 0,007 g de compuesto 115.

EJEMPLO B23

Preparación del compuesto 116



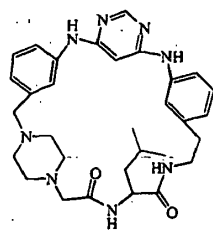
$\cdot C_2HF_3O_2$ (1:1)

(RS)

Una solución de intermedio 108 (bruto) en DMF (20 ml) se añadió gota a gota (usando una bomba multicanal) a una solución de HBTU (0,00040 mol) y DIPEA (0,300 ml) en D (10 ml) y después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en columna de fase inversa [primero se purificó con un tampón NH_4OAc (por tuberías de preparación) y luego se desaló con un tampón TFA en una columna de fase inversa (por tuberías de preparación)]. Las fracciones de producto se recogieron y luego se evaporó el disolvente, proporcionando 0,009 g de compuesto 116.

10 EJEMPLO B24

Preparación del compuesto 117



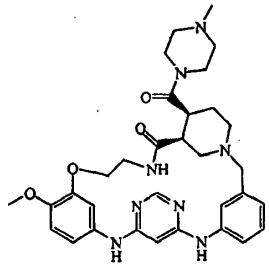
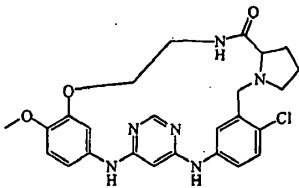
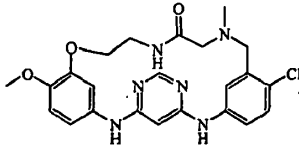
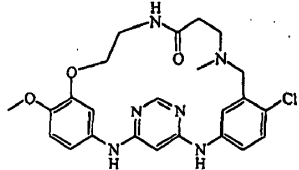
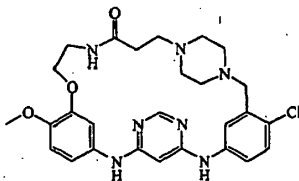
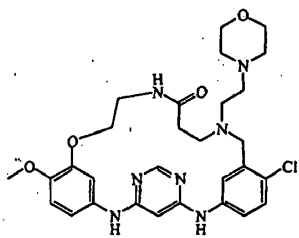
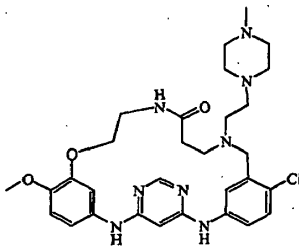
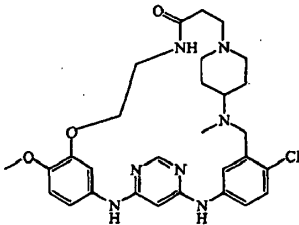
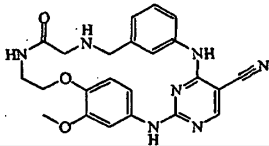
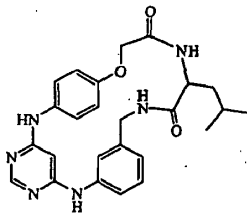
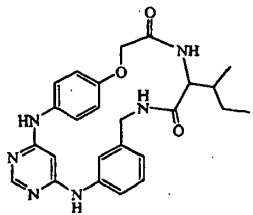
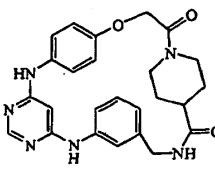
$C_2HF_3O_2$ (1:1)

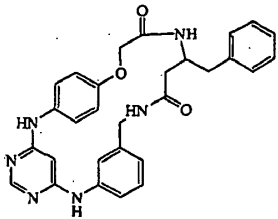
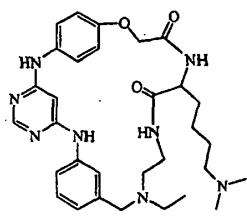
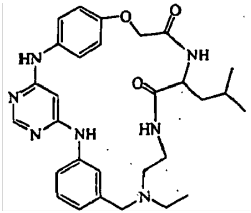
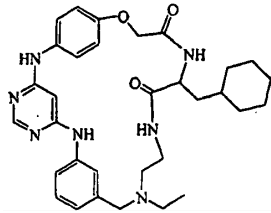
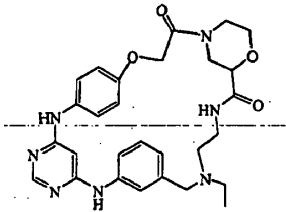
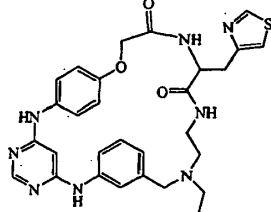
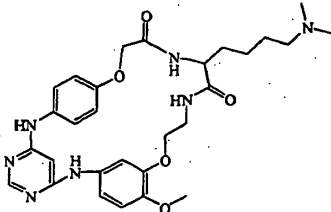
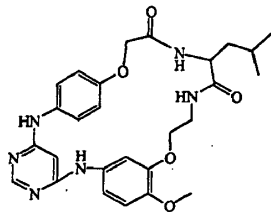
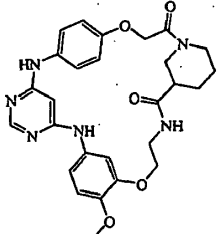
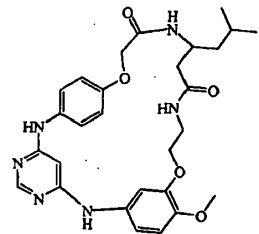
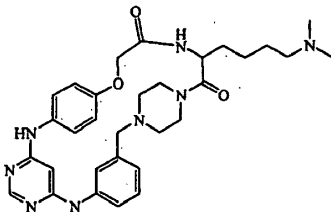
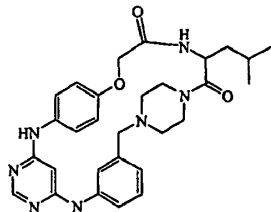
Una solución de intermedio 109 (bruto) en DMF (20 ml) se añadió gota a gota (usando una bomba multicanal Watson-Marlow) a una solución de HBTU (0,00040 mol) y DIPEA (0,300 ml) en DMF (10 ml) y después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en columna de fase inversa [primero se purificó con un tampón NH_4OAc (por tuberías de preparación) y luego se desaló con un tampón TFA en una columna de fase inversa (por tuberías de preparación)]. Las fracciones de producto se recogieron y luego se evaporó el disolvente, proporcionando 0,023 g de compuesto 117.

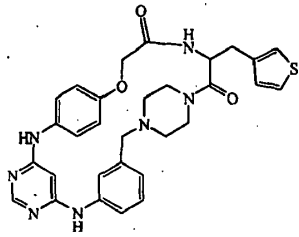
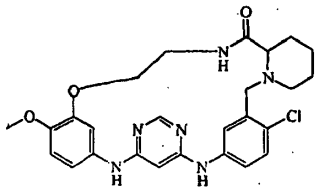
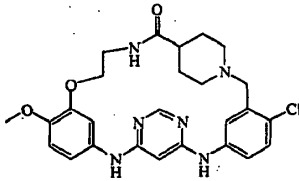
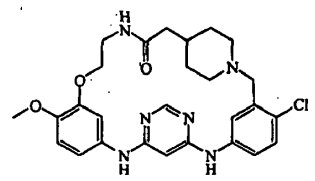
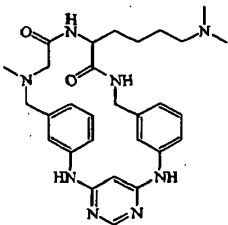
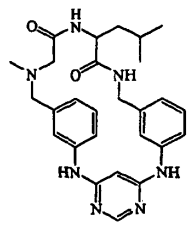
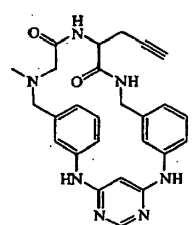
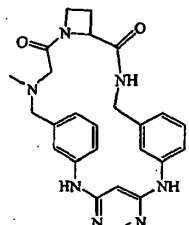
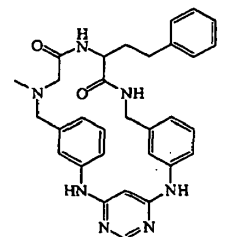
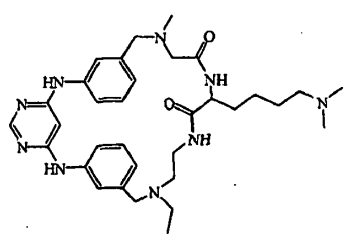
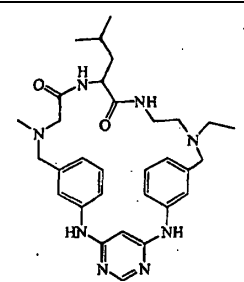
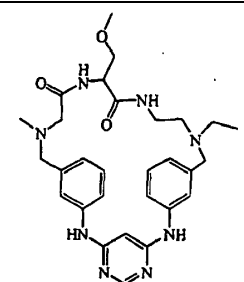
La Tabla F-1 lista los compuestos que se prepararon de acuerdo con uno de los Ejemplos anteriores. Se usaron las siguientes abreviaturas en las tablas: $C_2HF_3O_2$ significa sal trifluoroacetato.

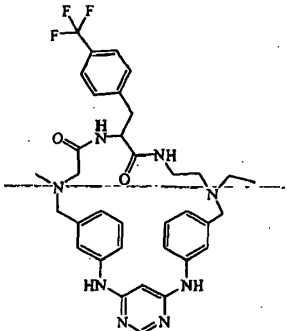
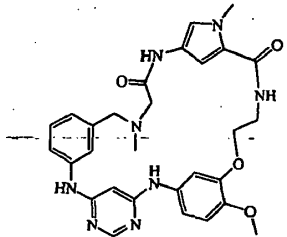
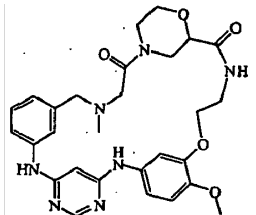
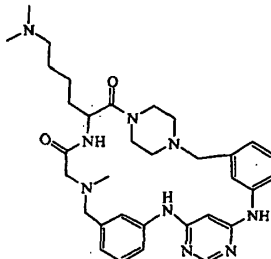
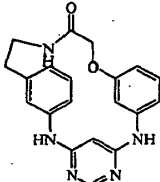
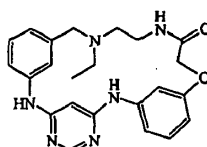
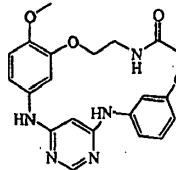
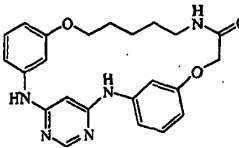
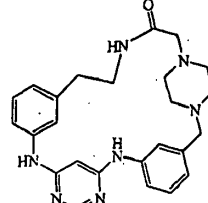
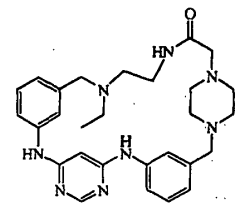
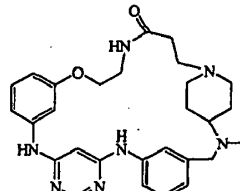
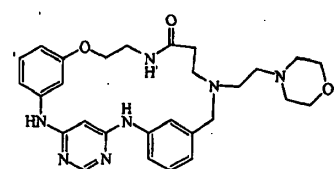
Tabla F-1

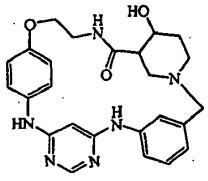
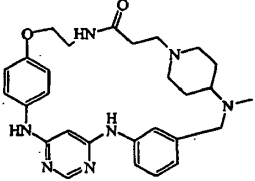
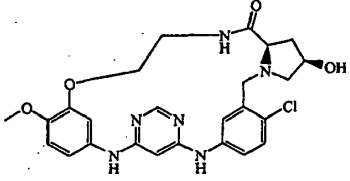
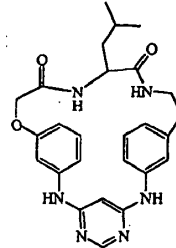
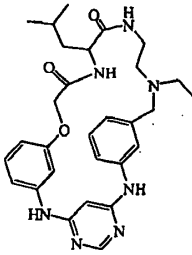
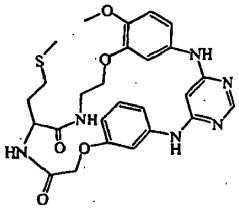
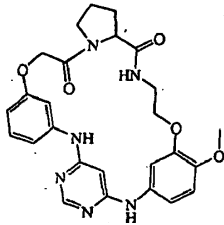
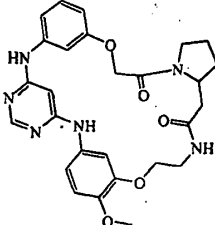
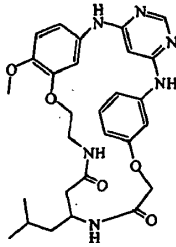
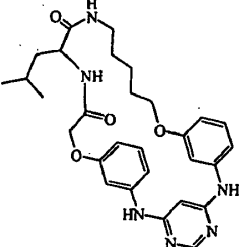
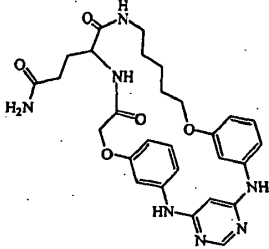
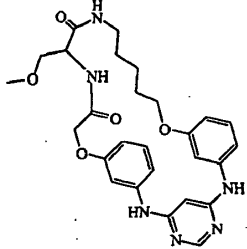
<p>$\cdot 2 C_2HF_3O_2$; Comp. n.º 118; Ej. [B20]</p>	<p>Comp. n.º 119; Ej. [B20]</p>

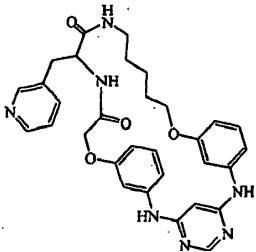
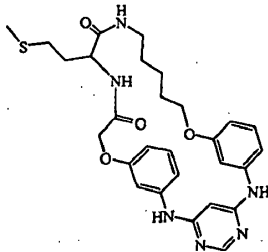
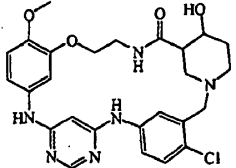
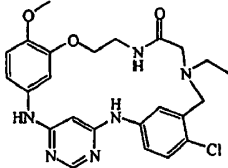
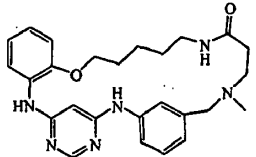
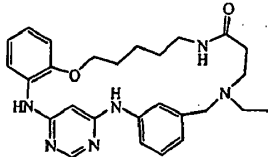
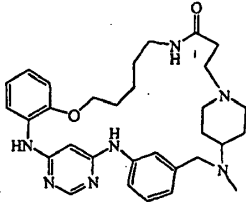
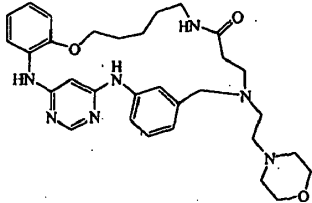
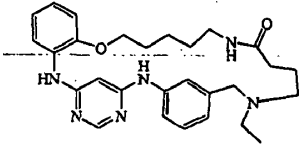
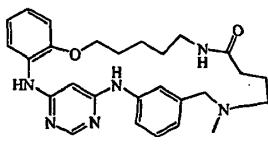
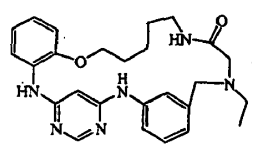
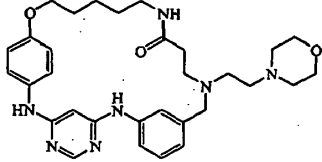
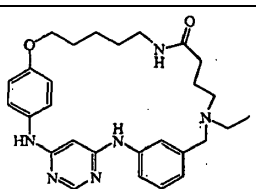
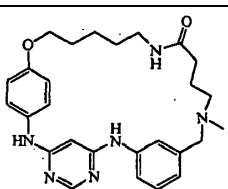
	
Comp. n.º 120; Ej. [B20]	Comp. n.º 121; Ej. [B20]
	
Comp. n.º 122; Ej. [B20]	Comp. n.º 123; Ej. [B20]
	
Comp. n.º 124; Ej. [B19]	Comp. n.º 125; Ej. [B20]
	
Comp. n.º 126; Ej. [B20]	Comp. n.º 127; Ej. [B20]
	
Comp. n.º 128; Ej. [B20]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 129; Ej. [B22]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 130; Ej. [B22]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 131; Ej. [B23]

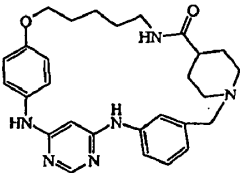
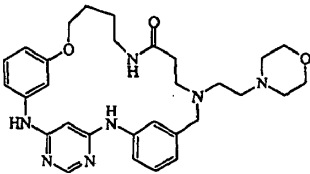
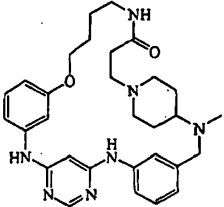
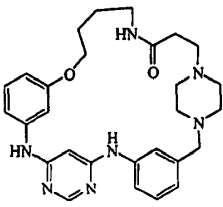
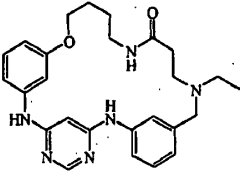
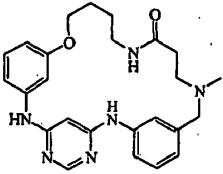
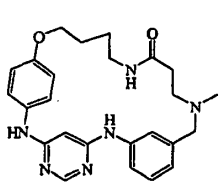
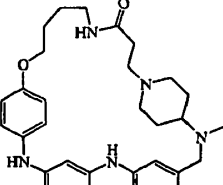
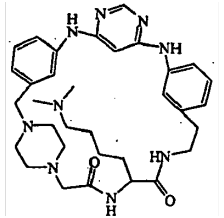
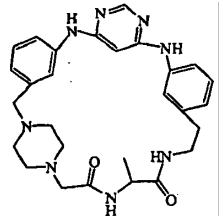
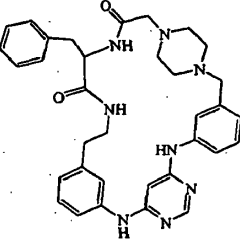
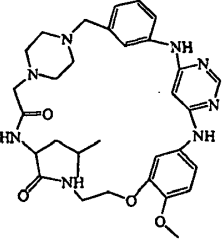
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 132; Ej. [B22]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 133; Ej. [B22]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 134; Ej. [B22]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 135; Ej. [B22]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 136; Ej. [B22]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 137; Ej. [B22]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 138; Ej. [B21]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 139; Ej. [B21]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 140; Ej. [B22]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 141; Ej. [B21]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 142; Ej. [B21]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 143; Ej. [B21]

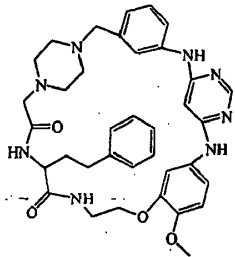
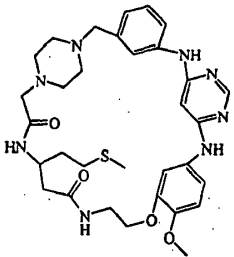
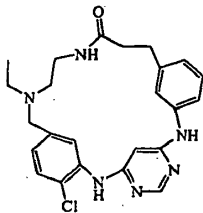
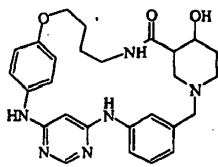
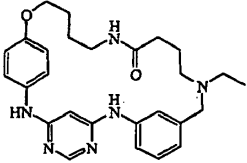
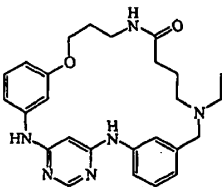
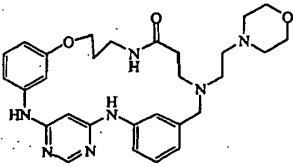
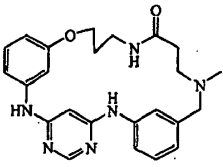
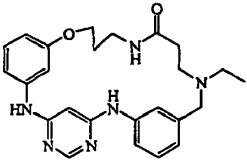
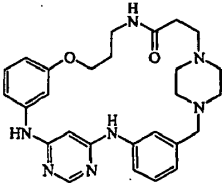
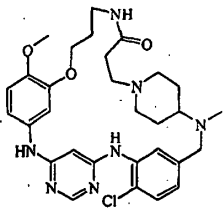
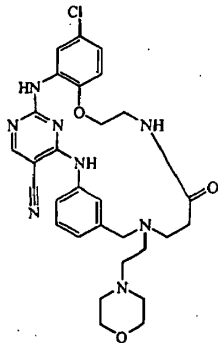
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 144; Ej. [B21]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 145; Ej. [B20]; (RS)
	
Comp. n.º 146; Ej. [B20]	Comp. n.º 147; Ej. [B19]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 148; Ej. [B22]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 149; Ej. [B22]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 150; Ej. [B22]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 151; Ej. [B22]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 152; Ej. [B22]	Comp. n.º 153; Ej. [B21]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 154; Ej. [B21]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 155; Ej. [B21]

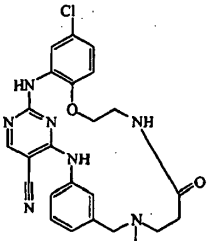
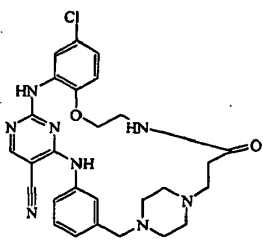
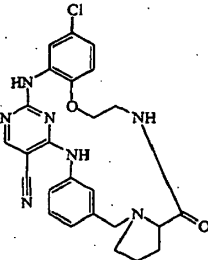
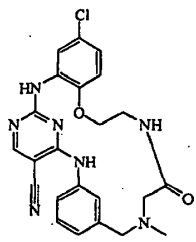
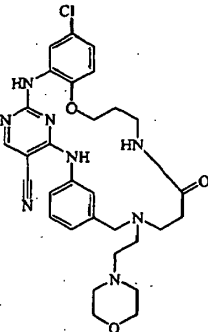
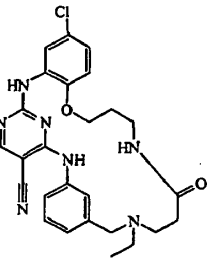
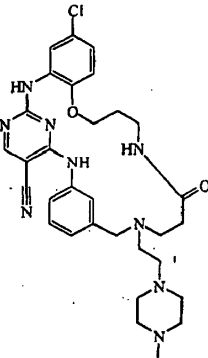
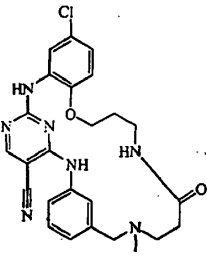
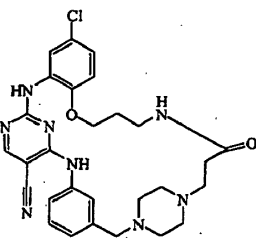
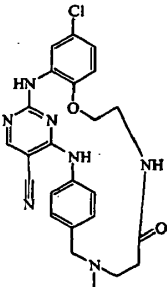
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 156; Ej. [B21]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 157; Ej. [B22]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 158; Ej. [B22]; (RS)	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 159; Ej. [B21]
	
.C ₇ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 160; Ej. [B19]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 161; Ej. [B 19]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 162; Ej. [B19]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 163; Ej. [B19]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 164; Ej. [B19]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 165; Ej. [B19]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 166; Ej. [B20]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 167; Ej. [B20]

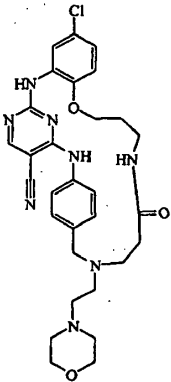
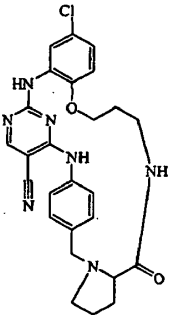
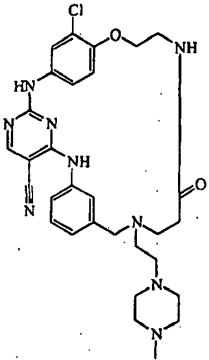
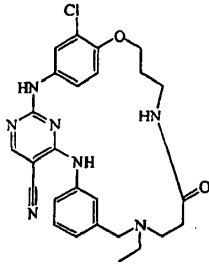
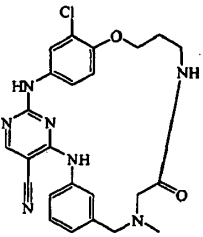
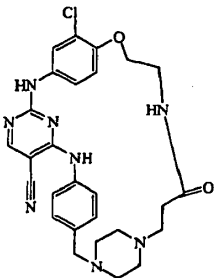
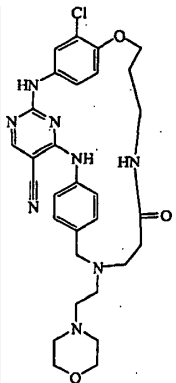
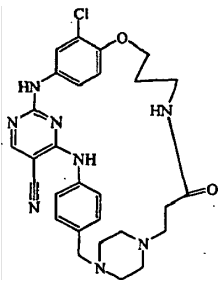
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 168; Ej. [B20]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 169; Ej. [B20]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 170; Ej. [B20]; (2S-TRANS)	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 171; Ej. [B22]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 172; Ej. [B22]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 173; Ej. [B21]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 174; Ej. [B22]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 175; Ej. [B22]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 176; Ej. [B21]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 177; Ej. [B21]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 178; Ej. [B21]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 179; Ej. [B21]

	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 180; Ej. [B21]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 181; Ej. [B21]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 182; Ej. [B20]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 183; Ej. [B20]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 184; Ej. [B20]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 185; Ej. [B20]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 186; Ej. [B20]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 187; Ej. [B20]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 188; Ej. [B20]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 189; Ej. [B20]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 190; Ej. [B20]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 191; Ej. [B20]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 192; Ej. [B20]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 193; Ej. [B20]

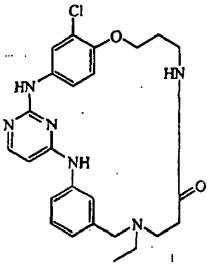
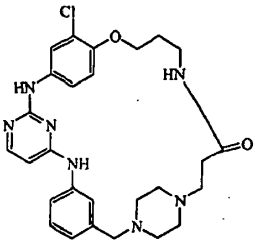
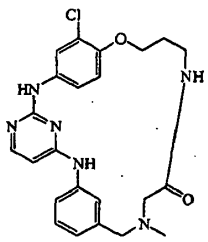
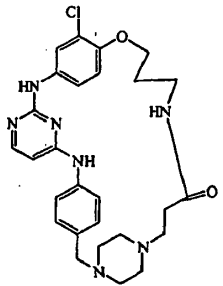
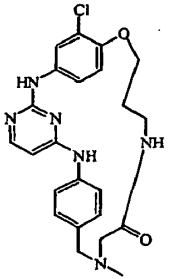
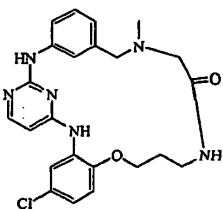
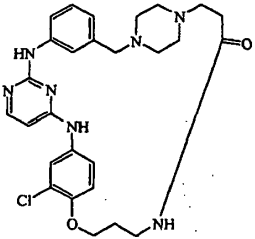
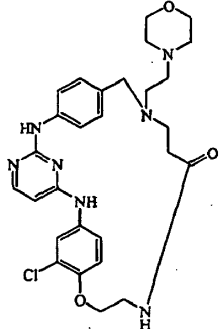
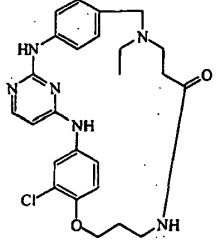
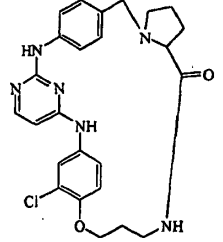
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 194; Ej. [B20]	Comp. n.º 195; Ej. [B20]
	
Comp. n.º 196; Ej. [B20]	Comp. n.º 197; Ej. [B19]
	
Comp. n.º 198; Ej. [B20]	Comp. n.º 199; Ej. [B20]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 200; Ej. [B20]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 201; Ej. [B20]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 202; Ej. [B24]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 203; Ej. [B24]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 204; Ej. [B24]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 205; Ej. [B24]

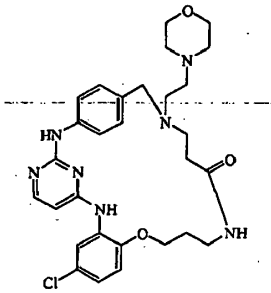
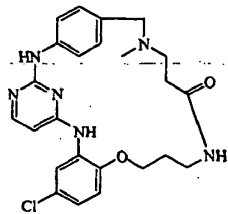
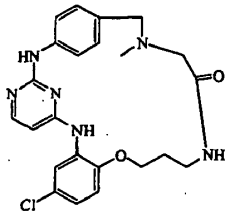
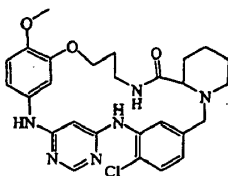
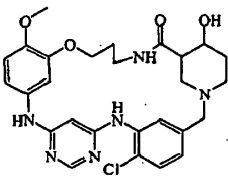
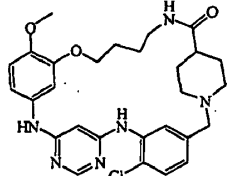
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 206; Ej. [B24]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 207; Ej. [B24]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 208; Ej. [B20]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 209; Ej. [B20]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 210; Ej. [B20]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 211; Ej. [B20]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 212; Ej. [B20]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 213; Ej. [B20]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 214; Ej. [B20]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 215; Ej. [B19]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 216; Ej. [B20]	Comp. n.º 217; Ej. [B20]

	
Comp. n.º 218; Ej. [B20]	Comp. n.º 219; Ej. [B19]
	
Comp. n.º 220; Ej. [B20]	Comp. n.º 221; Ej. [B20]
	
Comp. n.º 222; Ej. [B20]	Comp. n.º 223; Ej. [B20]
	
Comp. n.º 224; Ej. [B20]	Comp. n.º 225; Ej. [B20]
	
Comp. n.º 226; Ej. [B19]	Comp. n.º 227; Ej. [B20]

	
Comp. n.º 228; Ej. [B20]	Comp. n.º 229; Ej. [B20]
	
Comp. n.º 230; Ej. [B20]	Comp. n.º 231; Ej. [B20]
	
Comp. n.º 232; Ej. [B20]	Comp. n.º 233; Ej. [B19]
	
Comp. n.º 234; Ej. [B20]	Comp. n.º 235; Ej. [B19]

Comp. n.º 236; Ej. [B19]	Comp. n.º 237; Ej. [B20]
Comp. n.º 238; Ej. [B20]	Comp. n.º 239; Ej. [B20]
Comp. n.º 240; Ej. [B20]	Comp. n.º 241; Ej. [B20]
Comp. n.º 242; Ej. [B20]	Comp. n.º 243; Ej. [B20]
Comp. n.º 244; Ej. [B20]	Comp. n.º 245; Ej. [B20]

	
Comp. n.º 246; Ej. [B20]	Comp. n.º 247; Ej. [B 19]
	
Comp. n.º 248; Ej. [B20]	Comp. n.º 249; Ej. [B19]
	
Comp. n.º 250; Ej. [B20]	Comp. n.º 251; Ej. [B20]
	
Comp. n.º 252; Ej. [B19]	Comp. n.º 253; Ej. [B20]
	
Comp. n.º 254; Ej. [B20]	Comp. n.º 255; Ej. [B20]

	
Comp. n.º 256; Ej. [B20]	Comp. n.º 257; Ej. [B20]
	
Comp. n.º 258; Ej. [B20]	Comp. n.º 259; Ej. [B20]
	
Comp. n.º 260; Ej. [B20]	Comp. n.º 261; Ej. [B20]

IDENTIFICACIÓN DE COMPUESTOS

Métodos de CLEM:

5 El gradiente de HPLC se suministró por un sistema Waters Alliance HT 2790 con un calentador de columna ajustado a 40 °C. El flujo de la columna se dividió a un detector de fotodiode array (PDA) Water 996 y a un espectrómetro de masas Waters-Micromass ZQ con una fuente de ionización de electropulverización que funcionaba en modo de ionización positivo y negativo.

10

Método 1:

15 La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A acetato amónico 25 mM al 95% + acetonitrilo al 5%; fase móvil B acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para poner en funcionamiento unas condiciones de gradiente desde 100% de A hasta 50% de B y 50% de C en 6,5 minutos, hasta 100% de B en 1 minuto, 100% de B durante 1 minuto y reequilibrado con 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl.

20 *Método 2:*

20 La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una Chromolith (4,6 x 25 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A acetato amónico 25 mM al 95% + acetonitrilo al 5%; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para poner en funcionamiento unas condiciones de gradiente desde 96% de A hasta 2% de B y 2% de C en 0,9 minutos, hasta 49% de B y 49% de C en 0,3 minutos, 100% de B durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl.

25

Método 3:

30 La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A metanol/H₂O; fase móvil B ácido fórmico al 0,1%) para poner en funcionamiento unas condiciones de gradiente desde 100% de B hasta 5% B 12 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl.

Método 4:

- 5 La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A acetato amónico 25 mM al 95% + acetonitrilo al 5%; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para poner en funcionamiento unas condiciones de gradiente desde 100% de A hasta 30% de A, 35% de B; 35% de C en 3 minutos hasta 50% de B y 50% de C en 3,5 minutos, hasta 100% de B en 0,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 ul.

Método 5:

- 10 La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Kromasil C18 (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A acetato amónico; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: ácido fórmico) para poner en funcionamiento unas condiciones de gradiente desde 30% de A, 40% de B, 30% de C durante 1 minuto hasta 100% de de B durante 5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 ul.

15 *Método 6:*

- 20 La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3,5 mm, 3,9 x 150 mm) con un caudal de 1 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A acetato amónico; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: ácido fórmico) para poner en funcionamiento unas condiciones de gradiente desde 85% de A, 15% de B durante 3 minutos hasta 80% de B durante 6 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 ul.

Tabla: Tiempo de retención (Tr en minutos) y peso molecular como MH⁺

Comp. N.º	Método CLEM	Tr	MH ⁺	Comp. N.º	Método CLEM	Tr	MH ⁺
2	1	3,96	374	14	1	2,83	391
3	1	3,05	373	15	1	4,53	511
5	1	3,09	400	16	5	2,8	516
6	3	7,78	552	17	4	5,42	400
7	1	6,17	441	18	1	4,47	415
8	1	3,48	431	19	1	4,77	376
9	4	5,15	348	20	3	6,92	373
10	1	4,08	431	21	1	4,77	404
11	1	3,79	435	22	1	4,38	390
12	6	8,6	553	23	2	0,73	348
13	6	7,81	442	25	3	9,09	417
26	1	5,16	431	59	2	0,6	474
27	3	8,44	403	61	2	0,6	432
28	3	9,12	417	62	1	3,65	449
31	3	6,9	538	63	2	0,65	389
34	1	5,95	441	64	2	0,65	419
37	1	7,1	499	65	2	0,63	455
41	1	3,67	417	66	4	4,85	431
42	2	0,7	417	67	4	5,45	557
43	3	3,18	415	68	4	5,53	530
44	2	0,81	429	69	4	6,1	514
45	1	3,5	399	70	4	5,75	532
46	4	5,29	408	71	4	6,08	532
47	2	0,66	332	72	4	5,73	472
48	2	0,71	392	73	4	5,6	472
49	2	0,83	461	74	4	6,43	628

ES 2 442 458 T3

50	4	5,78	375	75	4	6,87	628
51	4	5,35	446	76	4	7,32	649
52	4	5,37	444	77	4	5,78	617
53	2	0,89	401	78	4	5,78	617
54	2	0,93	461	79	4	6,31	574
55	2	0,84	403	80	4	6,68	574
56	2	0,73	470	81	4	5,75	562
57	2	4,21	445	82	4	6,07	562
58	2	3,75	417	83	4	6,65	638
84	4	5,63	626	109	1	3,46	521
85	4	6,18	583	110	3	0,78	400
86	4	6,71	583	118	4	5,36	435
87	4	5,83	527	119	1	3,46	601
88	1	4,19	461	120	1	3,86	601
90	1	4,33	475	121	3	4,65	495
91	1	3,84	475	122	3	4,61	469
92	1	3,41	477	123	1	4,53	483
93	1	2,85	489	113	3	6,37	497
94	1	3,44	490	124	3	6,14	538
95	4	5,42	477	125	3	6,83	582
96	4	5,55	461	126	3	4,72	595
97	4	5,13	518	127	3	5,72	566
98	4	6,26	525	128	3	7,15	446
99	4	5,43	491	115	3	3,89	504
100	4	5,91	449	129	3	7,18	461
101	4	4,98	463	130	3	7,23	461
102	4	6,16	511	131	3	6,38	459
103	6	7,2	483	132	3	7,86	509
104	6	6,73	576	133	3	3,16	575
105	6	7,74	525	134	3	5,82	532
106	6	7,43	624	135	3	7,33	572
107	6	7,03	596	136	3	4,71	532
108	6	6,53	438	137	3	4,93	573
138	3	4,38	564	163	3	8,29	420
139	3	7,36	521	164	3	4,33	444
140	3	6,22	519	165	3	2,95	501
141	3	7,71	535	112	3	5,89	502
142	3	3,09	573	116	4	5,48	475
143	3	5,59	530	171	4	5,97	475
144	3	5,56	570	172	4	6,37	532

146	3	4,96	509	173	4	5,51	539
147	3	4,35	523	174	4	5,38	505
148	3	3,4	531	175	4	5,49	519
149	3	3,6	488	176	4	5,69	535
150	3	4,35	470	177	4	6,38	533
151	3	4,32	458	178	4	5,6	548
152	3	6,34	536	179	4	6,02	521
154	3	4,58	559	180	4	5,84	568
155	3	3,05	547	181	4	6,15	551
156	3	6,46	661	117	4	6,04	557
157	3	5,08	557	202	4	5,04	600
158	3	4,48	548	203	4	5,56	515
114	3	7,89	650	204	4	5,99	591
159	3	2,3	600	205	4	5,84	603
160	3	6,11	362	206	4	6,18	651
161	3	4,39	419	207	4	5,77	635
162	3	6,24	408	208	4	4,3	451

C. Ejemplos farmacológicos

Se ensayó la inhibición *in vitro* de un panel de cinasas usando tecnología de filtro de fibra de vidrio como se describe por Davies, S.P. et al., Biochem J. (2000), 351; páginas 95-105.

En la tecnología de filtro de fibra de vidrio se mide la actividad de la cinasa de interés usando un sustrato apropiado que se incuba con la proteína cinasa antes citada en presencia de ATP radiomarcado (^{33}P). A continuación, se mide la fosforilación (^{33}P) del sustrato como radiactividad ligada en un filtro de fibra de vidrio.

Descripción detallada

Todas las cinasas se diluyeron previamente hasta una concentración de trabajo 10x antes de la adición al ensayo. La composición del tampón de dilución para cada cinasa se detalla a continuación.

Composición del tampón	Cinasa(s)
Tris 50 mM pH 7,5, EGTA 0,1 mM, Na_3VO_4 0,1 mM, β -mercaptoetanol al 0,1%, 1 mg/ml de BSA	CSK, Lyn
MOPS 20 mM pH 7,0, EDTA 1 mM, β -mercaptoetanol al 0,1%, Brij-35 al 0,01%, glicerol al 5%, 1 mg/ml de BSA	Abl, EGFR, Fes, Fms, Flt3, Fyn, GSK3 β , Lck, Yes

Todos los sustratos se disuelven y diluyen a soluciones madre de trabajo en agua desionizada, separadas de la histona H1 (solución madre de trabajo 10x en MOPS 20 mM pH 7,4), PDKtido (solución madre de trabajo 10x en Tris 50 mM pH 7,0) y ATF2 (que se almacena típicamente en una solución madre de trabajo 20x en Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, EGTA 0,1 mM, Brij-35 al 0,03%, glicerol al 50%, benzamidina 1 mM, PMSF 0,2 mM y β -mercaptoetanol al 0,1%).

EJEMPLO C1: Abl humana

En un volumen final de reacción de 25 μl , se incuba Abl (h) (5-10 mU) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, EAIYAAPFAKKK 50 μM , acetato de magnesio 10 mM y $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 μl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se salpican entonces 10 μl de la reacción sobre una estera filtrante Filtermat P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y contar por centelleo.

EJEMPLO C2: CSK humana

En un volumen final de reacción de 25 µl, se incuba CSK (h) (5-10 mU) con Tris 50 mM pH 7,5, EGTA 0,1 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, β-mercaptoetanol al 0,1%, 0,1 mg/ml de poli(Glu, Tyr) 4:1, MnCl₂ 10 mM, acetato de magnesio 10 mM y [γ-³³P-ATP] (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se salpican entonces 10 µl de la reacción sobre una estera filtrante Filtermat A y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y contar por centelleo.

EJEMPLO C3: cSRC humana

En un volumen final de reacción de 25 µl, se incuba cSRC (h) (5-10 mU) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, KVEKIGEGTYGVVYK 250 µM (péptido Cdc2), acetato de magnesio 10 mM y [γ-³³P-ATP] (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se salpican entonces 10 µl de la reacción sobre una estera filtrante Filtermat P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y contar por centelleo.

EJEMPLO C4: EGFR humana

En un volumen final de reacción de 25 µl, se incuba EGFR (h) (5-10 mU) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, MnCl₂ 10mM, 0,1 mg/ml de poli(Glu, Tyr) 4:1, acetato de magnesio 10 mM y [γ-³³P-ATP] (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se salpican entonces 10 µl de la reacción sobre una estera filtrante Filtermat A y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y contar por centelleo.

EJEMPLO C5: Fes humana

En un volumen final de reacción de 25 µl, se incuba Fes (h) (5-10 mU) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, 0,1 mg/ml de poli(Glu, Tyr) 4:1, acetato de magnesio 10 mM y [γ-³³P-ATP] (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se salpican entonces 10 µl de la reacción sobre una estera filtrante Filtermat A y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y contar por centelleo.

EJEMPLO C6: Flt3 humana

En un volumen final de reacción de 25 µl, se incuba Flt3 (h) (5-10 mU) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, 50 µM EAIYAAPFAKKK, acetato de magnesio 10 mM y [γ-³³P-ATP] (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se salpican entonces 10 µl de la reacción sobre una estera filtrante Filtermat P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y contar por centelleo.

EJEMPLO C7: Fms humana

En un volumen final de reacción de 25 µl, se incuba Fms (h) (5-10 mU) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, 250 µM KKKSPGEYVNIEFG, acetato de magnesio 10 mM y [γ-³³P-ATP] (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se salpican entonces 10 µl de la reacción sobre una estera filtrante Filtermat P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y contar por centelleo.

EJEMPLO C8: GSK3β humana

En un volumen final de reacción de 25 µl, se incuba GSK3β (h) (5-10 mU) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(p)EDEEE 20 µM (péptido fosfo GS2), acetato de magnesio 10 mM y [γ-³³P-ATP]

(actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se salpican entonces 10 µl de la reacción sobre una estera filtrante Filtermat P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 50 mM y una vez en metanol antes de secar y contar por centelleo.

EJEMPLO C9: Lck humana

En un volumen final de reacción de 25 µl, se incuba Lck (h) (5-10 mU) con Tris 50 mM pH 7,5, EGTA 0,1 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, KVEKIGEGTYGVVYK 250 µM (péptido Cdc2), acetato de magnesio 10 mM y [γ-³³P-ATP] (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se salpican entonces 10 µl de la reacción sobre una estera filtrante Filtermat P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y contar por centelleo.

EJEMPLO C10: Lyn humana

En un volumen final de reacción de 25 µl, se incuba Lyn (h) (5-10 mU) con Tris 50 mM pH 7,5, EGTA 0,1 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, β-mercaptoetanol al 0,1%, 0,1 mg/ml de poli(Glu, Tyr) 4:1, acetato de magnesio 10 mM y [γ-³³P-ATP] (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se salpican entonces 10 µl de la reacción sobre una estera filtrante Filtermat A y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y contar por centelleo.

EJEMPLO C11: Yes humana

En un volumen final de reacción de 25 µl, se incuba Yes (h) (5-10 mU) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, 0,1 mg/ml de poli(Glu, Tyr) 4:1, acetato de magnesio 10 mM y [γ-³³P-ATP] (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se salpican entonces 10 µl de la reacción sobre una estera filtrante Filtermat A y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y contar por centelleo.

La tabla siguiente proporciona las puntuaciones para los compuestos de acuerdo con la invención, obtenidas a una concentración de prueba de 10⁻⁶ M usando los ensayos de cinasa antes citados. Puntuación 1 = 10-30% de inhibición, Puntuación 2 = 30-60% de inhibición, Puntuación 3 = 60-80% de inhibición y Puntuación 4 = > 80% de inhibición.

Comp. n.º	C1	C2	C3	C4	C4	C6	C7	C8	C9	C10	C11
103	4	2	4	4	3			1	4	4	4
12	2		4	4	2				4	4	4
36	2	1	1	4	1	1	1		2	3	1
37	2	1	1	3	1		1	1	2	2	1
39		1			1		1	1	1		
38		1	1	3			2	1		1	1
40				4		1		1	1		4
8	1	1		1			2			1	1
34		1	1	2	1	1	1		1	1	1
41					1			1		1	
57						2					
58		3				1	2			1	
60							1				1
61							3				1

109									1	1	1
108											1
35	4	1	1	2	1	2	2	1	2	2	3
42		2	1			2	2	1	2		3
43				2		2	2		1	2	1
13	1		1	4					2	4	4
105	4	2	4	4	3		1	1	4	4	4
106	4	3	4	4	4	1	1	1	4	4	4
107	4	3	4	4	4				4	4	4
27	1			1	1	3	2	2	2	1	1
28	1	1	2		1	3	2	3	2	1	3
25	1	2	1	1	3	4	2	2	2	1	1
2	1		2		1	4	2	3	2	1	2
20	1		1	1	1	2	1	3			1
29			1			4	1		2		3
26	1	1	1	1	2	3	2	1	1	2	1
3		1	1		1	2	2		1		1
18	1			1	1	2	2		1	2	1
21	1		1			3	2	1	2	1	1
19	1		1	1		2	1	1	2	1	2
5						1					
22	1	1	1		1	2	1		1	1	1
23	1				1	2					
31	2		2	2		2		1	3	4	4
6			1	1	1	2		2	2	1	2
4	1		2		2	4	3		2	1	2
24	2		1			3	1		2	1	1
32	3	1	4	4	4	4	1	4	4	4	4
33	3		4	3	2	4		2	3	4	4

EJEMPLO C12: Inhibición *in vitro* de EGFR (Ensayo en placa Flash Plate)

5 La inhibición *in vitro* de EGFR se valoró usando tecnología Flash Plate o tecnología de filtro de fibra de vidrio que se describe por Davies, S.P. et al., Biochem J. (2000), 351; páginas 95-105. La tecnología Flash Plate se describe e forma general por B.A. Brown et al. en High Throughput Screening (1997), páginas 317-328. Editor(s): Devlin, John P. Publisher: Dekker, Nueva York, N. Y.

10 En el ensayo de reacción de EGFR cinasa Flash Plate, se incubó un sustrato cinasa que consiste en poli(L-ácido glutámico-L-tirosina) biotinilado (poli(GT)biotin), con la proteína antes citada en presencia de ATP radiomarcado (^{33}P). Se mide a continuación la fosforilación (^{33}P) del sustrato como energía lumínica emitida usando una Flash Plate (PerkinElmer Life Sciences) revestida con estreptavidina capturando y cuantificando la unión de la biotina marcada y el sustrato radiomarcado.

15 Descripción detallada

20 La reacción EGFR cinasa se lleva a cabo a 30 °C durante 60 minutos en una placa de microvaloración de 96 pocillos FlashPlate (PerkinElmer Life Sciences). Para cada uno de los compuestos probados se ha realizado una respuesta a dosis completa, $1,10^{-6}$ M a $1,10^{-10}$ M. Como compuestos de referencia se usaron IRESSA® y Tarceva™ (erlotinib). El volumen de reacción de 100 µl contiene TrisHCl 54,5 mM pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 100 µM, ATP sin marcar 5,0 µM, DTT 1 mM, BSA al 0,009%, 0,8 µCi de AT³³P, 0,35 µg/pocillo de poli(GT)biotin y 0,5 µg de dominio EGFR-

cinasa/pocillo.

La reacción se detiene aspirando la mezcla de reacción y lavando la placa tres veces con 200 µl de solución de lavado/parada (PBS + EDTA 100 mM). Después de la etapa de lavado final se añadieron 200 µl de tampón de lavado/parada a cada pocillo y se determinó la cantidad de Poly(GT)biotina fosforilada (^{33}P) mediante recuento (30 s/pocillo) en un contador de centelleo de placas de microvaloración.

En el ensayo de reacción de EGFR cinasa con tecnología de filtro de fibra de vidrio, se incubaba un sustrato de cinasa que consiste en poli(L-ácido glutámico-L-tirosina) (poli(GT)), con la proteína antes citada en presencia de ATP radiomarcado (^{33}P). Se mide a continuación la fosforilación (^{33}P) del sustrato como radiactividad ligada en un filtro de fibra de vidrio.

Descripción detallada

La reacción EGFR cinasa se lleva a cabo a 25 °C durante 10 minutos en una placa de microvaloración de 96 pocillos. Para cada uno de los compuestos probados se ha realizado una respuesta a dosis completa, $1,10^{-6}$ M a $1,10^{-10}$ M. Como compuestos de referencia se usaron IRESSA® y Tarceva™ (erlotinib). El volumen de reacción de 25 µl contiene TrisHCl 60 mM pH 7,5, MgCl₂ 3 mM, MnCl₂ 3 mM, Na₃VO₄ 3 µM, 50 µg/ml de PEG2000, ATP sin marcar 5,0 µM, DTT 1 mM, 0,1 µCi de AT³³P, 62,5 ng/pocillo de poli(GT) y 0,5 µg de dominio EGFR-cinasa/pocillo.

La reacción se detiene añadiendo 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se salpican entonces 10 µl de la mezcla de reacción en un filtro Filtermat A (Wallac) y se lava 3 veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y 1 vez durante 5 minutos en metanol antes de secar y cuantificar en la Typhoon (Amersham) usando una malla de almacenamiento LE phosphorage.

De forma similar a la anterior, se ensayó la inhibición *in vitro* de otras dos cinasas, es decir ErbB2 humana y ErbB4 humana para algunos de los compuestos de acuerdo con la invención.

EJEMPLO C13: ErbB2 humana

En un volumen final de reacción de 25 µl, se incubaba ErbB2 (h) (5-10 mU) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, MnCl₂ 10 mM, 0,1 mg/ml de poli(Glu, Tyr) 4:1, acetato de magnesio 10 mM y [γ-33P-ATP] (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se salpican entonces 10 µl de la reacción sobre una estera filtrante Filtermat A y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y contar por centelleo.

EJEMPLO C14: ErbB4 humana

En un volumen final de reacción de 25 µl, se incubaba ErbB4 (h) (5-10 mU) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, MnCl₂ 10 mM, 0,1 mg/ml de poli(Glu, Tyr) 4:1, acetato de magnesio 10 mM y [γ-33P-ATP] (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se salpican entonces 10 µl de la reacción sobre una estera filtrante Filtermat A y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y contar por centelleo.

Las tablas siguientes proporcionan las puntuaciones para los compuestos de acuerdo con la invención, obtenidas en estos ensayos de Flash Plate. Puntuación 1 = pCI50 < 5, Puntuación 2 = pCI50 de 5 - 6, Puntuación 3 = pCI50 > 6.

Compuesto n.º	C12 EGFR-Flash	C13 ERBB 2 Filtro	C14 ERBB 4 Filtro
	Puntuación	Puntuación	Puntuación
112	3	3	3
114	3	2	
162	3	2	2
152	3	3	3
159	3	2	
148	3	2	2
158	3	2	

150	3	3	3
161	3	2	3
156	3	2	3
149	3	2	3
151	3	3	3
160	3	2	2
136	3		
180	2		
111	2		
182	2		
173	2		
113	2		
141	2		
196	2		
140	2		
145	2		
195	2		
179	2		
135	2		
190	2		
183	2		
186	2		
127	2		
154	2	2	
199			
119			
197			
126			
124			
122			
153		2	
163		3	
164		2	3
216			2

D. Ejemplos de composición

5 Las siguientes formulaciones ejemplifican composiciones farmacéuticas típicas adecuadas para administración sistémica a sujetos animales y humanos de acuerdo con la presente invención.

“Principio activo” (P.A.) tal como se usa en estos ejemplos se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 EJEMPLO D1: comprimidos recubiertos de película

Preparación del núcleo del comprimido

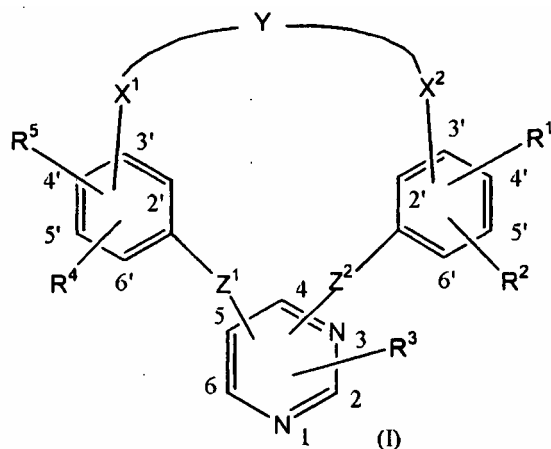
5 Se mezcló una mezcla de principio activo (100 g), lactosa (570 g) y almidón (200 g) de forma uniforme y, a continuación, se humectó con una solución de dodecil sulfato sódico (5 g) y polivinilpirrolidona (10 g) en aproximadamente 200 ml de agua. Se tamizó la mezcla en polvo húmeda, se secó y se tamizó de nuevo. A continuación, se añadió celulosa microcristalina (100 g) y aceite vegetal hidrogenado (15 g). El conjunto se mezcló concienzudamente y se comprimió en forma de comprimidos, dando 10.000 comprimidos que comprendía cada uno 10 mg del principio activo.

10 Revestimiento

15 A una solución de metilcelulosa (10 g) en etanol desnaturalizado (75 ml) se añadió una solución de etil celulosa (5 g) en DCM (150 ml). A continuación se añadieron DCM (75 ml) y 1,2,3-propanotriol (2,5 ml). Se fundió polietilenglicol (10 g) y se disolvió en diclorometano (75 ml). Esta última solución se añadió a la primera y luego se añadieron octadecanoato de magnesio (2,5 g), polivinil-pirrolidona (5 g) y suspensión de colorante concentrada (30 ml) y se homogeneizó el conjunto. Los núcleos de comprimidos se revistieron con la mezcla así obtenida en un aparato de revestimiento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I).



las formas N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, en la que:

10 Z^1 y Z^2 representan cada uno independientemente NR^{22} ;

Y representa -alquilo C_{3-9} -, -alquenilo C_{3-9} -, -alquinilo C_{3-9} -, -alquil C_{3-7} -CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C_{1-4})aminosulfonilo, (alquil C_{1-4})sulfuro, (alquil C_{1-4})sulfóxido, o alquil C_{1-4} -oxicarbonilamino-, -alquenil C_{3-7} -CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C_{1-4})aminosulfonilo, (alquil C_{1-4})sulfuro, (alquil C_{1-4})sulfóxido, o alquil C_{1-4} -oxicarbonilamino-, -alquil C_{3-7} -CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C_{1-4})aminosulfonilo, (alquil C_{1-4})sulfuro, (alquil C_{1-4})sulfóxido, o alquil C_{1-4} -oxicarbonilamino-, -alquil C_{1-5} -oxi-alquilo C_{1-5} -, -alquil C_{1-5} -NR⁶-alquilo C_{1-5} -, -alquil C_{1-5} -NR⁷-CO-alquilo C_{1-5} -, -alquil C_{1-6} -CO-NH-, -alquil C_{1-6} -NH-CO-, -alquil C_{1-3} -NH-CS-Het⁹-, -alquil C_{1-3} -NH-CO-Het³-, -alquil C_{1-2} -CO-Het¹⁰-CO-, -Het⁴-alquil C_{1-3} -CO-NH-alquilo C_{1-3} -, -alquil C_{1-7} -CO-, -alquil C_{1-6} -CO-alquilo C_{1-6} -, -alquil C_{1-2} -NH-CO-L¹-NH-, -NH-CO-L²-NH-, -alquil C_{1-2} -CO-NH-L³-CO-, -alquil C_{1-2} -NH-CO-L¹-NH-CO-alquilo C_{1-3} -, -alquil C_{1-2} -NH-CO-L¹-NH-CO-, -CO-NH-L²-CO-, -alquil C_{1-2} -CO-NH-L³-CO-NH-alquilo C_{1-3} -, -alquil C_{1-2} -CO-NH-L³-CO-NH-, -alquil C_{1-2} -CO-NR¹⁰-alquil C_{1-3} -CO-, -alquil C_{1-2} -NR¹¹-CH₂-CO-NH-alquilo C_{1-3} -, -NR¹²-CO-alquil C_{1-3} -NH-, Het⁵-CO-alquilo C_{1-2} -, -alquil C_{1-5} -CO-NH-alquil C_{1-3} -CO-NH-, -alquil C_{1-5} -NR¹³-CO-alquil C_{1-3} -NH-, -Het⁶-CO-Het⁷-, -Het⁸-NH-alquil C_{1-3} -CO-NH-, -alquil C_{1-3} -NH-CO-Het³²-CO-, o-alquil C_{1-3} -CO-Het³³-CO-NH-;

X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2} -, CO, -CO-alquilo C_{1-2} -, NR¹⁶-, -NR¹⁶-alquilo C_{1-2} -, -CO-NR¹⁷-, -Het²³-, -Het²³-alquilo C_{1-2} -, -O-N=CH- o -alquilo C_{1-2} -;

30 X^2 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2} -, CO, -CO-alquilo C_{1-2} -, NR¹⁸-, -NR¹⁸-alquilo C_{1-2} -, -CO-NR¹⁹-, -Het²⁴-, -Het²⁴-alquilo C_{1-2} -, -O-N=CH- o -alquilo C_{1-2} -;

R^1 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxi C_{1-6} -, alquilo C_{1-6} -, halo-fenil-carbonilamino-, Het²⁰-, alcoxi C_{1-6} - sustituido con halo, Het¹ o alquilo C_{1-4} -, o R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het¹⁸ o halo;

R^2 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxycarbonilo-, alquil C_{1-4} -oxicarbonilo-, alquil C_{1-4} -carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo-, alquilo C_{1-4} -, alquinilo C_{2-6} -, cicloalquiloxi C_{3-6} -, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C_{1-4})aminosulfonilo, (alquil C_{1-4})sulfuro, (alquil C_{1-4})sulfóxido, o alcoxi C_{1-6} -;

R^3 representa hidrógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} -, o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquiloxi C_{1-4} -, amino-, mono- o di(alquil C_{1-4})amino-, alquil C_{1-4} -sulfonilo- o fenilo;

R^4 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxycarbonilo-, alquil C_{1-4} -oxicarbonilo-, alquil C_{1-4} -carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo-, alquilo C_{1-4} -, alquinilo C_{2-6} -, cicloalquiloxi C_{3-6} -, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C_{1-4})aminosulfonilo, (alquil C_{1-4})sulfuro, (alquil C_{1-4})sulfóxido, o alcoxi C_{1-6} -;

R^5 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxi C_{1-6} -, alquilo C_{1-6} -, halo-fenil-carbonilamino-, Het²¹-, alcoxi C_{1-6} - sustituido con halo, Het² o alquiloxi C_{1-4} -, o R^5 representa alquilo C_{1-6} sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het¹⁹ o halo;

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹¹, Het¹²- alquilo C₁₋₄-fenil- alquilo C₁₋₄- o fenilo donde dicho R⁶ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, amino o alquilo C₁₋₄-;

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹³- alquilo C₁₋₄- o alquil C₁₋₄-oxialquilo C₁₋₄-;

R¹⁰, R¹² y R¹³ representan cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxil, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, fenilo, Het²⁶ o alquilo C₁₋₄-;

R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o representa mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con hidroxil, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquilo C₁₋₄-;

R¹⁶ y R¹⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-carbonilo-, Het¹⁶, Het¹⁷- alquilo C₁₋₄- o fenil-alquilo C₁₋₄-;

R¹⁷ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹⁴, Het¹⁵-alquilo C₁₋₄- o fenil-alquilo C₁₋₄-;

R²² representa hidrógeno, alquil C₁₋₄- opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, ciano y fenilo;

L¹ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, piridinilo, metilsulfuro, hidroxil, tiol, ciano, tiazolilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, hidroxifenilo-, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo C₃₋₆, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino; en particular L¹ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, piridinilo, metilsulfuro, hidroxil, tiol, ciano, tiazolilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, hidroxifenilo-, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo C₃₋₆, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino;

L² representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, piridinilo, metilsulfuro, hidroxil, tiol, ciano, tiazolilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, hidroxifenilo-, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo C₃₋₆, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino; en particular L² representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, metilsulfuro, hidroxil, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino;

L³ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, piridinilo, metilsulfuro-, hidroxil, tiol, ciano, tiazolilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, hidroxifenilo-, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo-, hidroxicarbonilo-, cicloalquilo C₃₋₆, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino; en particular L³ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, piridinilo, metilsulfuro-, hidroxil, tiol, ciano, hidroxifenilo-, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, aminocarbonilo-, hidroxicarbonilo-, cicloalquilo C₃₋₆, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino;

Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het² representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het² está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het³ y Het⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het³ y Het⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, Het²²-carbonilo, alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄- o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

Het⁵ y Het⁶ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁵ y Het⁶ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄- o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

Het⁷ y Het⁸ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁷ y Het⁸ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible,

dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het⁹ y Het¹⁰ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, pirrolilo, azetidino, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁹ y Het¹⁰ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹¹ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹¹ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹³ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁶ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁷ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁸ y Het¹⁹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het¹⁸ o Het¹⁹ están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo;

Het²⁰ y Het²¹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het²⁰ o Het²¹ están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo;

Het²² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het²³ o Het²⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het²⁵, Het²²-carbonilo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄; y

Het²⁵ y Het²⁶ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het²⁵ y Het²⁶ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het³² y Het³³ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het³² y Het³³ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄.

2. Un compuesto de fórmula (I), en la que

Z¹ y Z² representan cada uno independientemente NR²²;

Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alquenilo C₃₋₉-, -alquinilo C₃₋₉-, -alquil C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)sulfuro, (alquil C₁₋₄)sulfóxido, o alquil C₁₋₄-oxicarbonilamino-, -alquenil C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)sulfuro, (alquil C₁₋₄)sulfóxido, o alquil C₁₋₄-oxicarbonilamino-, -alquil C₁₋₅-oxi-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR⁶-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-CO-NH-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -alquil C₁₋₃-NH-CS-Het⁹-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³-, -alquil C₁₋₂-CO-Het¹⁰-CO-, -Het⁴-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₇-CO-, -alquil C₁₋₆-CO-alquilo C₁₋₆-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-CR⁸R⁹-NH-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-CR²⁰R²¹-CO-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-CR²³R²⁴-NH-CO-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-CR²⁵R²⁶-CO-NH- alquil C₁₋₂-CO-NR¹⁰-alquil C₁₋₃-CO-, -alquil C₁₋₂-NR¹¹-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -NR¹²-CO-alquil C₁₋₃-NH-, Het⁵-CO-alquilo C₁₋₂-, -NH-CO-CR²⁷R²⁸-NH-alquil C₁₋₅-CO-NH-alquil C₁₋₃-CO-NH-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-CO-alquil C₁₋₃-NH-, -CO-NH-CR¹⁴R¹⁵-CO-, -Het⁶-CO-Het⁷- o -Het⁸-NH-alquil C₁₋₃-CO-NH-;

X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹⁶, -NR¹⁶-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -CO-NR¹⁷-, -Het²³-, -Het²³-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂;

X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹⁸, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -CO-NR¹⁹-, -Het²³-, -Het²³-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂;

R¹ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxi C₁₋₆-, alquilo C₁₋₆-, halo-fenil-carbonilamino-, Het²⁰, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, Het¹ o alquilo C₁₋₄-, o R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het¹⁸ o halo;

R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonilo-, alquil C₁₋₄-oxicarbonilo-, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, alquilo C₁₋₄-, alquinilo C₂₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)sulfuro, (alquil C₁₋₄)sulfóxido, o alcoxi C₁₋₆;

R³ representa hidrógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄-, o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄-, amino-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, alquil C₁₋₄-sulfonilo- o fenilo;

R⁴ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonilo-, alquil C₁₋₄-oxicarbonilo-, alquil C₁₋₄-carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo-, alquilo C₁₋₄-, alquinilo C₂₋₆-, cicloalquilo C₃₋₆-, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)sulfuro, (alquil C₁₋₄)sulfóxido, o alcoxi C₁₋₆;

R⁵ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxi C₁₋₆-, alquilo C₁₋₆-, halo-fenil-carbonilamino-, Het²¹, alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, Het² o alquilo C₁₋₄-, o R⁵ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het¹⁹ o halo;

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, Het¹¹, Het¹²-alquil C₁₋₄-fenil-alquilo C₁₋₄- o fenilo donde dicho R⁶ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino o alquilo C₁₋₄;

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, Het¹³- alquilo C₁₋₄- o alquil C₁₋₄-oxialquilo C₁₋₄-,

R⁸, R⁹, R²³ y R²⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxi, tiol, hidroxifenilo, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino;

R¹⁰, R¹² y R¹³ representan cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxi, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, fenilo o alquilo C₁₋₄;

R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o representa mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-alquil C₁₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con hidroxi, pirimidinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquilo C₁₋₄;

R¹⁴, R¹⁵, R²⁷ y R²⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxi, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino;

R¹⁶ y R¹⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-carbonilo-, Het¹⁶, Het¹⁷- alquilo C₁₋₄- o fenil-alquilo C₁₋₄;

R¹⁷ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, Het¹⁴, Het¹⁵- alquilo C₁₋₄- o fenil-alquilo C₁₋₄;

R²⁰, R²¹, R²⁵ y R²⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino;

5 R²² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, ciano y fenilo;

10 Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

15 Het² representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het² está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

20 Het³ y Het⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het³ y Het⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het²²-carbonilo, alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄- o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

25 Het⁵ y Het⁶ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁵ y Het⁶ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄- o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

30 Het⁷ y Het⁸ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁷ y Het⁸ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄- o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

35 Het⁹ y Het¹⁰ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁹ y Het¹⁰ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄- o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

Het¹¹ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹¹ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

40 Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

45 Het¹³ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹³ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

50 Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁴ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

55 Het¹⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁶ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

60 Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁷ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxil-alquilo C₁₋₄-;

65 Het¹⁸ y Het¹⁹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het¹⁸ o Het¹⁹ están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄-,

fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het²⁰ y Het²¹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het²⁰ o Het²¹ están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxialquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het²² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-;

Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het²³ o Het²⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het²⁵, Het²²-carbonilo, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-; y

Het²⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

Z¹ y Z² representan NH;

Y representa -alquilo C₃₋₉-; -alqueno C₃₋₉-; -alquil C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquil C₁₋₄-oxycarbonilamino-; -alquil C₁₋₅-oxi-alquilo C₁₋₅-; -alquil C₁₋₅-NR⁶-alquilo C₁₋₅-; -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquilo C₁₋₅-; -alquil C₁₋₆-CO-NH-; -alquil C₁₋₆-NH-CO-; -alquil C₁₋₃-NH-CS-Het⁹-; -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³-; -alquil C₁₋₂-CO-Het¹⁰-CO-; -Het⁴-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-; -alquil C₁₋₇-CO-; -alquil C₁₋₆-CO -alquilo C₁₋₆-; -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH-; -alquil C₁₋₂-CO-NH-L³-CO-; -CO-NH-L²-CO-; -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH-CO-; -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH-CO-alquil C₁₋₃-CO-; -alquil C₁₋₂-CO-NR¹⁰-alquil C₁₋₃-CO-; -alquil C₁₋₂-NR¹¹-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-; -NR¹²-CO-alquil C₁₋₃-NH-; Het⁵-CO-alquilo C₁₋₂-; -alquil C₁₋₅-CO-NH-alquil C₁₋₃-CO-NH-; -alquil C₁₋₃-NR¹³-CO-alquil C₁₋₃-NH-; -Het⁶-CO-Het⁷-; -Het⁸-NH-alquil C₁₋₃-CO-NH-; alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³²-CO- o alquil C₁₋₃-CO-Het³³-CO-NH-;

X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹⁶, -NR¹⁶-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁷-, -Het²³-, -Het²³-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂-;

X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹⁸, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₁-, -CO-NR¹⁹-, -Het²⁴-, -Het²⁴-alquilo C₁₋₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂-;

R¹ representa hidrógeno, halo, alcoxi C₁₋₆-, Het²⁰ o R¹ representa alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, Het¹ o alquilo C₁₋₄-;

R² representa hidrógeno, halo o hidroxilo;

R³ representa hidrógeno, nitro o ciano;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa hidrógeno, halo, alcoxi C₁₋₆-, Het²¹ o R⁵ representan alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, Het² o alquilo C₁₋₄-;

R⁶ representa hidrógeno;

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o Het¹³-alquilo C₁₋₄-;

R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-o imidazolo;

R¹⁰, R¹² y R¹³ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo C₁₋₄-;

R¹¹ representa hidrógeno, o alquilo C₁₋₄;

R¹⁶ y R¹⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-carbonilo-, Het¹⁶, Het¹⁷-alquilo C₁₋₄- o fenil-alquilo C₁₋₄-;

R¹⁷ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹⁴, Het¹⁵- alquilo C₁₋₄- o fenil-alquilo C₁₋₄-;

L¹ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₆, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, o imidazoilo;

L² representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₆, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, o imidazoilo;

L³ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₆, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, o imidazoilo;

Het¹ y Het² representan cada uno independientemente morfolinilo o piridinilo, donde dichos Het¹ o Het² están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-o amino-carbonilo-;

Het³ y Het⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het³ y Het⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes hidroxilo o Het²²-carbonilo-;

Het⁵ y Het⁶ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁵ y Het⁶ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o sustituyentes hidroxilo;

Het⁷ y Het⁸ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁷ y Het⁸ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o sustituyentes hidroxilo;

Het⁹ y Het¹⁰ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, pirrolilo, azetidino, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁹ y Het¹⁰ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes hidroxilo o alquilo C₁₋₄;

Het¹¹ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹¹ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹³ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁶ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁷ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het²⁰ y Het²¹ representan cada uno independientemente morfolinilo o piridinilo;

Het²² representa piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o hidroxilo;

5 Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente pirrolidinilo, decahidroquinolinilo o piperidinilo donde dichos Het²³ o Het²⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het²²-carbonilo- o alquilo C₁₋₄;

10 Het³² y Het³³ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 3 en el que;

Z¹ y Z² representan NH;

15 Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alquenilo C₃₋₉-, -alquil C₁₋₅-NR⁶-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-CO-NH-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -alquil C₁₋₂-CO-Het¹⁰-CO-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³-, -Het⁴-alquil C₁₋₃-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH-, -NH-CO-L²-NH-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-L³-CO-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH-CO-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-L³-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-NR¹¹-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, Het⁵-CO-alquilo C₁₋₂-, -alquil C₁₋₅-CO-NH-alquil C₁₋₃-CO-NH-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-CO-alquil C₁₋₃-NH-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³²-CO-, o -alquil C₁₋₃-CO-Het³³-CO-NH-;

25 X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -CO-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁶-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁷-, Het²³-alquilo C₁₋₂- o alquilo C₁₋₂;

X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -CO-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁹-, Het²⁴-alquilo C₁₋₂- o alquilo C₁₋₂;

30 R¹ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆- o alquilo C₁₋₆- sustituido con Het¹ o alquilo C₁₋₄;

R² representa hidrógeno o halo;

R³ representa hidrógeno o ciano;

35 R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆- o alquilo C₁₋₆- sustituido con Het² o alquilo C₁₋₄;

R⁶ representa hidrógeno;

40 R⁷ representa hidrógeno;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

45 R¹³ representa hidrógeno;

R¹⁶ y R¹⁸ representan hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Het¹⁷-alquilo C₁₋₄;

R¹⁷ y R¹⁹ representan hidrógeno;

50 L¹ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, metilsulfuro, ciano, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o cicloalquilo C₃₋₆;

55 L² representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, metilsulfuro, ciano, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o cicloalquilo C₃₋₆;

60 L³ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, metilsulfuro, ciano, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o cicloalquilo C₃₋₆;

65 Het¹ representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het¹ representa morfolinilo o piperazinilo; más en particular Het¹ representa morfolinilo;

Het² representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het² representa morfolinilo o

piperazinilo; más en particular Het² representa morfolinilo;

Het³ representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo; en particular Het³ representa piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo;

Het⁴ representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo; en particular Het⁴ representa piperazinilo o piperidinilo;

Het⁵ representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, en particular Het⁵ representa piperazinilo o piperidinilo, más en particular Het⁵ representa piperazinilo;

Het¹⁰ representa piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o azetidino; en particular Het¹⁰ representa pirrolidinilo, piperazinilo o azetidino, más en particular Het¹⁰ representa azetidino;

Het¹⁷ representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo; en particular Het¹⁷ representa morfolinilo o piperazinilo;

Het²² representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo donde dicho Het²² está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; en particular Het²² representa morfolinilo o piperazinilo donde dichos morfolinilo o piperazinilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄; más en particular Het²² representa piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het²³ o Het²⁴ están opcionalmente sustituidos con Het²²-carbonilo;

Het³² y Het³³ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, en particular Het³² y Het³³ se seleccionan cada uno independientemente de morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo, más en particular Het³² y Het³³ se seleccionan cada uno independientemente de morfolinilo o piperidinilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que el sustituyente X² está en posición 3', el sustituyente R¹ representa hidrógeno o halo y está en posición 4', el sustituyente R² representa halo y está en posición 5', el sustituyente X¹ está en posición 3', el sustituyente R⁵ está en posición 4' y representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y el sustituyente R⁴ en posición 5' de la estructura de fórmula (I).

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que el sustituyente X² está en posición 2', el sustituyente R¹ representa hidrógeno o halo y está en posición 4', el sustituyente R² representa halo y está en posición 5', el sustituyente X¹ está en posición 3', el sustituyente R⁵ está en posición 4' y representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y el sustituyente R⁴ en posición 5' de la estructura de fórmula (I).

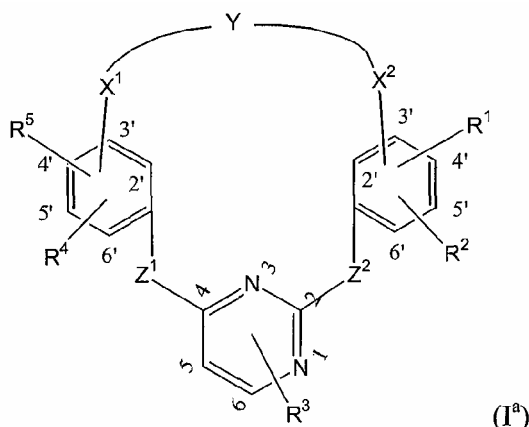
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el que Z¹ y Z² representan NH.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso como medicamento.

9. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la elaboración de un medicamento para tratar trastornos hiperproliferativos tales como aterosclerosis, restenosis y cáncer.

10. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad inhibidora de cinasa eficaz de un compuesto como el que se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

11. Un compuesto que tiene la fórmula (I^a)



las formas N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, en la que

Z^3 y Z^2 representan cada uno independientemente NR^{22} ;

Y representa -alquilo C_{3-9} -, -alquenilo C_{3-9} -, -alquinilo C_{3-9} -, -alquil C_{3-7} -CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C_{1-4})aminosulfonilo, (alquil C_{1-4})sulfuro, (alquil C_{1-4})sulfóxido, o alquil C_{1-4} -oxicarboxilamino-, -alquenil C_{3-7} -CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C_{1-4})aminosulfonilo, (alquil C_{1-4})sulfuro, (alquil C_{1-4})sulfóxido, o alquil C_{1-4} -oxicarboxilamino-, -alquinil C_{3-7} -CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C_{1-4})aminosulfonilo, (alquil C_{1-4})sulfuro, (alquil C_{1-4})sulfóxido, o alquil C_{1-4} -oxicarboxilamino-, -alquil C_{1-5} -oxi-alquilo C_{1-5} -, -alquil C_{1-5} -NR⁶-alquilo C_{1-5} -, -alquil C_{1-5} -NR⁷-CO-alquilo C_{1-5} -, -alquil C_{1-6} -CO-NH-, -alquil C_{1-6} -NH-CO-, -alquil C_{1-3} -NH-CS-Het⁹-, -alquil C_{1-3} -NH-CO-Het³-, -alquil C_{1-2} -CO-Het¹⁰-CO-, -Het⁴-CH₂-CO-NH-alquilo C_{1-3} -, -alquil C_{1-7} -CO-, -alquil C_{1-6} -CO-alquilo C_{1-6} -, -alquil C_{1-2} -NH-CO-CR⁸R⁹-NH-, -alquil C_{1-2} -CO-NH-CR²⁰R²¹-CO-, -alquil C_{1-2} -CO-NR¹⁰-alquil C_{1-3} -CO-, -alquil C_{1-2} -NR¹¹-CH₂-CO-NH-alquilo C_{1-3} -, -NR¹²-CO-alquil C_{1-3} -NH-, Het⁵-CO-alquilo C_{1-2} -, -alquil C_{1-5} -CO-NH-alquil C_{1-3} -CO-NH-, -alquil C_{1-5} -NR¹³-CO-alquil C_{1-3} -NH-, -CO-NH-CR¹⁴R¹⁵-CO-, -Het⁶-CO-Het⁷-, o -Het⁸-NH-alquil C_{1-3} -CO-NH-;

X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2} -, CO, -CO-alquilo C_{1-2} -, NR¹⁶-, -NR¹⁶-alquilo C_{1-2} -, -CH₂-, -CO-NR¹⁷-, -Het²³-, -Het²³-alquilo C_{1-2} -, -O-N=CH- o -alquilo C_{1-2} ;

X^2 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2} -, CO, -CO-alquilo C_{1-2} -, NR¹⁸-, -NR¹⁸-alquilo C_{1-2} -, -CH₂-, -CO-NR¹⁹-, -Het²³-, -Het²³-alquilo C_{1-2} -, -O-N=CH- o -alquilo C_{1-2} ;

R^1 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi C_{1-6} -, alquilo C_{1-6} -, halo-fenil-carboxilamino-, Het²⁰-, alcoxi C_{1-6} - sustituido con halo, Het¹ o alquilo C_{1-4} -, o R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het¹⁸ o halo;

R^2 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxycarbonilo-, alquil C_{1-4} -oxycarbonilo-, alquil C_{1-4} -carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo-, alquilo C_{1-4} -, alquinilo C_{2-6} -, cicloalquilo C_{3-6} -, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C_{1-4})aminosulfonilo, (alquil C_{1-4})sulfuro, (alquil C_{1-4})sulfóxido, o alcoxi C_{1-6} ;

R^3 representa hidrógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} -, o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4} -, amino-, mono- o di(alquil C_{1-4})amino-, alquil C_{1-4} -sulfonilo- o fenilo;

R^4 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxycarbonilo-, alquil C_{1-4} -oxycarbonilo-, alquil C_{1-4} -carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo-, alquilo C_{1-4} -, alquinilo C_{2-6} -, cicloalquilo C_{3-6} -, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C_{1-4})aminosulfonilo, (alquil C_{1-4})sulfuro, (alquil C_{1-4})sulfóxido, o alcoxi C_{1-6} ;

R^5 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi C_{1-6} -, alquilo C_{1-6} -, halo-fenil-carboxilamino-, Het²¹-, alcoxi C_{1-6} - sustituido con halo, Het² o alquilo C_{1-4} -, o R^5 representa alquilo C_{1-6} sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het¹⁹ o halo;

R^6 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} -, Het¹¹-, Het¹²-alquilo C_{1-4} -, fenil-alquilo C_{1-4} o fenilo opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, amino o alquilo C_{1-4} ;

R^7 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} -, Het¹³- alquilo C_{1-4} - o alquil C_{1-4} -oxialquilo C_{1-4} ;

R^8 y R^9 representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo,

indolilo, metilsulfuro, hidroxí, tiol, hidroxifenilo, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino;

5 R¹⁰, R¹² y R¹³ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxí o alquilo C₁₋₄-;

R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o representa mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-alquil C₁₋₄-carbonilo- opcionalmente sustituido con hidroxí, pirimidinilo, dimetilamina o alquilo C₁₋₄-;

10 R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxí, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino;

15 R¹⁶ y R¹⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-carbonilo-, Het¹⁶, Het¹⁷- alquilo C₁₋₄- o fenil-alquilo C₁₋₄-;

R¹⁷ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹⁴, Het¹⁵- alquilo C₁₋₄- o fenil-alquilo C₁₋₄-;

20 R²⁰ y R²¹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxí, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, imidazoilo o guanidino;

25 R²² representa hidrógeno, alquil C₁₋₄- opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, ciano y fenilo;

30 Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxí-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o amino-carbonilo-;

35 Het² representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het² está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxí-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o amino-carbonilo-;

40 Het³ y Het⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het³ y Het⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, Het²²- carbonilo, alquilo C₁₋₄, hidroxí-alquilo C₁₋₄- o polihidroxí-alquilo C₁₋₄-;

45 Het⁵ y Het⁶ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁵ y Het⁶ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, alquilo C₁₋₄, hidroxí-alquilo C₁₋₄- o polihidroxí-alquilo C₁₋₄-;

Het⁷ y Het⁸ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁷ y Het⁸ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, alquilo C₁₋₄, hidroxí-alquilo C₁₋₄- o polihidroxí-alquilo C₁₋₄-;

50 Het⁹ y Het¹⁰ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁹ y Het¹⁰ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, alquilo C₁₋₄, hidroxí-alquilo C₁₋₄- o polihidroxí-alquilo C₁₋₄-;

55 Het¹¹ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹¹ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxí-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxí-alquilo C₁₋₄-;

60 Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxí-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxí-alquilo C₁₋₄-;

Het¹³ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹³ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxí-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxí-alquilo C₁₋₄-;

65 Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁴ está opcionalmente

sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het¹⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁶ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁷ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het¹⁸ y Het¹⁹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het¹⁸ o Het¹⁹ están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het²⁰ y Het²¹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het²⁰ o Het²¹ están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het²² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het²³ o Het²⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het²⁵, Het²²-carbonilo, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄- o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-; y

Het²⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en el que

Z¹ y Z² representan NH;

Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alquenilo C₃₋₉-, -alquil C₁₋₆-CO-NH-, -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³- o -alquil C₁₋₂-NR¹¹-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-;

X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁶-alquilo C₁₋₂-, Het²³-alquilo C₁₋₂ o -CO-NR¹⁷-;

X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂-, Het²⁴-alquilo C₁₋₂ o -CO-NR¹⁹-;

R¹ representa hidrógeno, halo, alcoxi C₁₋₆-, o R¹ representa alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, Het¹ o alquilo C₁₋₄-;

R² representa hidrógeno o halo;

R³ representa hidrógeno, o ciano;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa hidrógeno, halo, alcoxi C₁₋₆-, o R⁵ representa alcoxi C₁₋₆- sustituido con halo, Het² o alquilo C₁₋₄-;

R⁷ representa hidrógeno;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄-;

R¹⁶ y R¹⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Het¹⁷-alquilo C₁₋₄-; R¹⁷ representa hidrógeno;

R¹⁹ representa hidrógeno;

Het³ representa pirrolidinilo;

5 Het¹⁷ representa morfolinilo o piperazinilo donde dicho Het¹⁷ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperazinilo.

13. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12 en el que

10 Z¹ y Z² representan NH;

Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alquenilo C₃₋₉-, -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³- o -alquil C₁₋₂-NR¹¹-CH₂CO-NH-alquilo C₁₋₃-;

15 X¹ representa un enlace directo, O, -NR¹⁶-alquilo C₁₋₂- o alquilo C₁₋₂;

X² representa un enlace directo, O, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂- o alquilo C₁₋₂;

20 R¹ representa hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₆-;

R² representa hidrógeno o halo;

R³ representa hidrógeno o ciano;

25 R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₆-;

30 R⁶ representa hidrógeno;

R⁷ representa hidrógeno;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

35 R¹⁶ y R¹⁸ representan hidrógeno; y

R¹⁷ y R¹⁹ representan hidrógeno;

40 Het³ representa pirrolidinilo.

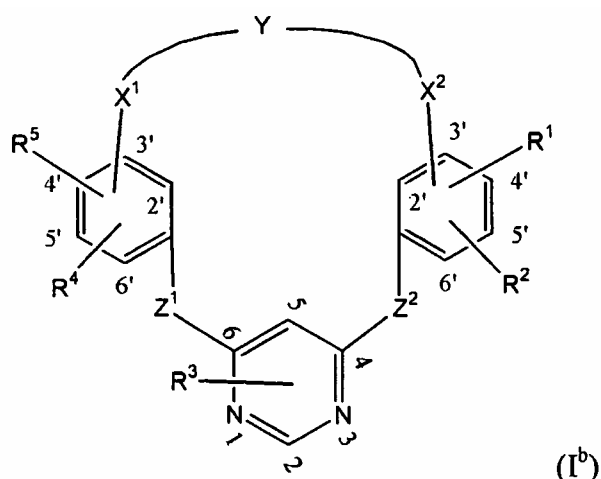
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 para su uso como un medicamento.

45 15. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 en la elaboración de un medicamento para tratar trastornos hiperproliferativos tales como aterosclerosis, restenosis y cáncer.

16. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad inhibidora de cinasa eficaz de un compuesto como el que se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13.

50

17. Un compuesto que tiene la fórmula (I^b)



las formas N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, en la que

5 Z^1 y Z^2 representan NH;

Y representa -alquilo C_{3-9} -, -alqueno C_{3-9} -, -alquil C_{3-7} -CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino o alquil C_{1-4} -oxycarbonilamino-, -alquil C_{1-5} -oxi-alquilo C_{1-5} -, -alquil C_{1-5} -NR⁶-alquilo C_{1-5} -, -alquil C_{1-5} -NR⁷-CO-alquilo C_{1-5} -, -alquil C_{1-6} -CO-NH-, -alquil C_{1-6} -NH-CO-, -alquil C_{1-3} -NH-CS-Het⁹-, -alquil C_{1-3} -NH-CO-Het³-, -alquil C_{1-2} -CO-Het¹⁰-CO-, -Het⁴-CH₂-CO-NH-alquilo C_{1-3} -, -alquil C_{1-7} -CO-, -alquil C_{1-6} -CO-alquilo C_{1-6} -, -alquil C_{1-2} -NH-CO-L¹-NH-, -alquil C_{1-2} -CO-NH-L³-CO-, -CO-NH-L²-CO-, -alquil C_{1-2} -NH-CO-L¹-NH-CO-, -alquil C_{1-2} -NH-CO-L¹-NH-CO-alquil C_{1-3} -CO-, -alquil C_{1-2} -CO-NR¹⁰-alquil C_{1-3} -CO-, -alquil C_{1-2} -NR¹¹-CH₂-CO-NH-alquilo C_{1-3} -, -NR¹²-CO-alquil C_{1-3} -NH-, Het⁵-CO-alquilo C_{1-2} -, -alquil C_{1-5} -CO-NH-alquil C_{1-3} -CO-NH-, -alquil C_{1-5} -NR¹³-CO-alquil C_{1-3} -NH-, -Het⁶-CO-Het⁷-, -Het⁸-NH-alquil C_{1-3} -CO-NH-, alquil C_{1-3} -NH-CO-Het³²-CO-, o-alquil C_{1-3} -CO-Het³³-CO-NH-;

X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2} -, CO, -CO-alquilo C_{1-2} -, NR¹⁶-, -NR¹⁶-alquilo C_{1-2} -, -CO-NR¹⁷-, -Het²³-, -Het²³-alquilo C_{1-2} -, -O-N=CH- o -alquilo C_{1-2} -,

20 X^2 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2} -, CO, -CO-alquilo C_{1-2} -, NR¹⁸-, -NR¹⁸-alquilo C_{1-2} -, -CO-NR¹⁹-, -Het²⁴-, -Het²⁴-alquilo C_{1-2} -, -O-N=CH- o -alquilo C_{1-2} -,

R^1 representa hidrógeno, halo, alcoxi C_{1-6} -, Het²⁰ o R^1 representa alcoxi C_{1-6} - sustituido con halo, Het¹ o alquilo C_{1-4} -, en particular R^1 representa hidrógeno halo o alquilo C_{1-4} -,

25 R^2 representa hidrógeno, halo o hidroxilo; en particular R^2 representa hidrógeno o halo;

R^3 representa hidrógeno, nitro o ciano; en particular R^3 representa hidrógeno o ciano;

30 R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo, alcoxi C_{1-6} -, Het²¹ o R^5 representa alcoxi C_{1-6} - sustituido con halo, Het² o alquilo C_{1-4} -, en particular R^5 representa hidrógeno, halo o alquilo C_{1-6} -,

35 R^6 representa hidrógeno;

R^7 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} -, o Het¹³-alquilo C_{1-4} -, en particular R^7 representa hidrógeno o Het¹³-alquilo C_{1-4} -,

40 R^8 y R^9 representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, amino, mono- o di(alquil C_{1-4})-amino-o imidazolo;

R^{10} , R^{12} y R^{13} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo C_{1-4} -, en particular R^{13} representa hidrógeno, o alquilo C_{1-4} -,

45 R^{11} representa hidrógeno, o alquilo C_{1-4} ;

R^{16} y R^{18} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} -, alquil C_{1-4} -oxi-carbonilo-, Het¹⁶-, Het¹⁷-alquilo C_{1-4} - o fenil-alquilo C_{1-4} -,

R¹⁷ y R¹⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het¹⁴, Het¹⁵- alquilo C₁₋₄ o fenil-alquilo C₁₋₄;

L¹ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₆, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, o imidazoilo;

L² representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₆, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, o imidazoilo;

L³ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxifenilo-, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₆, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino-, o imidazoilo;

Het¹ y Het² representan cada uno independientemente morfolinilo piridinilo, donde dichos Het¹ o Het² están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄-, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o amino-carbonilo-; en particular Het¹ y Het² representan cada uno independientemente morfolinilo;

Het³ y Het⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het³ y Het⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes hidroxilo o Het²²-carbonilo-; en particular Het³ y Het⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het³ y Het⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o sustituyentes hidroxilo;

Het⁵ y Het⁶ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁵ y Het⁶ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o sustituyentes hidroxilo;

Het⁷ y Het⁸ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁷ y Het⁸ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o sustituyentes hidroxilo;

Het⁹ y Het¹⁰ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, pirrolilo, azetidino, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het⁹ y Het¹⁰ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes hidroxilo o alquilo C₁₋₄;

Het¹¹ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹¹ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹³ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁶ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁷ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁷ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

5 Het²⁰ y Het² representan cada uno independientemente morfolinilo o piridinilo;

Het²² representa piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o hidroxi;

10 Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente pirrolidinilo, decahidroquinolinilo o piperidinilo donde dichos Het²³ o Het²⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het²²-carbonilo- o alquilo C₁₋₄; en particular Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente pirrolidinilo, decahidroquinolinilo o piridinilo donde dichos Het²³ o Het²⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi o alquilo C₁₋₄,

15 Het³² y Het³³ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 en el que,

20 Z¹ y Z² representan NH;

Y representa -alquilo C₃₋₉-, -alquenilo C₃₋₉-, -alquil C₁₋₅-NR⁶-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₅-NR⁷-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil C₁₋₆-CO-NH-, -alquil C₁₋₆-NH-CO-, -alquil C₁₋₂-CO-Het¹⁰-CO-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³-, -Het⁴-alquil C₁₋₃-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH-, -NH-CO-L²-NH-, -alquil C₁₋₂-CO-NH-L³-CO-, -alquil C₁₋₂-NH-CO-L¹-NH-CO-alquilo C₁₋₃-,
25 -alquil C₁₋₂-CO-NH-L³-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₂-NR¹¹-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, Het⁵-CO-alquilo C₁₋₂-, -alquil C₁₋₅-CO-NH-alquil C₁₋₃-CO-NH-, -alquil C₁₋₅-NR¹³-CO-alquil C₁₋₃-NH-, -alquil C₁₋₃-NH-CO-Het³²-CO-, o -alquil C₁₋₃-CO-Het³³-CO-NH-;

30 X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -CO-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁶-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁷-, Het²³-alquilo C₁₋₂- o alquilo C₁₋₂;

X² representa un enlace directo, O, -O-alquilo C₁₋₂-, -CO-alquilo C₁₋₂-, -NR¹⁸-alquilo C₁₋₂-, -CO-NR¹⁹-, Het²⁴-alquilo C₁₋₂- o alquilo C₁₋₂;

35 R¹ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆- o alquilo C₁₋₆- sustituido con Het¹ o alquilo C₁₋₄-;

R² representa hidrógeno o halo;

R³ representa hidrógeno o ciano;

40 R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆- o alquilo C₁₋₆- sustituido con Het² o alquilo C₁₋₄-;

45 R⁶ representa hidrógeno;

R⁷ representa hidrógeno;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

50 R¹³ representa hidrógeno;

R¹⁶ y R¹⁸ representan hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Het¹⁷-alquilo C₁₋₄-; en particular R¹⁶ y R¹⁸ representan hidrógeno;

55 R¹⁷ y R¹⁹ representan hidrógeno;

L¹ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, metilsulfuro, ciano, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o cicloalquilo C₃₋₆;

60 L² representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, metilsulfuro, ciano, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)-amino- o cicloalquilo C₃₋₆;

65 L³ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, metilsulfuro, ciano, polihaloalquil C₁₋₄-fenilo-, alquilo C₁₋₄-, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)-

amino- o cicloalquilo C₃₋₆;

Het¹ representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo;

5 Het² representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo;

Het³ representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo;

Het⁴ representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo;

10 Het⁵ representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo;

Het¹⁰ representa piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o azetidinilo;

15 Het¹⁷ representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo;

Het²² representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo donde dicho Het²² está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

20 Het²³ y Het²⁴ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het²³ o Het²⁴ están opcionalmente sustituidos con Het²²-carbonilo;

Het³² y Het³³ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo.

25 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 18 para su uso como un medicamento.

30 20. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 18 en la elaboración de un medicamento para tratar trastornos hiperproliferativos tales como aterosclerosis, restenosis y cáncer.

21. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad inhibidora de cinasa eficaz de un compuesto como el que se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 18.

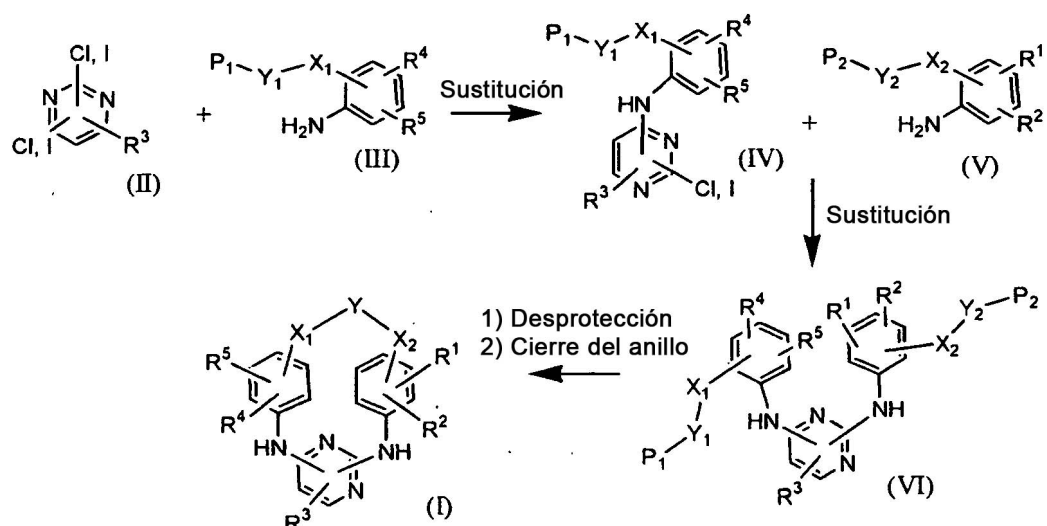
35 22. Un método para la preparación de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 7, que comprende

a) aminar en una primera etapa una 2,4 o 4,6-di-I o di-Cl-pirimidina (II) con una anilina apropiada de fórmula (III) proporcionando la anilino pirimidina de fórmula general (IV),

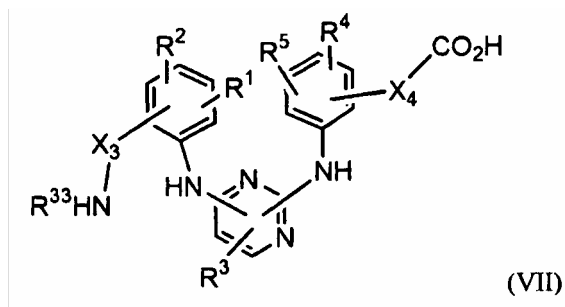
40 b) sustituir adicionalmente dicha anilino pirimidina con otra anilina de fórmula general (V) para proporcionar las bis(anilina)pirimidinas de fórmula (VI), y

c) desproteger y cerrar el anillo para proporcionar los compuestos de la presente invención.

45



23. Un intermedio de fórmula (VII)



- 5 las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isómeras del mismo, en la que
- X_3 y X_4 representan cada uno independientemente alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{3-7} , alquinilo C_{3-7} , donde dichos alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{3-7} , alquinilo C_{3-7} están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C_{1-4})aminosulfonilo, (alquil C_{1-4})sulfuro, (alquil C_{1-4})sulfóxido, (alquil C_{1-4})sulfonilo y alquil C_{1-4} -oxicarbonilamino; o X_3 y X_4 representan cada uno independientemente alquil C_{1-5} -O-alquilo C_{1-5} , alquil C_{1-5} -NR³⁰-alquilo C_{1-5} , -alquil C_{1-2} -CO-Het¹⁰, Het²³, CR⁸R⁹ o O-alquilo C_{1-2} con el átomo de oxígeno unido al anillo fenilo;
- 10 R^1 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi C_{1-6^-} , alquilo C_{1-6^-} , halo-fenil-carbonilamino-, Het²⁰, alcoxi C_{1-6^-} sustituido con halo, Het¹ o alquilo C_{1-4^-} , o R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het¹⁸ o halo;
- R^2 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxicarbonilo-, alquil C_{1-4} -oxicarbonilo-, alquil C_{1-4} -carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo-, alquilo C_{1-4^-} , alquinilo C_{2-6^-} , cicloalquilo C_{3-6^-} , aminosulfonilo, mono- o di(alquil C_{1-4})aminosulfonilo, (alquil C_{1-4})sulfuro, (alquil C_{1-4})sulfóxido, o alcoxi C_{1-6^-} ;
- 20 R^3 representa hidrógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4^-} , amino-, mono- o di(alquil C_{1-4})amino-, alquil C_{1-4} -sulfonilo- o fenilo;
- 25 R^4 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxicarbonilo-, alquil C_{1-4} -oxicarbonilo-, alquil C_{1-4} -carbonilo-, aminocarbonilo-, mono- o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo-, alquilo C_{1-4^-} , alquinilo C_{2-6^-} , cicloalquilo C_{3-6^-} , aminosulfonilo, mono- o di(alquil C_{1-4})aminosulfonilo, (alquil C_{1-4})sulfuro, (alquil C_{1-4})sulfóxido, o alcoxi C_{1-6^-} ;
- 30 R^5 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi C_{1-6^-} , alquilo C_{1-6^-} , halo-fenil-carbonilamino-, Het²¹, alcoxi C_{1-6^-} sustituido con halo, Het² o alquilo C_{1-4^-} , o R^5 representa alquilo C_{1-6} sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Het¹⁹ o halo;
- R^8 y R^9 representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, alquil C_{1-4} -oxifenilo-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o di(alquil C_{1-4})-amino-, imidazoilo, ciano, polihaloalquil C_{1-4} -fenilo, alquilo C_{1-4^-} , piridinilo, cicloalquilo C_{3-6} o guanidino;
- 35 R^{30} representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , Het¹¹, Het¹²-alquilo C_{1-4} , fenil-alquilo C_{1-4} , fenilo o mono- o di(alquil C_{1-4})amino-alquil C_{1-4} -carbonilo donde dicho R^{30} está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino, pirimidinilo o alquilo C_{1-4^-} ;
- 40 R^{33} representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , Het¹⁴ o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino, fenilo, Het¹⁵ o alquilo C_{1-2} ;
- 45 Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het¹ está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C_{1-4} , hidroxilo-alquilo C_{1-4^-} , fenilo, fenil-alquilo C_{1-4^-} , alquil C_{1-4} -oxi-alquilo C_{1-4^-} , mono- o di(alquil C_{1-4})amino- o amino-carbonilo-;
- 50 Het² representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het² está opcionalmente sustituido con amino, alquilo C_{1-4} , hidroxilo-alquilo C_{1-4^-} , fenilo, fenil-alquilo C_{1-4^-} , alquil C_{1-4} -oxi-alquilo C_{1-4^-} , mono- o di(alquil C_{1-4})amino- o amino-carbonilo-;
- 55 Het¹⁰ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁰ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de

hidroxi, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄;

Het¹¹ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het¹¹ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄;

Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁴ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄;

Het¹⁸ y Het¹⁹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het¹⁸ o Het¹⁹ están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het²⁰ y Het²¹ representan cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het²⁰ o Het²¹ están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo-;

Het²² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄;

Het²³ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²³ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het²⁵, Het²²-carbonilo, alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄; y

Het²⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi-alquilo C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo C₁₋₄;

con la condición de que dicho intermedio de fórmula (VII) es distinto de ácido 2-[[2-[(3-aminofenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-benzoico.

24. Los intermedios de acuerdo con la reivindicación 23 en los que;

X₃ y X₄ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₇, alqueno C₃₋₇, alquil C₁₋₅-NR³⁰-alquilo C₁₋₅, Het²³, CR⁸R⁹ o O-alquilo C₁₋₂ con el átomo de oxígeno unido al anillo fenilo;

R¹ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido con Het¹ o alquilo C₁₋₄;

R² representa hidrógeno o halo;

R³ representa hidrógeno, ciano o nitro; en particular hidrógeno o ciano;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido con Het² o alquilo C₁₋₄;

R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo, metilsulfuro, hidroxi, tiol, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino-, o imidazoilo;

R³⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Het¹²-alquilo C₁₋₄;

R³³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Het¹⁵-alquilo C₁₋₄;

Het¹ representa morfolinilo;

Het² representa morfolinilo;

- 5 Het¹² representa pirrolidinilo o piperazinilo donde dicho Het¹² está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxialquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-; en particular Het¹² representa pirrolidinilo o piperazinilo;

- 10 Het¹⁵ representa pirrolidinilo o piperazinilo donde dicho Het¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-oxialquilo C₁₋₄ o polihidroxialquilo C₁₋₄-; en particular Het¹⁵ representa pirrolidinilo o piperazinilo; y

- 15 Het²³ representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, decahidroquinolinilo o piridinilo donde dicho Het²³ está opcionalmente sustituido con uno o, cuando sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxialquilo C₁₋₄.

25. Uso de un intermedio de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23-24 en la síntesis de un compuesto de fórmula (I).