

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 740**

51 Int. Cl.:

**C07D 233/88** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2011 E 11743438 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2606034**

54 Título: **Derivados de pirimidina como inhibidores de FAK**

30 Prioridad:

**18.08.2010 DE 102010034699**

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

**02.06.2016**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**HEINRICH, TIMO;  
ESDAR, CHRISTINA y  
GREINER, HARTMUT**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 572 740 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 pirimidina como inhibidores de FAK

Antecedentes de la invención

5 La invención se basó en el objetivo de encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, especialmente aquellos que pueden usarse para la producción de fármacos.

La presente invención se refiere a compuestos, en los que desempeña un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de cinasas, en particular de las tirosina cinasas, además a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades debidas a cinasa.

10 En particular, la presente invención se refiere a compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de las tirosinas cinasas, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a procedimientos para su uso para el tratamiento de enfermedades y afecciones inducidas por tirosina cinasa, tales como cáncer, crecimiento de tumores, arteriosclerosis, degeneración macular debida a la edad, retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias y similares en mamíferos. Las tirosina cinasas son una clase de enzimas que catalizan la transferencia de fosfatos en el extremo de trifosfato de adenosina de restos de tirosina de sustratos proteicos. Se supone que las tirosina cinasas en las diferentes funciones celulares sobre la fosforilación a nivel de sustrato tienen un papel fundamental en la transducción de señales. Aunque los mecanismos exactos de la transducción de señales aún no están claros, se mostró que las tirosina cinasas representan factores importantes en la proliferación celular, la carcinogénesis y la diferenciación celular.

20 Las tirosinas cinasas se pueden clasificar en tirosina cinasas receptoras y tirosina cinasas citosólicas. Las tirosina cinasas receptoras presentan una parte extracelular, una parte transmembrana y una parte intracelular, mientras que las tirosina cinasas citosólicas presentan únicamente la intracelular. Las tirosina cinasas citosólicas consisten en un gran número de subfamilias, como Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack y LIMK. Cualquiera de esas subfamilias se subdivide además en distintos receptores. Para un debate más preciso de las tirosina cinasas citosólicas, véase el trabajo de Bolen *Oncogene*, 8:2025-2031 (1993), que se recoge en el presente documento por referencia. Tanto las tirosina cinasas receptoras como también las tirosina cinasas citosólicas participan en rutas de transmisión de señales de las células, que conducen a diferentes estados patológicos, tales como cáncer, psoriasis y reacciones hiperinmunes.

30 La presente invención se refiere a los compuestos como inhibidores de FAK (*Focal Adhesion Kinase*, cinasa de adhesión focal). FAK (que se codifica por el gen PTK2) es una tirosina cinasa no receptora, que integra señales de integrina y receptores de factores de crecimiento. Se notificó que FAK desempeña un papel en la regulación de la supervivencia, el crecimiento, la propagación, la migración así como la invasión de células (McLean *et al.* 2005, *Nat Rev Cancer* 5:505-515). Por otra parte se regula la FAK por medio de fosforilación en varios restos de tirosina y se activa. En muchos tumores humanos, incluyendo cáncer de mama, cáncer intestinal, cáncer de tiroides y cáncer de próstata, se documenta una sobreexpresión de ARNm y/o proteína de FAK (Owens *et al.* 1995, *Cancer Research* 55: 2752-2755; Agochiya *et al.* 1999, *Oncogene* 18: 5646-5653; Gabarro-Niecko *et al.* 2003, *Cancer Metastasis Rev.* 22: 359-374). Aún más importantes son las indicaciones de que FAK fosforilada está aumentada en tejidos malignos en comparación con tejidos normales (Grisaru-Granovsky *et al.* 2005, *Int. J. Cancer* 113: 372-378).

40 La inhibición de FAK con iARN o la expresión de FAK dominante-negativa indujo, como puede comprobarse, una pérdida de adhesión y muerte celular en líneas celulares de melanoma y de mama humanas y aumentó la apoptosis mediada por docetaxel en células cancerosas de ovario (Beviglia *et al.* 2003, *Biochem J.* 373:201-210, Smith *et al.* 2005, *Melanoma Res.* 15: 357-362, Haider *et al.* 2005, *Clin. Cancer Res.* 11: 8829-8836). Sin embargo, la inhibición de FAK en fibroblastos normales humanos o en células de mamífero inmortalizadas (MCF10A) no resultó ser causa desencadenante para la pérdida de unión o apoptosis (Xu *et al.* 1996 *Cell Growth and diff* 7: 413-418). También la inhibición de FAK a través de la expresión dominante-negativa disminuyó, como puede comprobarse, el crecimiento de tumores y eliminó, en un modelo de rata singénico, metástasis pulmonares en células de adenocarcinoma de mamífero (van Nimwegen *et al.* 2005, *Cancer Res.* 65: 4698-4706). También inhibió la inhibición de FAK a través de ARNhp, metástasis pulmonares y redujo la tasa de mortalidad en un modelo de ratón singénico en un 40% (Mitra *et al.* 2006, *Oncogene* 25: 4429-4440). En este ensayo la reexpresión transitoria de FAK de tipo natural, pero no de FAK cinasa-inactiva, condujo a la mutación inversa de los fenotipos de ARNhp. La inhibición de FAK a través de expresión dominante-negativa en células de carcinoma-4TI de ratón redujo el crecimiento de tumores y la angiogénesis en ratones (Mitra *et al.* 2006, *Oncogene* 25:5969-5984).

Por otra parte la pérdida de actividad catalítica de FAK (reconstrucción de células de FAK con FAK cinasa-inactiva) redujo el crecimiento de tumores v-Src en ratones y redujo la angiogénesis.

Por tanto existen indicios contundentes que indican que la inhibición de la actividad FAK induce apoptosis, pérdida de adhesión, inhibición del crecimiento celular y migración y que una inhibición de este tipo reduce la angiogénesis. Por tanto se aprovecharon compuestos, que inhiben la actividad FAK, para el tratamiento de cáncer.

5 La identificación de pequeños compuestos, que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de FAK, es por tanto preferible y un objeto de la presente invención.

Se encontró que los compuestos según la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas con una buena tolerancia.

10 En particular presentan propiedades inhibitoras de FAK. Un objeto adicional de la presente invención es el uso de uno o más compuestos según la invención en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferiblemente las enfermedades descritas en el presente documento, que están provocadas, mediadas y/o se propagan a través de FAK. Normalmente las enfermedades citadas en el presente documento se clasifican en dos grupos, en enfermedades hiperproliferativas y no hiperproliferativas. En este contexto no se consideran normalmente como enfermedades cancerosas hiperproliferativas psoriasis, artritis, inflamaciones, endometriosis, cicatrización, hiperplasia prostática benigna, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades de inmunodeficiencia, de las que artritis, inflamación, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades de inmunodeficiencia. En este contexto se consideran como enfermedades cancerosas cáncer cerebral, cáncer de pulmón, cáncer del epitelio escamoso simple, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer esofágico, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, linfomas, leucemia crónica y leucemia aguda, que se consideran todas como enfermedades hiperproliferativas. En particular, el crecimiento celular canceroso es una enfermedad que representa un objetivo de la presente invención. Por tanto, el objeto de la presente invención son compuestos según la invención como fármacos y/o principios activos farmacológicos en el tratamiento y/o la profilaxis de dichas enfermedades y el uso de compuestos según la invención para la producción de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de dichas enfermedades así como un procedimiento para el tratamiento de dichas enfermedades que comprende la administración de uno o varios compuestos según la invención a un paciente que necesita una administración de este tipo.

30 Puede mostrarse que los compuestos según la invención presentan una acción antiproliferativa *in vivo*. Los compuestos según la invención se administran a un paciente con una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento tumoral, para reducir la inflamación asociada con una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo de un trasplante o daño neurológico debido a reparación tisular, etc. Los presentes compuestos son útiles para fines profilácticos o terapéuticos. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tratar" se utiliza para hacer referencia tanto a la prevención de enfermedades como al tratamiento de afecciones existentes. La prevención de la proliferación se consigue mediante la administración de los compuestos según la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo para prevenir el crecimiento tumoral, prevenir el crecimiento metastásico, reducir las reestenosis asociadas con cirugía cardiovascular, etc. Como alternativa, los compuestos se utilizan para el tratamiento de enfermedades persistentes mediante la estabilización o mejora de los síntomas clínicos del paciente.

40 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, especialmente seres humanos; animales roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, ganado vacuno, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son de interés para los ensayos experimentales, poniendo a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

45 La susceptibilidad de una célula determinada con respecto al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse *in vitro* mediante pruebas. Normalmente se combina un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente para posibilitar que los agentes activos induzcan muerte celular o inhiban la migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para las pruebas *in vitro* pueden usarse células cultivadas procedentes de una muestra de biopsia. Entonces se cuentan las células viables que quedan tras el tratamiento.

50 La dosis varía en función del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Normalmente basta con una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido objetivo, al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa, por lo general, hasta que existe una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% de la carga celular y puede continuar hasta que ya no se compruebe esencialmente la presencia de ninguna célula no deseada en el organismo.

55 Para la identificación de inhibidores de cinasa están a disposición diferentes sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo Flashplate se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con  $\gamma$ ATP. En caso de existir una unión inhibitora no

puede comprobarse una señal radiactiva o puede comprobarse una señal radiactiva reducida. Además, como procedimientos de ensayo son útiles las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución en el tiempo homogénea (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) (Sills *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

- 5 Otros procedimientos de ensayo ELISA no radiactivos utilizan fosfo-anticuerpos (fosfo-Ac) específicos. El fosfo-Ac se une sólo al sustrato fosforilado. Esta unión puede comprobarse con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa mediante quimioluminiscencia (Ross *et al.*, 2002, Biochem. J., directamente antes la publicación, manuscrito BJ20020786).).

10 Hay muchas enfermedades que están asociadas a una desregulación de la proliferación celular y de la muerte celular (apoptosis). Las afecciones de interés incluyen las siguientes afecciones, pero no se limitan a las mismas. Los compuestos según la invención son útiles en el tratamiento de una serie de diferentes afecciones, en las que hay proliferación y/o migración de células del músculo liso y/o células inflamatorias en la capa de la íntima de un vaso, dando como resultado una circulación limitada en este vaso, por ejemplo en el caso de lesiones oclusivas de la neoíntima. Entre las enfermedades de trasplante-vasculares oclusivas de interés se encuentran la aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria tras trasplante, estenosis de trasplante venoso, reestenosis de prótesis perianastomótica, reestenosis tras angioplastia o colocación de endoprótesis y similares.

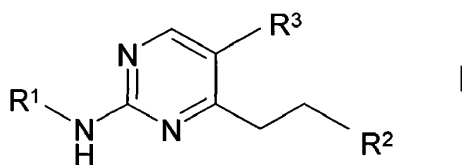
Estado de la técnica

Se describen derivados de piridina como inhibidores de FAK en el documento WO 2009/105498 y en el documento WO 2008/115369.

- 20 Otro derivados de pirimidina para la lucha contra el cáncer se conocen del documento WO 2004/056807 A1 y de A. Schultze *et al.*, Expert Opinion Invest. Drugs, Bd. 19, n.º 6, 2010, 777-788, XP008142458, así como del documento WO 2010/055117.

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos individuales según la reivindicación 1 comprendidos por la fórmula I



- 25 en la que
- R<sup>1</sup> significa (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar<sup>1</sup> o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>,
- R<sup>2</sup> significa Ar<sup>2</sup> o Het<sup>2</sup>,
- R<sup>3</sup> significa H, Hal, A, Het<sup>4</sup> o CN,
- 30 Ar<sup>1</sup> significa fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, COOH, COOA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>Ar<sup>1</sup>, CHO, COA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, Het<sup>3</sup>, NHCOHet<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA y/o NHCOA,
- Ar<sup>2</sup> significa fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, COOH, COOA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>Ar<sup>1</sup>, CHO, COA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NHA, NA'SO<sub>2</sub>A, C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)CN y/o NHCOA,
- 35 Het<sup>1</sup> significa un heterociclo aromático, insaturado o saturado, con uno o dos núcleos, con de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede estar no sustituido o mono-, di- tri- o tetrasustituido con Hal, A, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, COOH, CN, NHCOA, COA, OAr, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, CONHAr y/u =O,
- Het<sup>2</sup> significa un heterociclo aromático, con uno o dos núcleos, con de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede estar no sustituido o mono-, di- tri- o tetrasustituido con Hal, A, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, COOH, COA, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, CONHAr, C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)CN, NHSO<sub>2</sub>A, NASO<sub>2</sub>A, NHCOA, NA'COA, NACHO, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHCHO y/u =O,
- 40

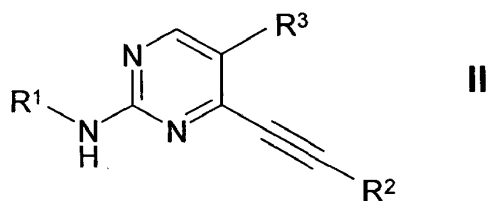
- Ar significa fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal y/o A,
- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> significa en cada caso independientemente entre sí H o A,
- R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> significan juntos también alquilos con 2-5 átomos de C, pudiendo un grupo CH<sub>2</sub> reemplazarse por NH, NA', O o S,
- 5 Het<sup>3</sup> significa un heterociclo aromático, insaturado o saturado, con uno o dos núcleos, con de 1 a 3 átomos de N, O y/o S, que puede estar no sustituido o mono- o disustituido con A, NH<sub>2</sub> y/u =O,
- Het<sup>4</sup> un heterociclo aromático, con un núcleo, con de 1 a 3 átomos de N, O y/o S, que puede estar no sustituido o mono- o disustituido con A,
- 10 A significa alquilo ramificado o no ramificado, con 1-10 átomos de C, pudiendo 1-7 átomos de H reemplazarse por F y/o pudiendo uno o dos grupos CH y/o CH<sub>2</sub> no adyacentes reemplazarse por O, NH, NA', S, SO, SO<sub>2</sub> y/o por grupos CH=CH, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,
- A' significa alquilo ramificado o no ramificado con 1-6 átomos de C,
- Hal significa F, Cl, Br o I,
- n significa 0, 1, 2, 3 ó 4,
- 15 p significa 1, 2, 3 ó 4

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

El objeto de la solicitud se refiere a la definición de las reivindicaciones; cualquier divulgación que vaya más allá del alcance de las reivindicaciones sirve sólo para fines informativos

- 20 Son objeto de la invención los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales así como un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I así como sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, caracterizados porque

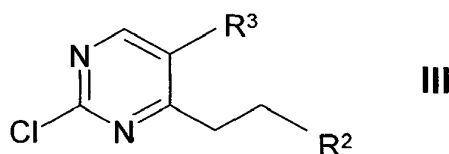
a) se hidrogena un compuesto de fórmula II



- 25 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

b) un compuesto de fórmula III



en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

- 30 con un compuesto de fórmula IV



en la que R<sup>1</sup> tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

y/o se convierte una base o un ácido de fórmula I en una de sus sales.

5 Por compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 se entiende también los hidratos y solvatos de estos compuestos. También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden fijaciones de moléculas de disolvente inertes a los compuestos, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Solvatos son por ejemplo mono o dihidratos o alcoholatos. Por derivados farmacéuticamente útiles se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención.

10 También son objeto de la invención mezclas de compuestos según la invención, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. De manera especialmente preferible se trata a este respecto de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

15 La expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano, que busca o pretende, por ejemplo, un investigador o médico. Además la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente, que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente: tratamiento curativo mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado patológico, de una afección, de una alteración o de efectos secundarios o también la disminución en la progresión de una enfermedad, de una afección o de una alteración. La denominación "cantidad terapéuticamente eficaz" comprende también las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

20 Para todos los restos que aparecen varias veces es aplicable que sus significados son independientes entre sí.

25 A significa alquilo, no está ramificado (es lineal) o está ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A significa preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- ó 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- ó 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- ó 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ó 3,3-dimetilbutilo, 1- ó 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- ó 1,2,2-trimetilpropilo, más preferiblemente por ejemplo trifluorometilo. A significa de manera muy especialmente preferible alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

A' significa preferiblemente alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo o bencilo.

30 OA significa alcoxilo y es preferiblemente, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, trifluorometoxilo o ciclopentoxilo.

-COA (acilo) significa preferiblemente acetilo, propionilo, además también butirilo, pentanoílo, hexanoílo o por ejemplo benzoílo.

Hal significa preferiblemente F, Cl o Br, pero también I.

35 R<sup>3</sup> significa H, Hal, A, Het<sup>4</sup> o CN, de manera especialmente preferible H, Hal, A o CN, además también Het<sup>4</sup>.

40 Ar<sup>1</sup> significa por ejemplo fenilo no sustituido, además preferiblemente por ejemplo fenilo mono-, di- o trisustituido con A, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, nitro, cian, formilo, acetilo, propionilo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, sulfonamido, metilsulfonamido, etilsulfonamido, propilsulfonamido, butilsulfonamido, dimetilsulfonamido, fenilsulfonamido, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, Het<sup>3</sup> y/o NHCOHet<sup>3</sup>.

Ar<sup>1</sup> significa de manera especialmente preferible fenilo mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, SO<sub>2</sub>A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, Het<sup>3</sup> y/o NHCOHet<sup>3</sup>.

45 Ar<sup>2</sup> significa por ejemplo fenilo no sustituido, además preferiblemente por ejemplo fenilo mono-, di- o trisustituido con A, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, nitro, cian, formilo, acetilo, propionilo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, sulfonamido, metilsulfonamido, etilsulfonamido, propilsulfonamido, butilsulfonamido, dimetilsulfonamido, fenilsulfonamido, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo y/o C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)CN.

Ar<sup>2</sup> significa de manera especialmente preferible fenilo mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN,

SO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>A, NA'SO<sub>2</sub>A y/o C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)CN.

Het<sup>1</sup> significa, excepto los posibles sustituyentes, por ejemplo 2- ó 3-furilo, 2- ó 3-tienilo, 1-, 2- ó 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- ó 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- ó 5-pirazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4-, 5- ó 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3- triazol-1-, -4- ó -5-ilo, 1,2,4- triazol-1-, -3- ó 5-ilo, 1- ó 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ó -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- ó -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- ó -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- ó -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- ó -5-ilo, 3- ó 4- piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo, 4- ó 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- ó 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- ó 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ó -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o cromenilo.

Los restos heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

Het<sup>1</sup> puede, por ejemplo, significar también 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- ó -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- ó 5-furilo, tetrahidro- 2- ó -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- ó -3-tienilo, tetrahidro-2-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 2,5-dihidro- 1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- ó -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- ó -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- ó -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ó -6-piridilo, 1-, 2-, 3- ó 4-piperidinilo, 2-, 3- ó 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- ó -4-piraniilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- ó -5-ilo, hexahidro-1-, -3- ó -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- ó -5-pirimidinilo, 1-, 2- ó 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5- ó 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- ó -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidro-benzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

Het<sup>1</sup> significa de manera especialmente preferible furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pirrolopiridinilo, purinilo, indolilo o indazolilo, tetrahidroquinolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidropiridazinilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzotiazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo o tetrahidropiranilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con A, CN, NHCOA, COA, OAr y/u =O.

Het<sup>2</sup> significa preferiblemente furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pirrolopiridinilo, purinilo, indolilo o indazolilo mono-, di- o trisustituido con C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)CN, NHSO<sub>2</sub>A, NASO<sub>2</sub>A, NHCOA, NA'COA, NACHO, NH(CH<sub>2</sub>)pNHCHO y/u =O.

Het<sup>3</sup> significa preferiblemente furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pirrolopiridinilo, purinilo, indolilo o indazolilo, tetrahidroquinolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidropiridazinilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzotiazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo o tetrahidropiranilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con A, NH<sub>2</sub> y/u =O.

Het<sup>4</sup> significa un heterociclo aromático, con un núcleo, con de 1 a 3 átomos de N, O y/o S, que puede estar no sustituido o mono- o disustituido con A.

Het<sup>4</sup> significa preferiblemente furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo o pirazinilo no sustituido o mono- o disustituido con A.

Los compuestos de fórmula I y también las sustancias de partida para su producción se obtienen por lo demás según métodos en sí conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en textos convencionales como Houben-Weilo, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), concretamente en condiciones de reacción, que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. A este respecto también pueden emplearse variantes en sí conocidas, no mencionadas en este caso en más detalle.

Las sustancias de partida, si se desea, también pueden formarse *in situ*, de modo que no se aíslan a partir de la mezcla de reacción, sino que se hacen reaccionar adicionalmente de manera inmediata para dar los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de partida de fórmulas II, III y IV son por regla general conocidos. En caso de que sean nuevos,

podrán producirse sin embargo según métodos en sí conocidos.

5 Pueden obtenerse preferiblemente compuestos de fórmula I hidrogenando compuestos de fórmula II, preferiblemente con hidrógeno. La reacción tiene lugar según métodos conocidos para el experto. La reacción tiene lugar en un disolvente inerte, preferiblemente metanol. Como catalizador sirve preferiblemente paladio sobre carbono activo. El tiempo de reacción se sitúa según las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90°, en particular entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°.

10 Además pueden obtenerse preferiblemente compuestos de fórmula I haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV. La reacción tiene lugar en un disolvente inerte. Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados. Es especialmente preferible el n-butanol.

20 El tiempo de reacción se sitúa según las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90°, en particular entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°.

#### Sales farmacéuticas y otras formas

25 Los compuestos según la invención mencionados pueden utilizarse en su forma definitiva distinta a la de sal. Por otro lado la presente invención comprende también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas, que pueden derivarse de diferentes ácidos y bases orgánicas e inorgánicas según las maneras de proceder conocidas en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente inocuas de los compuestos según la invención se producen en su mayor parte de manera convencional. Siempre que el compuesto según la invención contenga un grupo ácido carboxílico, puede formarse una de sus sales adecuadas porque se hace reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 también se encuentran entre ellos. Con determinados compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 pueden formarse sales de adición de ácido porque se tratan estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo halogenuros de hidrógeno como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes como sulfato, nitrato o fosfato y similares así como sulfonatos de alquilo y monoarilo como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De manera correspondiente se encuentran entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I según la reivindicación I las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido mónico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación

55 Además, se encuentran entre las sales básicas de los compuestos según la invención sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación. Entre las sales mencionadas anteriormente se prefieren amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos según la invención, que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente inocuas, se encuentran las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaina, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina,



N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación.

- 5 Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con contenido en nitrógeno, con agentes tales como halogenuros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; halogenuros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halogenuros de aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con sales de este tipo pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite.

Entre las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren se encuentran acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación.

- 15 Las sales de adición de ácido de compuestos básicos según la invención se producen poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, obteniéndose la sal de manera habitual. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera habitual. Las formas de bases libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas de sal en cuanto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de bases libres.

Como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente inocuas de los compuestos según la invención se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

- 25 Las sales de adición de base de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, obteniéndose la sal de manera habitual. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de manera habitual. Las formas de ácidos libres se distinguen en cierto sentido de sus formas de sal correspondientes en cuanto a determinadas propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente inocuas de este tipo, entonces la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sal múltiples típicas se encuentran, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación.

- 35 En cuanto a lo indicado anteriormente se observa que por la expresión "sal farmacéuticamente inocua" en el presente contexto se entenderá un principio activo que contiene un compuesto según la invención en forma de una de sus sales, particularmente cuando esta forma de sal le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo que se utilizó con anterioridad. La forma de sal farmacéuticamente inocua del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influir positivamente en la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

- 45 Los compuestos según la invención, debido a su estructura molecular, pueden ser quirales y de manera correspondiente pueden aparecer en diferentes formas enantioméricas. Por tanto, pueden estar presentes en forma racémica o en forma ópticamente activa.

Puesto que puede distinguirse la eficacia farmacéutica de los racematos o de los estereoisómeros de los compuestos según la invención, puede ser deseable utilizar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o bien ya los productos intermedios pueden dividirse en compuestos enantioméricos, con medidas químicas o físicas conocidas para el experto, o ya utilizarse como tales en la síntesis.

- 50 En el caso de aminas racémicas a partir de la mezcla mediante reacción con un agente de separación ópticamente activo, se forman diastereómeros. Como agentes de separación son adecuados, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N-protegidos de manera adecuada (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina) o los diferentes ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa una

separación de enantiómeros por cromatografía con ayuda de un agente de separación ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato derivatizados de manera quiral fijados sobre gel de sílice). Como eluyente son adecuados para ello mezclas de disolventes acuosas o alcohólicas como por ejemplo hexano/isopropanol/acetonitrilo por ejemplo en la proporción 82:15:3.

Es objeto de la invención además el uso de los compuestos y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la producción de un fármaco (preparación farmacéutica), en particular de manera no química. A este respecto, pueden aplicarse junto con al menos un vehículo o excipiente sólido, líquido y/o semilíquido y dado el caso en combinación con uno o varios principios activos adicionales en una forma farmacéutica adecuada.

Son objeto de la invención además fármacos que contienen al menos un compuesto según la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Una unidad de este tipo puede contener por ejemplo de 0,1 mg a 3 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera especialmente preferible de 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, según el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además tales formulaciones farmacéuticas pueden producirse con un procedimiento conocido en general en el sector farmacéutico.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de este tipo pueden producirse con todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, juntando por ejemplo el principio activo con el o los vehículos o excipientes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden administrarse como unidades separadas como, por ejemplo cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De esta manera, puede combinarse, por ejemplo, en la administración oral en forma de comprimido o cápsula el componente de principio activo con un vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente inocuo como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua y similares. Se producen polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico triturado de manera similar como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo puede estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y llenando con ella cubiertas de gelatina moldeadas. Pueden añadirse agentes de deslizamiento y lubricantes tales como, por ejemplo ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Asimismo puede añadirse un adyuvante de disolución o un solubilizante como, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta de la cápsula.

Además, en caso deseado o necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y adyuvantes de disolución adecuados así como colorantes a la mezcla. Entre los aglutinantes adecuados se encuentran almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, goma natural y sintética, como por ejemplo goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación se encuentran oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Entre los adyuvantes de disolución se encuentran, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla en polvo, granulándola o comprimiéndola en seco, añadiendo un lubricante y un adyuvante de disolución y comprimiendo todo para dar comprimidos. Se produce una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la disolución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de materiales

5 celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación la mezcla en polvo puede hacerse pasar por una máquina de preparación de comprimidos, formándose grumos de forma no homogénea que se rompen en granulados. Los granulados pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para evitar que se peguen a los moldes de vertido de comprimidos. La mezcla lubricada se comprime entonces para dar comprimidos. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un vehículo inerte de flujo libre y a continuación comprimirse directamente para dar comprimidos sin realizar las etapas de granulación o compresión en seco. Puede haber una capa de protección transparente o no transparente compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes para poder diferenciar entre las diferentes unidades de dosificación.

15 Los líquidos orales, como por ejemplo una disolución, jarabes y elixires, pueden producirse en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden producirse disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se obtienen utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulgentes, como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados y éter de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo esencia de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

20 Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden incorporarse dado el caso en microcápsulas. La formulación también puede producirse de modo que se alargue o retarde la liberación, como por ejemplo mediante recubrimiento o inserción de material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos según la invención así como las sales y solvatos de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

25 Los compuestos según la invención así como las sales y solvatos de los mismos también pueden suministrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de productos farmacéuticos específicos. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con restos palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un producto farmacéutico, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(epsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto más prolongado, estrecho con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el principio activo puede suministrarse desde el parche por medio de iontoforesis, como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

40 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópica. En caso de formulación para dar un ungüento, el principio activo puede utilizarse con una base de crema o bien de parafina o bien miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

45 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en el ojo pertenecen las gotas oftálmicas, estando el principio activo disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las que la sustancia portadora es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira el rapé, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales

desde un recipiente con el polvo, que se sujeta muy cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora comprenden disoluciones de principio activo en agua o aceite.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración mediante inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas, que pueden generarse por medio de diferentes tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización.

10 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral pertenecen las disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación pasa a ser isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis individual o múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesario añadir el líquido portador estéril, por ejemplo agua con fines de inyección, directamente antes de su uso. Las disoluciones inyectables y las suspensiones producidas según la receta pueden producirse a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

20 Se entiende que las formulaciones además de los componentes mencionados en particular anteriormente pueden contener otros agentes habituales en el sector con respecto al tipo respectivo de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

25 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del ser humano o animal, el estado patológico exacto, que requiere el tratamiento, así como de su grado de gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en última instancia la determina el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo una cantidad eficaz de un compuesto según la invención para el tratamiento se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y de manera especialmente típica en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, para un mamífero adulto de 70 kg de peso la cantidad real por día se encontraría habitualmente entre 70 y 700 mg, pudiendo administrarse esta cantidad como dosis individual por día o de manera más habitual en una serie de dosis parciales (como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o un solvato de la misma puede determinarse como porcentaje de la cantidad eficaz del compuesto según la invención en sí misma. Puede suponerse que dosificaciones similares son adecuadas para el tratamiento de los demás estados patológicos mencionados anteriormente.

#### Uso

35 Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en particular para el ser humano, en el tratamiento de enfermedades inducidas por tirosina cinasa. A estas enfermedades pertenecen la proliferación de células tumorales, la nueva formación patológica de vasos (o angiogénesis), que promueve el crecimiento de tumores sólidos, la nueva formación de vasos en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular debida a la edad y similares) así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

40 La presente invención comprende el uso de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de cáncer. Carcinomas preferidos para el tratamiento proceden del grupo carcinoma cerebral, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma gástrico, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón. Un grupo adicional de formas de cáncer preferidas son leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama. También está comprendido el uso de los compuestos según la invención según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, en la que está implicada la angiogénesis. Una enfermedad de este tipo, en la que está implicada la angiogénesis, es una enfermedad ocular, tal como vascularización de la retina, retinopatía diabética, degeneración macular debida a la edad y similares.

50 El uso de compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, se encuentra igualmente dentro del alcance de la presente invención. A tales enfermedades inflamatorias pertenecen por ejemplo artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, tipo tardío de la reacción de hipersensibilidad y similares.

Igualmente está comprendido el uso de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales y

5 solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de una enfermedad condicionada por tirosina cinasa o de una afección condicionada por tirosina cinasa en un mamífero, administrándose en este procedimiento a un mamífero enfermo, que requiere un tratamiento de este tipo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede determinarse por el experto sin demasiado esfuerzo.

La presente invención comprende también el uso de compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de vascularización de la retina.

10 Procedimientos para el tratamiento o la prevención de enfermedades oculares tales como retinopatía diabética y degeneración macular debida a la edad también forman parte de la invención. El uso para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto y tipos tardíos de la reacción de hipersensibilidad, así como el tratamiento o la prevención de patologías óseas del grupo osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo, se encuentra igualmente dentro del alcance de la presente invención.

15 La expresión "enfermedades o afecciones condicionadas por tirosina cinasa" se refiere a estados patológicos, que dependen de la actividad de una o varias tirosina cinasas. Las tirosina cinasas participan o bien directamente o bien indirectamente en las rutas de transducción de señales de diferentes actividades celulares, entre ellas proliferación, adhesión y migración así como diferenciación. A las enfermedades, que están asociadas con actividad tirosina cinasa, pertenecen la proliferación de células tumorales, la nueva formación patológica de vasos, que fomenta el crecimiento de tumores sólidos, la nueva formación de vasos en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular  
20 debida a la edad y similares) así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 pueden administrarse a pacientes para el tratamiento de cáncer, en particular tumores de crecimiento rápido.

En particular se prefiere el uso para el tratamiento de una enfermedad, siendo la enfermedad un tumor sólido.

25 El tumor sólido se selecciona preferiblemente del grupo de los tumores del pulmón, del epitelio escamoso simple, de la vejiga, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago y/o de la laringe.

El tumor sólido se selecciona además preferiblemente del grupo adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

30 Además se prefiere el uso para el tratamiento de un tumor del sistema circulatorio e inmunitario, preferiblemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de la leucemia mieloide aguda, de la leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

35 Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 dados a conocer pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos, incluyendo agentes anticancerígenos. Tal como se usa en el presente documento, el término "agente anticancerígeno" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer con el propósito de tratar el cáncer.

El tratamiento anticancerígeno definido en el presente documento puede emplearse como terapia individual o adicionalmente al compuesto según la invención comprender una quimioterapia o radioterapia o intervención convencional. Una quimioterapia de este tipo puede comprender una o varias de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

40 (i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/que dañan el ADN y combinaciones de los mismos, como se usan en la oncología médica, tales como agentes de alquilación (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos, como fluoropirimidinas, tales como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosinarabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas, tales como adriamicina, bleomicina, doxorubicina,  
45 daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca, tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, tales como taxol y taxoter); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes de diferenciación celular (por ejemplo ácido retinoico todo-trans, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

50 (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), agentes que regulan por disminución el receptor de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o

agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromataasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, tales como finasterida;

5 (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de la metaloproteinasas, tales como marimastato e inhibidores de la función del receptor de activador de plasminógeno de urocinasa);

(iv) inhibidores de la función de factor de crecimiento, que por ejemplo comprenden aquellos inhibidores de anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de las tirosina cinasas de la familia de EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI-1033)), por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento procedente de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;

15 (v) agentes antioangiogénicos, tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos, como los dados a conocer en las solicitudes de patente internacional publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos, que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo Linomide, inhibidores de la función integrina- $\alpha$ v $\beta$ 3 y angiostatina);

20 (vi) agentes que dañan los vasos, como combretastatina A4 y los compuestos dados a conocer en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que van dirigidas contra la lista indicada anteriormente, como ISIS 2503, un anticuerpo anti-Ras antisentido;

25 (viii) enfoques de terapia genética, incluyendo por ejemplo enfoques para sustituir genes modificados, tal como enfoques de p53 modificado o de BRCA1 o BRCA2 modificado, de GDEPT (terapia *gene-directed enzyme pro-drug*, terapia con profármaco enzimático dirigida a gen), aquellas que usan la citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, así como enfoques para aumentar la tolerancia del paciente frente a quimioterapia o radioterapia, tal como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

30 (ix) enfoques de terapia inmunitaria, incluyendo por ejemplo enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, como transfección con citocinas, tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos, enfoques para reducir la anergia de células T, enfoques usando células inmunitarias transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citocina, enfoques usando líneas de células tumorales transfectadas con citocina y enfoques usando anticuerpos antiidiotípicos.

35 Preferiblemente, pero no exclusivamente, los fármacos de la tabla 1 siguientes se combinan con los compuestos de fórmula I.

Tabla 1.		
Agentes alquilantes	ciclofosfamida busulfán ifosfamida melfalán hexametilmelamina tiotepa clorambucilo dacarbazina carmustina	lomustina procarbazina altretamina fosfato de estramustina mecloretamina estreptozocina temozolomida semustina
Agentes de platino	cisplatino oxaliplatino espiroplatino carboxifitalatoplatino tetraplatino ormiplatino iproplatino	carboplatino ZD-0473 (AnorMED) lobaplatino (Aetema) satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)

Tabla 1.		
Antimetabolitos	azacitidina gemcitabina capecitabina 5-fluorouracilo floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-mercaptopurina 6-tioguanina citarabina 2-fluorodesoxicidina metotrexato idatrexato	tomudex trimetrexato desoxicofornicina fludarabina pentostatina raltitrexed hidroxiurea decitabina (SuperGen) clofarabina (Bioenvision) irofulveno (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) etinilcitudina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	amsacrina epirubicina etopósido tenipósido o mitoxantrona irinotecán (CPT-11) 7-etil-10-hidroxicamptotecina topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) pixantrona (Novusfarma) análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novusfarma)	rubitecán (SuperGen) mesilato de exatecán (Daiichi) quinamed (ChemGenex) gimatecán (Sigma-Tau) diflomotecán (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	dactinomicina (actinomicina D) doxorubicina (adriamicina) desoxirubicina valrubicina daunorubicina (daunomicina) epirubicina terarubicina idarubicina rubidazona plicamicina porfiromicina cianomorfolinodoxorubicina mitoxantrona (Novantrone)	amonafida azonafida antrapirazol oxantrazol losoxantrona sulfato de bleomicina (Blenoxane) ácido bleomicínico bleomicina A bleomicina B mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimetabólicos	paclitaxel docetaxel colchicina vinblastina vincristina vinorelbina vindesina dolastatina 10 (NCI) rizoxina (Fujisawa) mivobulina (Warner-Lambert) cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) criptoficina 52 (Eli Lilly) vinflunina (Fabre) auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) combretastatina A4 (BMS) isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) azaepotilona B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) dolastatina 10 (Nrh) CA-4 (OXiGENE)

Tabla 1.		
Inhibidores de aromatasa	aminoglutetimida letrozol anastrozol formestano	exemestano atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintasa	pemetrexed (Eli Lilly)  ZD-9331 (BTG)	nolatrexed (Eximias)  CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	trabectedina (PharmaMar) glufosfamida (Baxter International) albúmina + 32P (Isotope Solutions) tinctacina (NewBiotics) edotreotida (Novartis)	mafosfamida (Baxter International) apazicuona (Spectrum Pharmaceuticals) 06-bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesil transferasa	arglabina (NuOncology Labs)  lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson)  alcohol perilífico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	triclóhidrato de zosuquidar (Eli Lilly) dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de histona acetil transferasa	tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	butirato de pivaloiloximetilo (Titan) depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteínasa	neovastato (Aeterna Laboratories)	CMT-3 (CollaGenex)
Inhibidores de ribonucleósido reductasa	marimastato (British Biotech) maltolato de galio (Titan) triapina (Vion)	BMS-275291 (Celltech) tezacitabina (Aventis) didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF- alfa	virulizina (Lorus Therapeutics)  CDC-394 (Celgene)	revimida (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina A	atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	interferón oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) vacuna de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) vacunas de Synchronovax (CTL Immuno) vacuna de melanoma (CTL Immuno) vacuna de p21-RAS (GemVax)	terapia con dexasoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) vacuna anticancerígena (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-aletina (Dovetail)  CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	estrógenos estrógenos conjugados etinilestradiol clorotrianiseno idenestrol	prednisona metilprednisolona prednisolona aminoglutetimida leuprolida



Tabla 1.		
	caproato de hidroxiprogesterona medroxiprogesterona testosterona propionato de testosterona fluoximesterona metiltestosterona dietilestilbestrol megestrol tamoxifeno toremofina dexametasona	goserelina leuporelina dicalutamida flutamida octreotida nilutamida mitotano P-04 (Novogen) 2-metoxiestradiol (EntreMed) arzoifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) motexafina gadolinio (Pharmacyclics)	bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) texafirina de lutecio (Pharmacyclics) hipericina
Inhibidores de tirosina cinasa	imatinib (Novartis) leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) erlotinib (Oncogene Science) canertinib (Pfizer) escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP-701 (Cefalon) CEP-751 (Cefalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) fenoxodiol O trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
diversos agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribafarm) alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)  CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytofarm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys) inmunógeno de G17DT (inhibidor de gastrina, Afton) efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) tesmilifeno (agonista de histamina, YM BioSciences) histamina (agonista del receptor de histamina H2, Maxim) tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribafarm) cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A)  tirapazamina (agente de reducción, SRI International) N-acetilcisteína (agente de reducción, Zambon) R-flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) seocalcitol (agonista del receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) indisulam (estimulante de p53, Eisai) aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) rituximab (anticuerpo frente a CD20, Genentech) gemtuzumab (anticuerpo frente a CD33,

Tabla 1.		
	CCI-779 (inhibidor de la mTOR-cinasa, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor del activador de plasminógeno, Wilex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de glutatión-S-transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Punto Therapeutics) midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor de la apoptosis, Everlife) SDX-101 (promotor de la apoptosis, Salmedix) ceflatonina (promotor de la apoptosis, ChemGenex)	Wyeth Ayerst PG2 (incentivador de la hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (enjuague bucal de triclosano, Endo) triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (agente antisarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (Inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (estimulador de la apoptosis, Procyon) doranidazol (estimulador de la apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) ácido transretinoico (diferenciador, NIH) MX6 (estimulador de la apoptosis, MAXIA) apomina (estimulador de la apoptosis, ILEX Oncology) urocidina (estimulador de la apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (estimulador de la apoptosis, La Roche) brostalicina (estimulador de la apoptosis, Pharmacia)

Un tratamiento común de este tipo puede conseguirse con la ayuda de una dosificación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación utilizan los compuestos según la invención.

- 5 Son objeto de la invención compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento de tumores, cáncer, aparición, crecimiento y propagación de tumores, arteriosclerosis, enfermedades de los ojos, tales como degeneración macular debida a la edad, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, reestenosis, curación de heridas, rechazo de un trasplante, enfermedades metabólicas y del sistema inmunitario, enfermedades autoinmunitarias, cirrosis, diabetes y enfermedades de los vasos sanguíneos.

#### Ensayos

- 15 Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 descritos en los ejemplos se comprobaron en los ensayos descritos más abajo, y se encontró que presentan una acción inhibidora de la cinasa. Por la bibliografía se conocen ensayos adicionales y podrían realizarse fácilmente por el experto (véase por ejemplo Dhanabal *et al.*, Cancer Res. 59:189-197; Xin *et al.*, J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu *et al.*, Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk *et al.*, Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone *et al.*, J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia *et al.*, In Vitro 18:538-549).

#### Ensayo de cinasa FAK (autofosforilación)

- 20 Se lleva a cabo el ensayo de cinasa de adhesión focal (FAK) o bien como ensayo Flashplate con 384 pocillos (por ejemplo, para mezclas Topcount) o bien como ensayo Image-Flashplate con 384 pocillos (para mezclas LEADseeker). Se incuban FAK 2 nM, sustrato biotinilado 400 nM (His-TEV-hsFAK (31 686)(K454R) x biotina) y ATP 1  $\mu$ M (se mezcla con 0,25 Ci de 33P-ATP/pocillo) en volumen total de 50  $\mu$ l (Hepes 60 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, ditiotreitól 1,2 mM, Brij35 al 0,02%, BSA al 0,1%, pH 7,5) con o sin compuesto de prueba durante 2 horas a 30°C. Se detiene la reacción con 25  $\mu$ l de EDTA 200 mM. Tras 30 min a 30°C, se retira el líquido y se lava cada pocillo tres veces con 100  $\mu$ l de disolución de cloruro de sodio al 0,9%. Se determina la reacción no específica en presencia de EMD 25 1076893/0(PF--562271) 1  $\mu$ M. Se mide la radiactividad con Topcount (mediante el uso de Flashplates) o con LEADseeker (mediante el uso de Image-Flashplates). Se determinan los resultados (por ejemplo valor de CI<sub>50</sub>) con, por ejemplo, un ensayo Symyx Explorer.

Método para prueba celular de inhibidores de cinasa FAK

5 Para el análisis de la actividad celular de FAK se determina la medida de la autofosforilación de FAK en tirosina 397 con ayuda de un ensayo basado en Luminex en formato de 96 pocillos. Se siembran células HT29 con 30.000 células por pocillo en 100 µl de medio (90% de DMEM/10% de FCS) y se incuba al día siguiente durante 30 min con una dilución en serie de la sustancia de prueba (7 concentraciones) en condiciones libres de suero. A continuación, se lisan las células con 90 µl de tampón de lisis (Tris 20 mM/HCl pH 8,0, NaCl 150 mM, NP40 al 1%, glicerol al 10%, inhibidor II de fosfatasa al 1%, glicerol-β-fosfato 20 mM, cóctel de inhibidor de proteasa III al 0,1%, benzonasa al 0,01%) por pocillo, y se separan los lisados por medio de centrifugación mediante una placa de filtración de 96 pocillos (0,65 µm) de los componentes celulares insolubles. Se incuban con agitación los lisados durante la noche a 10 4°C con perlas Luminex, a las que se acopla un anticuerpo anti-FAK total, con agitación. Al día siguiente tiene lugar la detección mediante la adición de un anticuerpo P-Y397-FAK así como de un anticuerpo secundario marcado con peroxidasa específico para la especie. La detección de P-Y397-FAK tiene lugar mediante medición en el aparato Luminex100 mediante la determinación de 100 acontecimientos por cavidad en 60 s de tiempo de medición. Como blanco farmacológico se restan las señales obtenidas de células, que se trataron con un inhibidor FAK de referencia 15 30 µM, de todas las otras mezclas básicas. Como valor de control de la fosforilación máxima de FAK en Y397 se usan las señales de células que sólo se trataron con el disolvente (DMSO al 0,3%). Los valores de las mezclas básicas tratadas con la sustancia de prueba se calculan a partir de esto como tanto por ciento del control y se determinan los valores de CI<sub>50</sub> por medio de ensayo Explorer.

20 Anteriormente y a continuación se indican todas las temperaturas en °C. En los siguientes ejemplos “procesamiento habitual” significa: En caso necesario se añade agua, en caso necesario, según la constitución del producto final, se ajustan valores de pH entre 2 y 10, se realiza una extracción con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización

Valores de referencia sobre gel de sílice; Eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

25 Espectrometría de masas (EM): EI (ionización por bombardeo electrónico) M<sup>+</sup>

FAB (Fast Atom Bombardment) (bombardeo con átomos rápidos) (M<sup>+</sup>H)<sup>+</sup>

ESI (ionización por electrospray) (cuando no se indica otra cosa)

%

Condiciones de HPLC-EM:

30 1. Columna: Acquity BEH C-18 (2,1 x 100 mm, 1,7 µm)

2. Fase móvil: A - acetato de amonio 5 mM en agua B - acetonitrilo

3. Modo de flujo: gradiente

Tiempo

Punto

35 Velocidad de flujo (ml/min)

%	A	%	B
0,0	0,3	90	10
1,0	0,3	90	10
2,0	0,3	85	15
4,5	0,3	45	55
6,0	0,3	10	90

8,0 0,3 10 90  
 9,0 0,3 90 10  
 10,0 0,3 90 10

4. Flujo: 0,3 ml/min.

5. UV máx.: 254,0 nm

6. Temperatura de columna: 30,0°C

7. Preparación de muestra: acetonitrilo + agua

5 \*HPLC: Instalación La Chrom

Chromolite Performance RP18-e 100-4,6 mm

Gradiente: ACN/H<sub>2</sub>O con ácido fórmico al 0,01%

Método: Chromolith/Chromolith (extended)

Flujo: 3 ml/min

10 §

Columna: XBridge C8, 3,5 mm, 4,6 x 50 mm;

Disolvente A: agua + TFA al 0,1%;

Disolvente B: acetonitrilo + TFA al 0,1%;

Flujo: 2 ml/min;

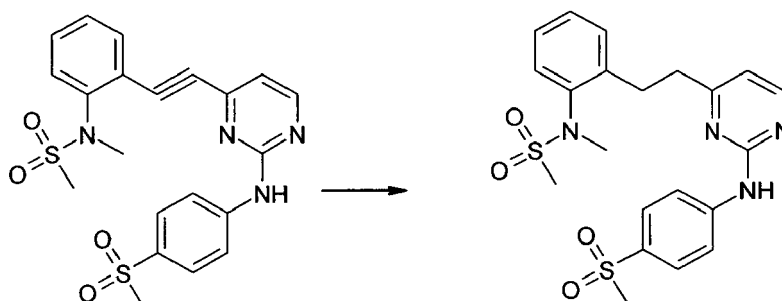
15 Gradiente: 0 min: 5% de B, 8 min: 100% de B, 8,1 min: 10%; 254 nm

§

Espectro de RMN tras la adición de ácido trifluoroacético deuterado.

### Ejemplos

Preparación de N-(2-{2-[2-(4-metanosulfonyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-ethyl}-phenyl)-N-methyl-metanesulfonamide ("A1")



20

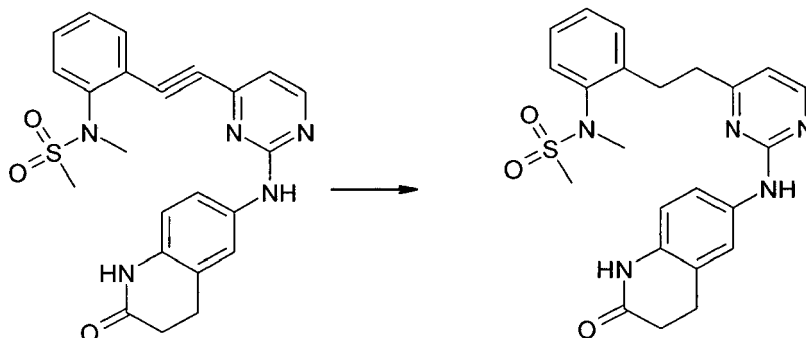
Se disuelven 100 mg de N-(2-{2-[2-(4-metanosulfonyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-etil}-fenil)-N-metil-metanosulfonamida en 1 ml de metanol y con 100 mg de carbono activo (con Pd al 10%). Se produce una atmósfera de nitrógeno y se agita la suspensión durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación se separa mediante filtración el catalizador y se retira el disolvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice. Se obtienen 50 mg del compuesto de título como un sólido incoloro;

25

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ[ppm] J [Hz]:

10,14 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,0, 1H), 8,02 (d, J = 8,9, 2H), 7,79 (d, J = 8,9, 2H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 6,86 (d, J = 5,0, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,98 (m, 4H).

5 Preparación de N-metil-N-(2-{2-[2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-metanosulfonamida ("A2")

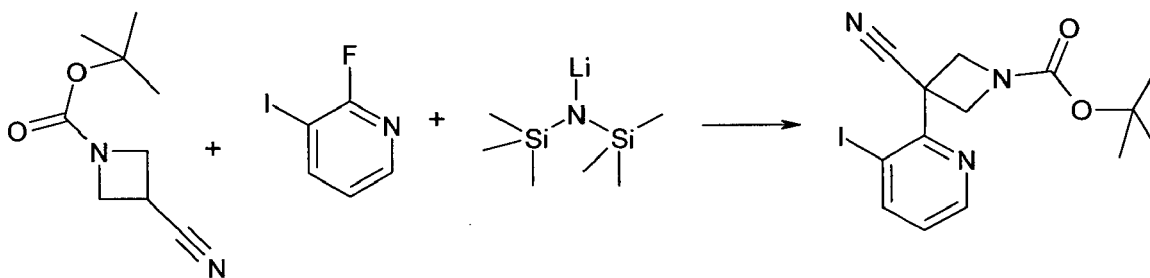


10 Se disuelven 200 mg de N-{2-[2-(2-cloro-pirimidin-4-il)-etil]-fenil}-N-metil-metanosulfonamida y 70 mg de 6-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona en 3 ml de n-butanol y se calientan en un recipiente cerrado durante 12 h hasta 120°C. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, se retira el disolvente a vacío y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice. Se obtienen 50 mg del compuesto de título como un sólido incoloro;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] J [Hz]: 9,93 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,0, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,6, 1H), 6,65 (d, J = 5,0, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,83 (t, J = 7,5, 2H), 2,45 - 2,38 (m, 2H).

15 Preparación de 3-(3-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-azetidín-3-carbonitrilo ("A16")

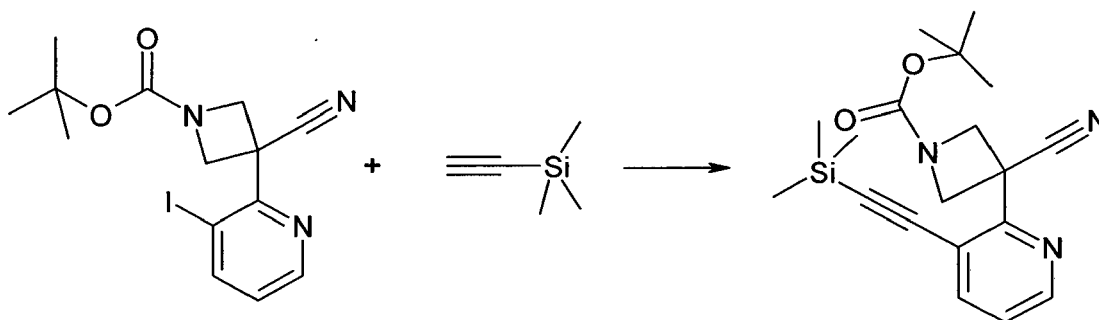
1) Éster terc-butílico de ácido 3-cian-3-(3-yodo-piridin-2-il)-azetidín-1-carboxílico



20 Se disuelven bajo nitrógeno cianoazetidina (70 mg, 0,4 mmol) y 2-fluoro-3-yodopiridina (93 mg, 0,4 mmol) en THF seco (18 ml). Se añade LiHMDS (litio-hexametildisilazida) en THF (0,7 ml, 0,7 mmol) a TA a la disolución y se agita durante 45 min adicionales. Después se lleva la mezcla básica hasta disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae con éster acético de manera exhaustiva. Tras secarse la fase orgánica sobre sulfato de sodio y cromatografiarse los residuos orgánicos en gel de sílice (éter de petróleo/éster acético = 8:2), se obtiene el producto con un rendimiento del 76% (110 mg);

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ[ppm] J [Hz]: ppm 8,65 (dd, 1 H) 8,44 (dd, 1 H) 7,27 (dd, 1 H) 4,63 (d, 2 H) 4,49 (d, 2 H) 1,39 (s, 9 H).

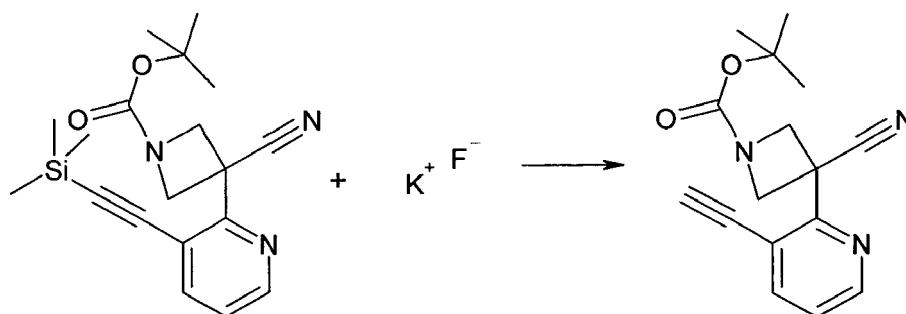
2) Éster terc-butílico del ácido 3-cian-3-(3-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-azetidín-1-carboxílico



- 5 Se disuelven bajo nitrógeno yodo-piridina (790 mg, 2 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, 10 ml de trietilamina y 40 mg de yoduro de cobre (I). Se desgasifica esta mezcla durante 10 minutos. A continuación se añaden 72 mg del catalizador (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y alquino (260 mg, 2,6 mmol). Se agita la mezcla básica durante 2 h a 80°C. Se retira el disolvente, se recoge el residuo con éster acético y se separa el precipitado formado a través de filtración. Se lava la fase orgánica con agua y disolución saturada de NaCl, se seca y se cromatografía con éter de petróleo / éster acético = 8:2 sobre gel de sílice. Se obtienen 670 mg del producto (91%);

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ[ppm] J [Hz]: 8,63 (dd, 1 H), 8,04 (dd, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 4,64 (d, 2 H), 4,44 (d, 2 H), 1,39 (s, 9 H), 0,29 (s, 9 H).

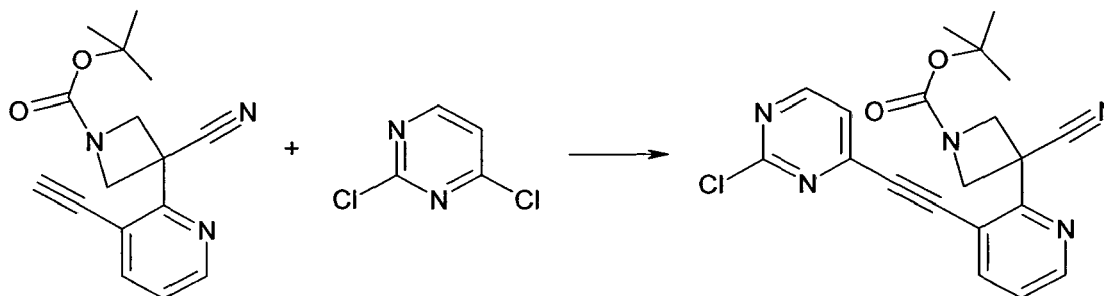
- 10 3) Éster terc-butílico del ácido 3-cian-3-(3-etinil-piridin-2-il)-azetidin-1-carboxílico



- 15 Se disuelven 670 mg (1,9 mmol) del compuesto de sililo en 15 ml de metanol y se añaden 220 mg de fluoruro de potasio (3,8 mmol). Tras 2 h a TA se termina la reacción. Se retira el disolvente a vacío y se cromatografía el producto en bruto sobre gel de sílice (éter de petróleo/éster acético = 8:2) y se obtienen 500 mg (94%) del producto deseado;

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ[ppm] J [Hz]: 8,65 (dd, 1 H), 8,09 (dd, 1 H), 7,54 (dd, 1 H), 4,95 (s, 1 H), 4,65 (d, 2H), 4,46 (d, 2 H), 1,39 (s, 9 H).

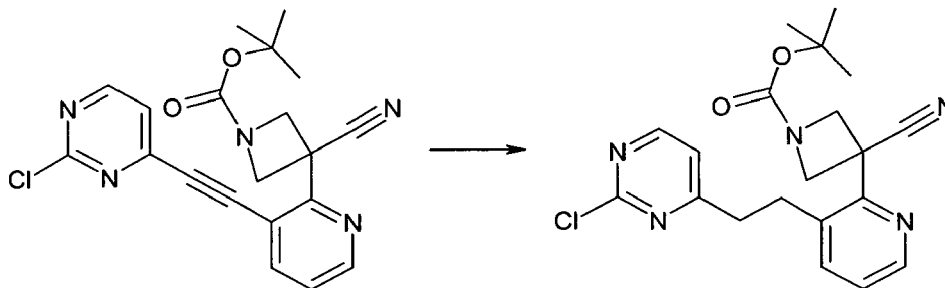
- 4) Éster terc-butílico del ácido 3-[3-(2-cloro-pirimidin-4-iletinil)-pirimidin-2-il]-3-cian-azetidin-1-carboxílico



- 20 Se disuelven 316 mg (2,1 mmol) de 2,4-dicloropirimidina en 5 ml de acetonitrilo y 5 ml de trietilamina. Tras la adición de 34 mg de yoduro de cobre (I) se desgasifica durante 10 min. Se añaden 62 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 500 mg del alquino producido anteriormente y se calientan hasta 80°C durante 2 h. Tras la retirada del disolvente a vacío se lleva el residuo a éster acético, se libera de sólidos, se lava con agua y disolución saturada de NaCl, se seca y se cromatografía tras la evaporación de nuevo en gel de sílice (éter de petróleo/éster acético = 6:4). Se obtienen  
25 470 mg del producto deseado (67%);

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ[ppm] J [Hz]: 8,93 (d, 1 H), 8,77 (dd, 1 H), 8,31 (dd, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,66 (dd, 1 H), 4,73 (d, 2 H), 4,59 (d, 2 H), 1,39 (s, 9 H)

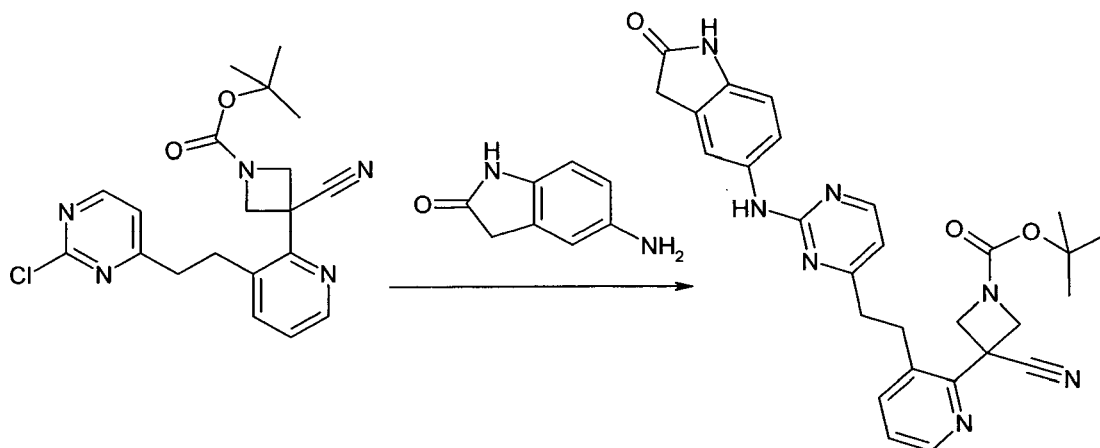
5) Éster terc-butílico del ácido 3-[3-(2-cloro-pirimidin-4-iletil)-pirimidin-2-il]-3-cian-azetidín-1-carboxílico



5 Se disuelven 250 mg (0,6 mmol) del material de partida en 25 ml de éster acético y se hidrogenan a 10 bar con un flujo de 0,5 ml/min en el H-cube (reactor de hidrogenación de la empresa Thales Nanotechnology) hasta reacción completa. Tras la retirada del disolvente y cromatografía en gel de sílice con éter de petróleo/éster acético = 6:4, se obtienen 80 mg del producto deseado (31%);

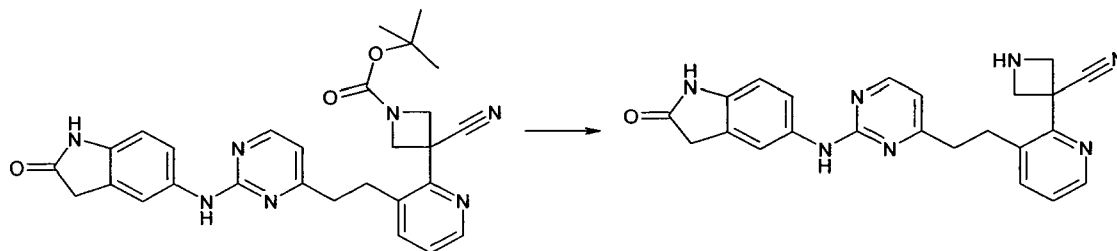
10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ[ppm] J [Hz]: 8,68 (d, 1 H) 8,49 (dd, 1 H) 7,91 (dd, 1 H) 7,37 - 7,63 (m, 2 H) 4,66 (d, 2 H) 4,52 (d, 2 H) 3,21 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 1,39 (s, 9 H).

6) Éster terc-butílico del ácido 3-cian-3-(3-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)azetidín-1-carboxílico



15 Se disuelven 80 mg de pirimidina (0,2 mmol) en 1 ml de n-butanol y se añaden oxindol (30 mg, 0,2 mmol). Después se calienta la mezcla durante 6 h hasta 120°C. Tras la retirada del disolvente se purifica cromatográficamente la mezcla básica con diclorometano/metanol = 98:2 en gel de sílice. Se obtiene el producto con un rendimiento del 18% y se utiliza sin caracterización adicional en la siguiente etapa.

7) 3-(3-{2-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-azetidín-3-carbonitrilo ("A16")



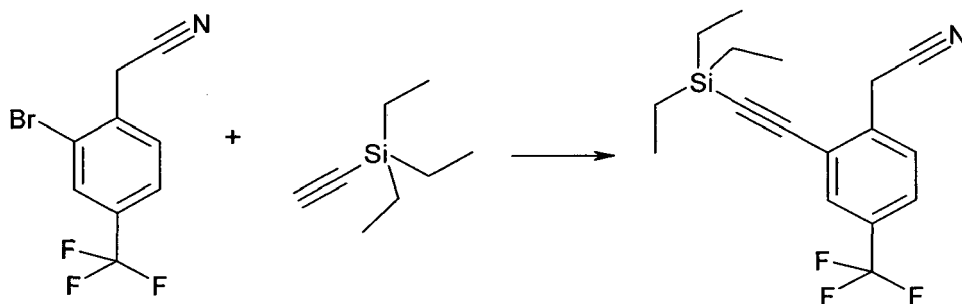
20 Se disuelven 18 mg del compuesto de partida en 0,5 ml de diclorometano y se añaden 60 mg de ácido trifluoroacético. Tras 8 h a TA la reacción se completa. Se purifica la mezcla básica en gel de sílice con

diclorometano/metanol/NH<sub>4</sub>OH = 95/4,5/0,5 y se obtienen 8 mg de "A16";

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ[ppm] J [Hz]: 10,20 (s, 1 H) 9,73 (s.a., 1 H) 9,33 (s, 1 H) 9,06 (s.a., 1 H) 8,54 (dd, 1 H) 8,34 (d, 1 H) 7,96 (dd, 1 H) 7,65 (d, 1 H) 7,42 - 7,61 (m, 2 H) 6,75 (d, 1 H) 6,74 (d, 1 H) 4,83 (d, 2 H) 4,74 (d, 2 H) 3,46 (s, 2 H) 2,89 - 3,10 (m, 4 H) 3,93 min.

5 Preparación de (5-fluoro-2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-acetonitrilo ("A18")

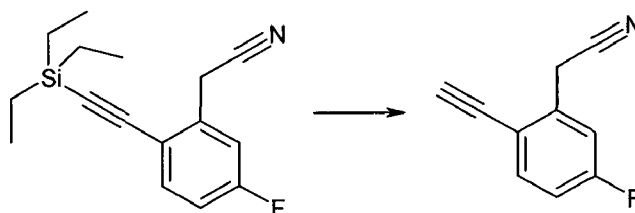
1) 2-(2-((Trietilsilil)etnil)-4-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo



Se disuelven cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,106 g, 0,151 mmol), yoduro de cobre (I) (0,058 g, 0,303 mmol) y trifenilfosfina (0,079 g, 0,303 mmol) en una mezcla de i-Pr<sub>2</sub>NH (11,36 ml)/DMF (3,79 ml) (se desgasifica con N<sub>2</sub> durante 15 min). Se añade a la disolución anaranjada resultante 2-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo (1,1 g, 3,8 mmol). Se agita la mezcla durante una hora a TA. Se añade gota a gota trietil(etnil)silano (1,018 ml, 5,68 mmol) y se calienta la mezcla básica hasta 80°C. Se añade una disolución de NH<sub>4</sub>Cl acuosa saturada (50 ml) tras 1 hora a la mezcla básica de color muy oscuro. Tras la separación de fases, se extrae la fase acuosa tres veces con cada vez 50 ml de éster acético. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan a vacío completamente. Se purifica el residuo sobre gel de sílice cromatográficamente con una mezcla de éter de petróleo y éster acético 98:2. Se obtiene 2-(2-((triethylsilyl)etnil)-4-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo (aceite anaranjado, 91%, 1,226 g, 3,79 mmol);

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ[ppm] J [Hz]: 7,80 - 7,89 (m, 2 H) 7,73 - 7,79 (m, 1 H) 4,17 (s, 2 H) 1,04 (t, 9 H) 0,62 - 0,81 (m, 6 H).

20 2) 2-(2-Etnil-5-fluorofenil)acetonitrilo

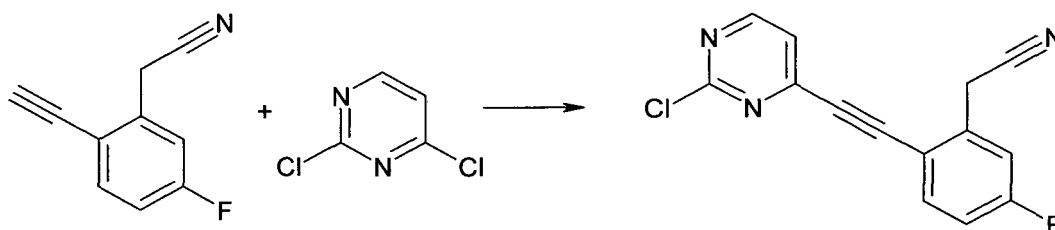


Se disuelve 2-(5-fluoro-2-((triethylsilyl)etnil)fenil)acetonitrilo (1,044 g, 3,82 mmol) en metanol (38,2 ml) y se añade fluoruro de potasio (0,887 g, 15,27 mmol). Se agita la disolución amarillenta durante 48 horas a TA. A continuación se elimina el disolvente a vacío y se lleva el residuo a agua (30 ml). Tras el procedimiento de extracción y de secado habitual 1) descrito a continuación, se obtiene un rendimiento cuantitativo de 606 mg del compuesto de título (3,81 mmol);

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ[ppm] J [Hz]: 7,63 (dd, 1 H) 7,38 (dd, 1 H) 7,26 (td, 1 H) 4,58 (s, 1 H) 4,09 (s, 2 H).

3) 2-(2-((2-Cloropirimidin-4-il)etnil)-5-fluorofenil)acetonitrilo.

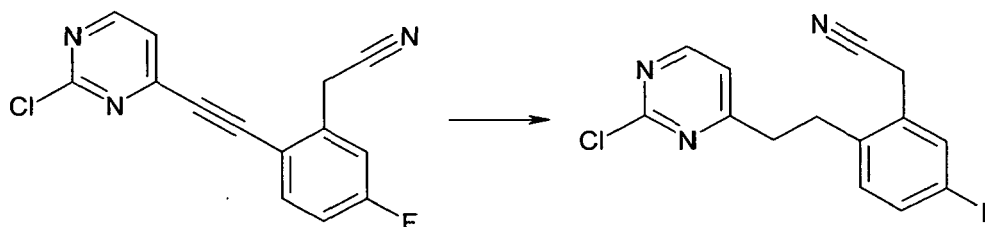




Se disuelven 2,4-dicloropirimidina (764 mg, 5,13 mmol) en acetonitrilo desgasificado (19,700 ml) y trietilamina (19,70 ml). Se añade yoduro de cobre (I) (75 mg, 0,395 mmol), se desgasifica de nuevo durante 10 min y se añade entonces consecutivamente a la disolución verdosa 2-(2-etinil-5-fluorofenil)acetonitrilo (628 mg, 3,95 mmol) así como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (138 mg, 0,197 mmol). Se calienta la fase de reacción durante 30 min hasta 80°C. A continuación se regenera, tal como se describe anteriormente, y se purifica cromatográficamente la mezcla en bruto obtenida en gel de sílice (éter de petróleo/éster acético = 80/20 a 75/25). Se obtienen 700 mg de 2-(2-((2-cloropirimidin-4-il)etinil)-5-fluorofenil)-acetonitrilo (2,58 mmol, rendimiento del 65,3%) como un sólido anaranjado;

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ[ppm] J [Hz]: 8,89 (d, 1 H) 7,87 (d, 1 H) 7,83 - 7,90 (m, 1 H) 7,48 (dd, 1 H) 7,38 (td, 1H) 4,29 (s, 2 H).

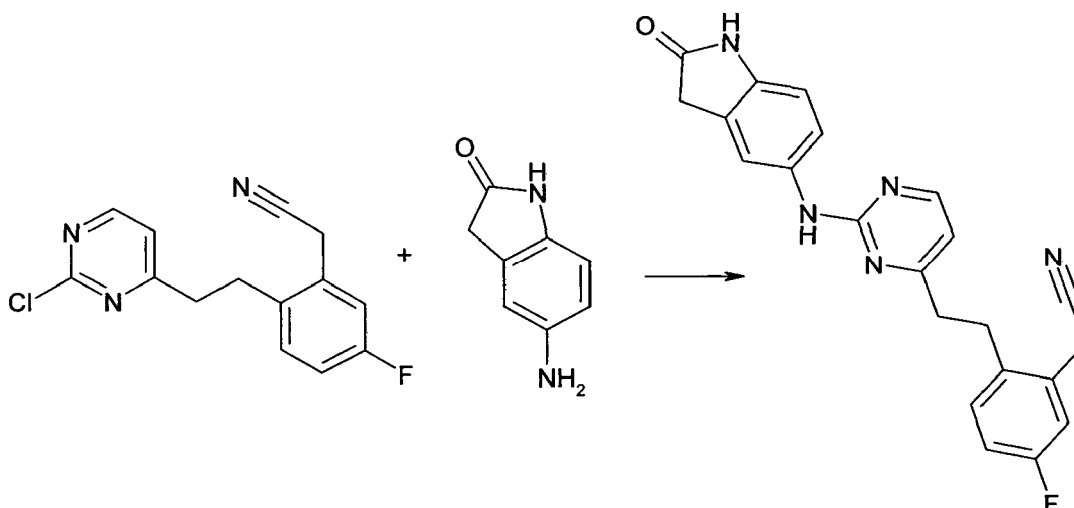
4) 2-(2-(2-(2-Cloropirimidin-4-il)etil)-5-fluorofenil)acetonitrilo



Se disuelve 2-(2-((2-cloropirimidin-4-il)etinil)-5-fluorofenil)acetonitrilo (0,695 g, 2,56 mmol) en éster acético (90 ml) y se añade Pd/C al 10% (0,142 g, 0,133 mmol). Se hidrogena la suspensión a TA bajo 40 psi de presión de H<sub>2</sub> en un aparato Parr (dispositivo de hidrogenación) durante 24 h. Dado que la conversión transcurre muy lentamente, se añaden 9 ml de metanol y catalizador adicional (Pd/C al 10% (0,142 g, 0,133 mmol)). Se añaden en las siguientes 28 h otras tres veces cada vez 142 mg de catalizador, hasta que se observa una conversión completa. Se filtra la suspensión oscura, se lava con éster acético y metanol y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Tras la cromatografía de 700 mg de producto en bruto en gel de sílice con éter de petróleo/éster acético = 7:3, se obtienen 386 mg de 2-(2-(2-(2-cloropirimidin-4-il)etil)-5-fluorofenil)acetonitrilo (1,400 mmol, rendimiento del 54,7%) como un aceite amarillento;

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ[ppm] J [Hz]: 8,66 (d, 1 H) 7,49 (d, 1 H) 7,31 (dd, 1 H) 7,22 (dd, 1 H) 7,13 (td, 1 H) 4,13 (s, 2 H) 2,91 - 3,18 (m, 4 H).

5) "A18"

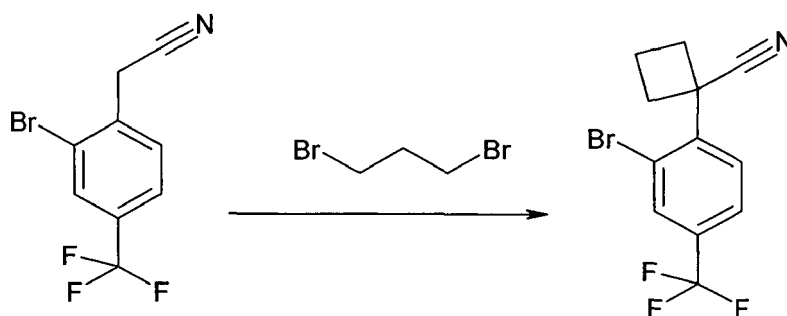


Se disuelve 2-(2-(2-(2-cloropirimidin-4-il)etil)-5-fluorofenil)acetonitrilo (200 mg, 0,725 mmol) en butanol (6,3 ml) y se añade 5-aminoindolin-2-ona (107 mg, 0,725 mmol). Se calienta la suspensión marrón durante 6,5 h en un recipiente cerrado hasta 120°C. Tras enfriarse hasta TA, se añade dietil éter (15 ml) y se filtra la suspensión sobre un embudo Büchner y se lava primero el sólido rezagado con éter y se purifica luego en gel de sílice con diclorometano/metanol = 95:5 a 93,7. Se obtienen 142 mg de "A18" como un sólido marrón amarillento (0,367 mmol, rendimiento del 50,5%);

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ[ppm] J [Hz]: 10,19 (s, 1 H) 9,35 (s, 1 H) 8,30 (d, 1 H) 7,66(d, 1 H) 7,52 (dd, 1 H) 7,31 (dd, 1 H) 7,22 (dd, 1 H) 7,13 (td, 1 H) 6,73 (d, 1 H) 6,69 (d, 1 H) 4,10 (s, 2 H) 3,46 (s, 2 H) 2,97 - 3,09 (m, 2 H) 2,83 - 2,96 (m, 2 H).

- 10 Preparación de 1-(2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-4-trifluorometil-fenil)-ciclobutanocarbonitrilo ("A19")

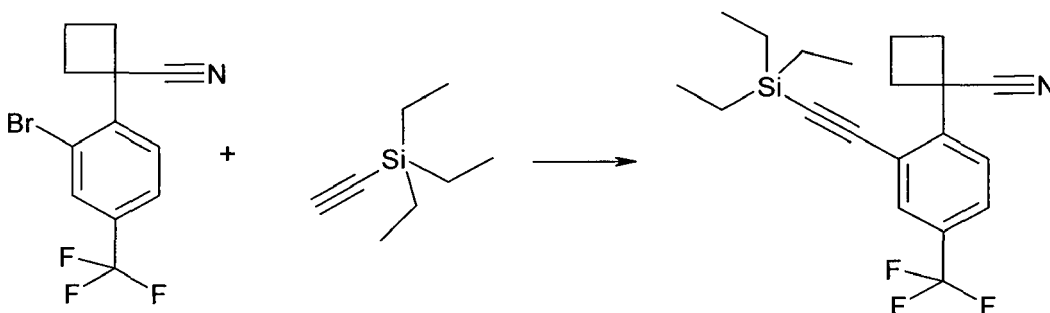
1) (4-Trifluorometil-fenil)-ciclobutanocarbonitrilo



- 15 Se suspende hidruro de sodio (380 mg; 9,5 mmol; contenido del 60%) en 4 ml de DMSO. Se disuelven 1,3-dibromopropano (920 mg; 4,5 mmol) y (2-bromo-4-trifluorometil-fenil)-carbonitrilo en 10 ml de DMSO y se añaden gota a gota a la suspensión de hidruro de sodio. Se agita la mezcla básica durante 12 h a TA. Luego se añaden 10 ml de agua y se extrae de manera exhaustiva la mezcla con éster acético. Tras la regeneración habitual adicional y purificación en gel de sílice (éter de petróleo/éster acético = 95:5), se obtiene (4-trifluorometil-fenil)-ciclobutanocarbonitrilo (965 mg, 84%);

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ[ppm] J [Hz]: 8,09 (d, 1 H), 7,85 (dd, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 2,81 - 3,03 (m, 2 H), 2,65 - 2,81 (m, 2 H), 2,18 - 2,44 (m, 1 H), 1,82 - 2,00 (m, 1 H).

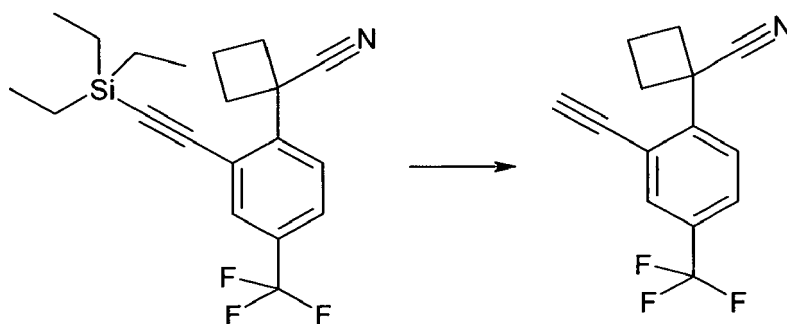
2) 1-(2-Trietilsilaniletinil-4-trifluorometil-fenil)-ciclobutanocarbonitrilo



- 25 Se suspenden Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (71 mg), yoduro de cobre (I) (38 mg) y PPh<sub>3</sub> (52 mg) en iPr<sub>2</sub>NH desgasificado/DMF = 3:1. Se añade bromuro de alilo (750 mg, 2,5 mmol) y tras una hora, se añaden 0,7 ml (3,7 mmol) de etinilsilano a la disolución roja y se calientan durante 18 h hasta 80°C. Se diluye la mezcla básica con 150 ml de éster acético, dos veces con 100 ml de disolución de NH<sub>4</sub>Cl y se lava una vez con 100 ml de disolución de NaCl saturada. Se seca la fase orgánica, se evapora y se purifica cromatográficamente el residuo en gel de sílice (éter de petróleo/éster acético =9:1). Se obtienen 506 mg del compuesto de título (56%);

- 30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ[ppm] J [Hz]: 7,79 - 7,87 (m, 2 H) 7,66 (d, 1 H) 2,63 - 3,00 (m, 4 H) 2,18 - 2,43 (m, 1 H) 1,80 - 2,07 (m, 1 H) 0,94 - 1,13 (m, 9 H) 0,62 - 0,80 (m, 6 H).

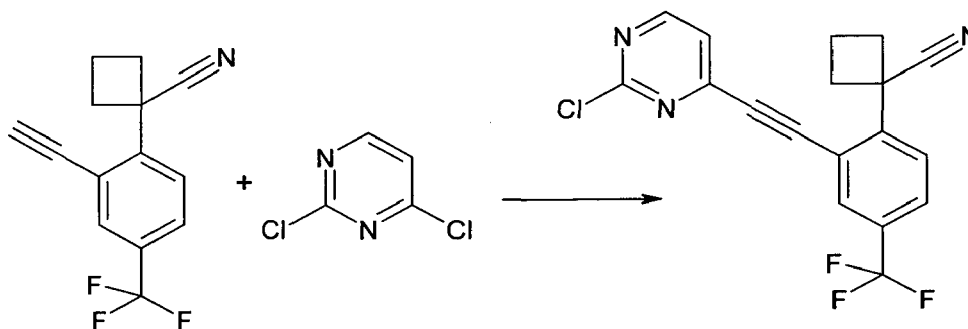
3) 1-(Etil-4-trifluorometil-fenil)-ciclobutanocarbonitrilo



5 Bajo nitrógeno se disuelve el material de partida (500 mg, 1,4 mmol) en 5 ml de metanol y se mezcla con 320 mg (5,7 mmol) de fluoruro de potasio. Tras 16 h a TA se retira el disolvente y se disuelve el residuo en éster acético (200 ml). Tras el lavado con disolución saturada de NaCl (2\*50 ml), se seca la fase orgánica y se cromatografía el residuo con diclorometano en gel de sílice. Se obtienen 311 mg (90%) del compuesto deseado;

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ [ppm] J [Hz]: 7,90 (d, 1 H) 7,84 (dd, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 4,80 (s, 1 H) 2,81 - 2,94 (m, 2H) 2,66 - 2,81 (m, 2 H) 2,21 - 2,42 (m, 1 H) 1,85 - 2,02 (m, 1 H).

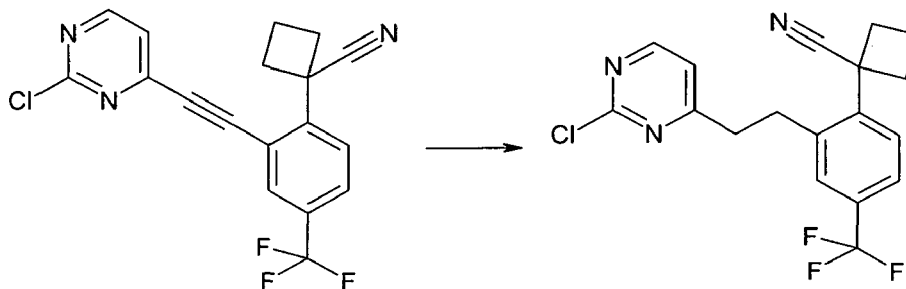
4) 1-[2-(2-Cloro-pirimidin-4-iletinil)-5-fluorofenil]-4-trifluorometil-fenil]-ciclobutanocarbonitrilo



10 Se disuelven 2,4-dicloropirimidina (251 mg, 1,7 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y trietilamina (5 ml) desgasificados. Se añaden yoduro de cobre (I) (24 mg), se desgasifica de nuevo durante 10 min y se añaden consecutivamente después a la disolución verdosa etino (311 mg, 1,2 mmol) así como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (44 mg). Se calienta la fase de reacción durante 30 min hasta 80°C. A continuación, tal como se describe anteriormente, se regenera y se purifica cromatográficamente la mezcla en bruto obtenida en gel de sílice (éter de petróleo / éster acético = 80/20). Se obtiene el producto como un sólido anaranjado (256 mg, 0,7 mmol, rendimiento del 57%).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ [ppm] J [Hz]: 8,92 (d, 1 H) 8,19 (d, 1 H) 7,94 - 8,03 (m, 1 H) 7,84 (d, 1 H) 7,77 (d, 1H) 2,90 - 3,09 (m, 2 H) 2,75 - 2,90 (m, 2 H) 2,31 - 2,45 (m, 1 H) 1,84 - 2,08 (m, 1 H).

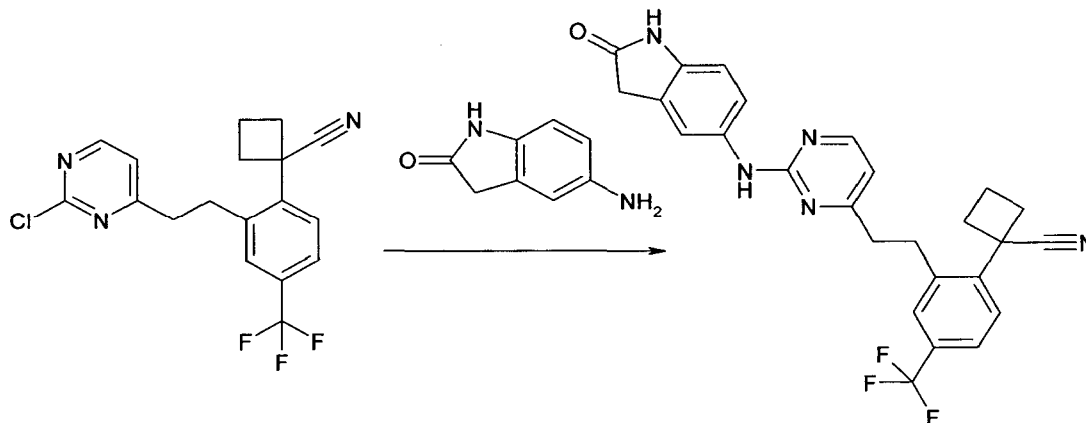
5) 1-[2-(2-Cloro-pirimidin-4-iletinil)-5-fluorofenil]-4-trifluorometil-fenil]-ciclobutanocarbonitrilo



20 Se disuelve el material de partida (256 mg, 0,7 mmol) en éster acético (20 ml) y se hidrogena en el H-Cube a 20 bar y 30°C (velocidad de flujo de 0,8 ml/min) sobre un cartucho de Pd/C (10%) en tres ciclos. Se filtra la suspensión oscura, se lava con éster acético y metanol y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Tras la cromatografía en gel de sílice con éter de petróleo/éster acético = 7:3, se obtienen 202 mg del compuesto de título (0,5 mmol, rendimiento del 78%) como un sólido amarillento;

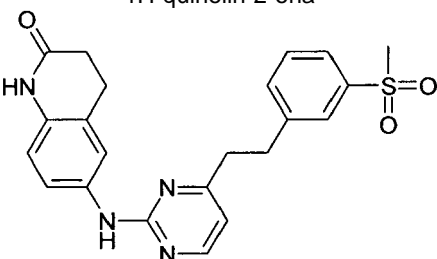
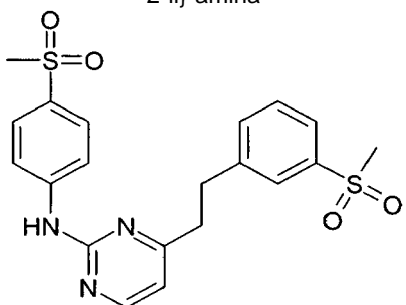
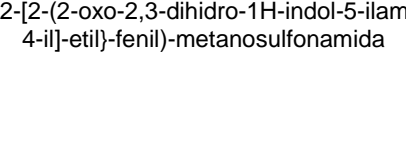
<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ[ppm] J [Hz]: 8,69 (d, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,65 (dd, 1 H) 7,54 (d, 1 H) 7,50 (d, 1 H) 3,15 - 3,23 (m, 2 H) 3,03 - 3,15 (m, 2 H) 2,79 - 2,93 (m, 2 H) 2,68 - 2,79 (m, 2 H) 2,29 - 2,45 (m, 1 H) 1,83 - 2,05 (m, 1 H).

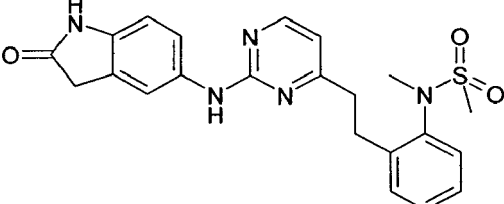
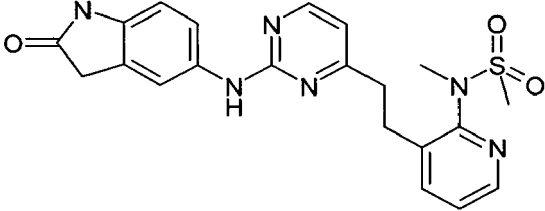
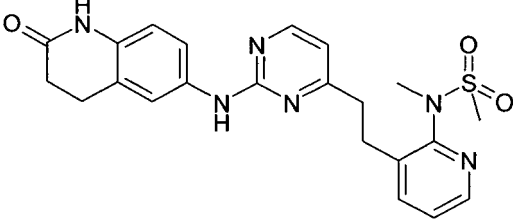
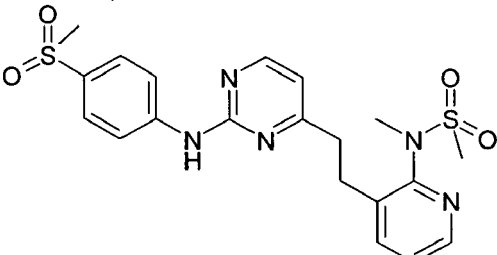
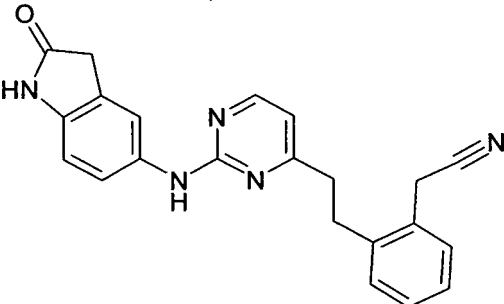
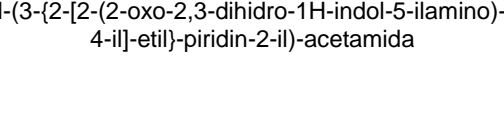
6) "A19"

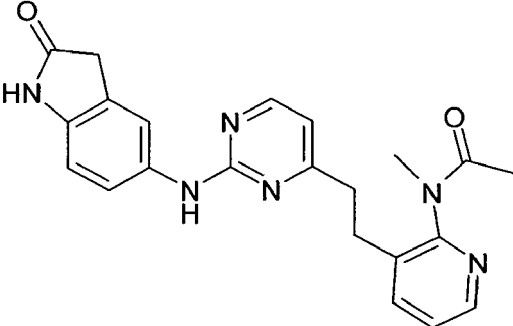


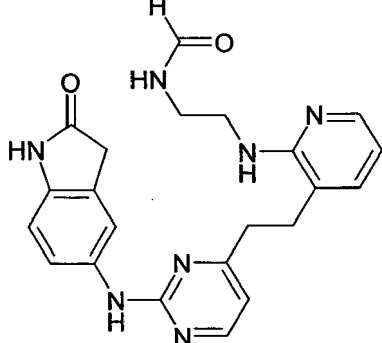
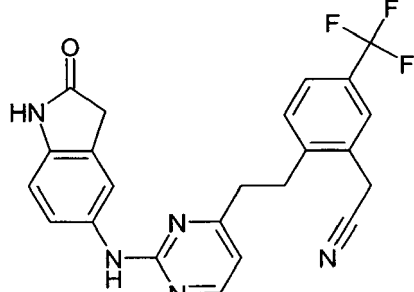
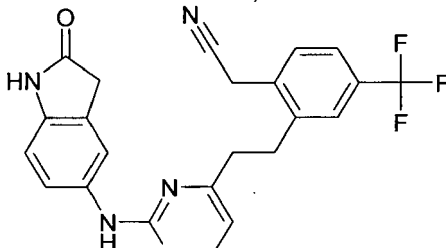
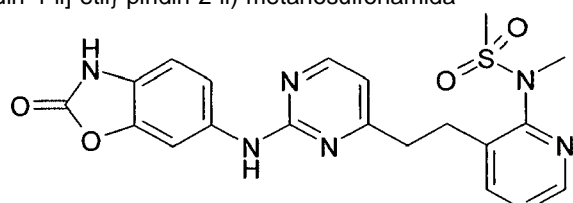
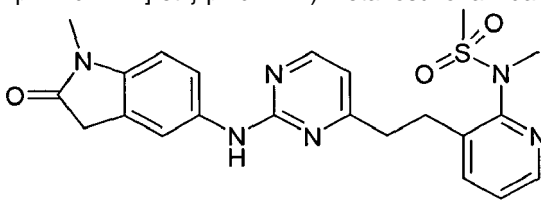
- 5 En un recipiente para microondas se disuelven los materiales de partida en 5 ml de n-butanol y se calientan durante 6 h hasta 120°C. A continuación se agita la mezcla básica todavía durante 12 h a TA. Dado que todavía se detecta material de partida, se calienta de nuevo durante 3 h hasta 120°C. A continuación se elimina el disolvente a vacío y se purifica el residuo en gel de sílice (diclorometano/metanol = 99:1). Se precipita el residuo con dietil éter y se obtienen 65 mg de "A19"; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ[ppm] J [Hz]: 10,20 (s, 1 H) 9,33 (s, 1 H) 8,33 (d, 1 H) 7,47 - 7,79 (m, 5 H) 6,76 (d, 1 H) 6,76 (d, 1 H) 3,45 (s, 2 H) 2,93 - 3,19 (m, 4 H) 2,65 - 2,93 (m, 4 H) 2,28 - 2,45 (m, 1 H) 1,79 - 2,07 (m, 1 H).

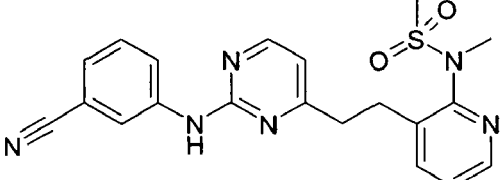
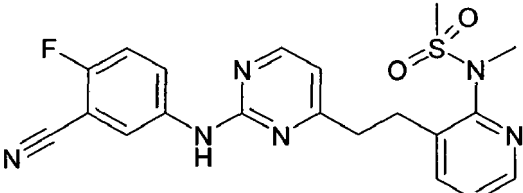
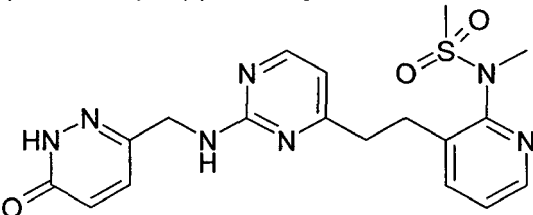
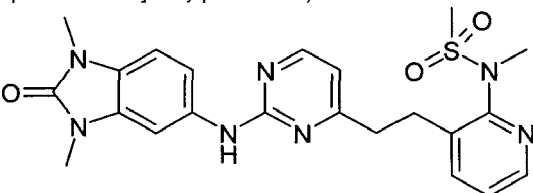
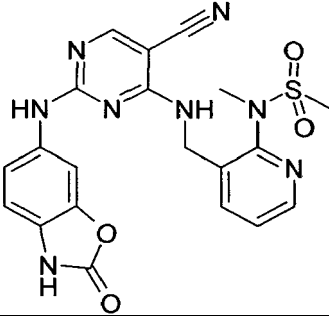
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
"A3"	6-{4-[2-(3-Metanosulfonil-fenil)-etil]-pirimidin-2-ilamino}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	9,94 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,0, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,5, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 3H), 7,49 (dd, J = 8,5, 2,3, 1H), 6,75 (d, J = 8,6, 1H), 6,70 (d, J = 5,0, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,45 - 2,38 (m, 2H)
"A4"	(4-Metanosulfonil-fenil)-{4-[2-(3-metanosulfonilfenil)-etil]-pirimidin-2-il}-amina 	10,16 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,0, 1H), 8,01 (d, J = 8,8, 2H), 7,80 (d, J = 9,0, 3H), 7,75 (d, J = 7,5, 1H), 7,59 (m, 2H), 6,90 (d, J = 5,0, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,04 (m, 2H)
"A5"	N-Metil-N-(2-[2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil]-fenil)-metanosulfonamida 	10,21 (s. a., 1H), 9,37 (s. a., 1H), 8,29 (d, J = 6,0, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 2H), 6,72

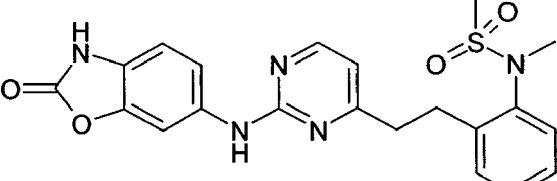
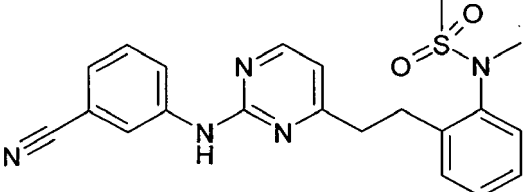
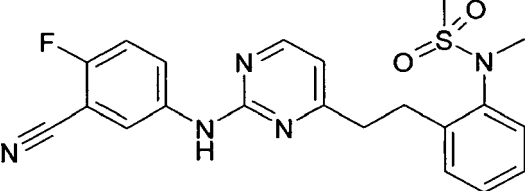
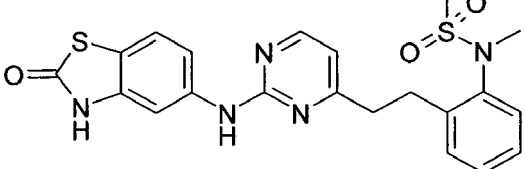
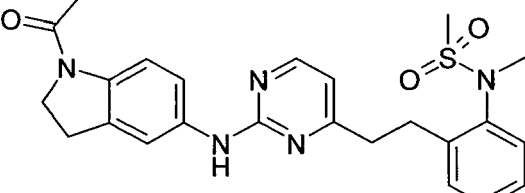
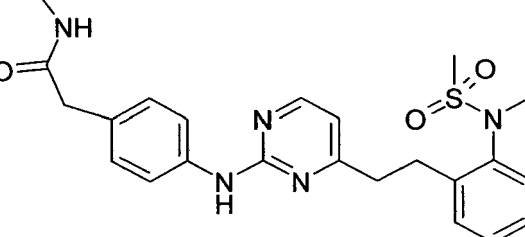
N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
		(d, J = 8,6, 1H), 6,65 (d, J = 6,1, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,89 (m, 2H).
"A6"	N-Metil-N-(3-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida 	10,21 (s. a., 1H), 9,40 (s. a., 1H), 8,39 (dd, J = 1,6, J = 4,4, 1H), 8,29 (d, J = 6,0, 1H), 7,84 (dd, J = 1,6, J = 7,6, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 4,8, J = 7,6 1H), 6,71 (d, J = 8,6, 1H), 6,64 (d, J = 6,1, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,13 - 3,12 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,92 (m, 2H)
"A7"	N-Metil-N-(3-{2-[2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida 	9,93 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 4,7, 1,8, 1H), 8,29 (d, J = 5,0, 1H), 7,84 (dd, J = 7,7, 1,6, 1H), 7,56 (d, J = 2,0, 1H), 7,47 (dd, J = 8,4, 2,3, 1H), 7,38 (dd, J = 7,7, 4,7, 1H), 6,75 (d, J = 8,5, 1H), 6,65 (d, J = 5,0, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,96 - 2,90 (m, 2H), 2,85 - 2,80 (m, 2H), 2,44 - 2,37 (m, 4H)
"A8"	N-(3-{2-[2-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-N-metil-metanosulfonamida 	10,17 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,0, 2H), 8,01 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,9, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,15 - 3,12 (m, 5H), 3,01 (m, 2H)
"A9"	(2-{2-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-acetónitrilo 	10,18 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,53 (dd, 1 H), 7,34 - 7,41 (m, 1 H), 7,18 - 7,32 (m, 3 H), 6,73 (d, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 4,07 (s, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 2,98 - 3,11 (m, 2 H), 2,82 - 2,97 (m, 2 H)
"A10"	N-Metil-N-(3-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-acetamida 	10,18 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,40 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,95 y 7,74 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,29 y 7,42

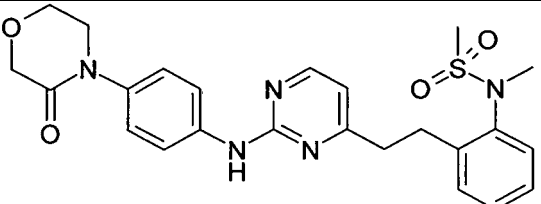
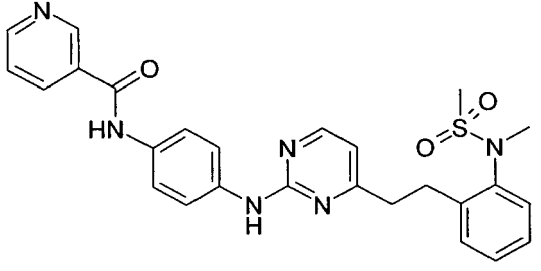
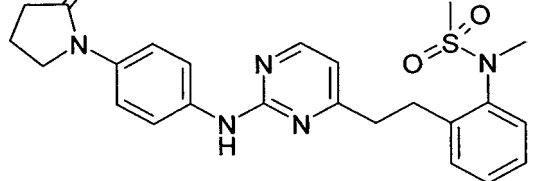
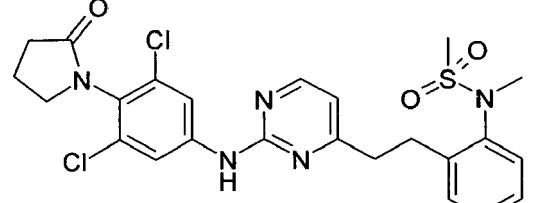
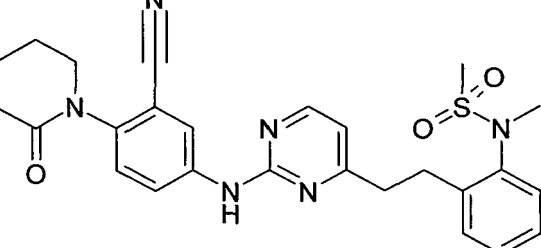
N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
		(dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,05 y 3,22 (s, 3H), 2,87-3,03 (m, 4H), 1,61 y 2,17 (s, 3H)
"A11"	(4-Fluoro-2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-acetoniitrilo	10,19 (s, 1 H) 9,35 (s, 1 H) 8,31 (d, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,33 - 7,57 (m, 2H) 6,95 - 7,27 (m, 2 H) 6,58 - 6,83 (m, 2 H) 4,05 (s, 2 H) 3,46 (s, 2 H) 2,99 - 3,16 (m, 2 H) 2,80 - 2,99 (m, 2 H)
"A12"	N-Metil-N-(3-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-formamida	10,18 (s, 1 H) 9,18 - 9,43 (m, 1 H) 8,17 - 8,48 (m, 3 H) 7,75 - 8,01 (m, 1H) 7,55 - 7,71 (m, 1 H) 7,42 - 7,55 (m, 1 H) 7,23 - 7,42 (m, 1 H) 6,52 - 6,86 (m, 2 H) 3,46 (s, 2 H) 3,14 (s, 3H), 2,96 - 3,10 (m, 2 H) 2,82 - 2,96 (m, 2 H)
"A13"	1-(2-{2-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-ciclobutanocarbonitrilo	10,19 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H) 8,33 (d, 1 H) 7,50 - 7,71 (m, 2 H) 7,14 - 7,47 (m, 4 H) 6,77 (s, 1 H) 6,73 (d, 1 H) 3,46 (s, 2 H) 2,87 - 3,09 (m, 4 H) 2,59 - 2,87 (m, 4 H) 2,23 - 2,45 (m, 1 H) 1,83 - 2,02 (m, 1 H)
"A14"	N-[2-(3-{2-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-ilamino)-etil]-formamida	10,18 (s, 1 H) 9,31 (s, 1 H) 8,30 (d, 1 H) 8,05 - 8,10 (m, 1 H) 8,05 (s, 1H) 7,88 (dd, 1 H) 7,63 (d, 1 H) 7,51 (dd, 1 H) 7,20 (dd, 1 H) 6,74 (d, 1 H) 6,71 (d, 1 H) 6,47 (dd, 1 H) 6,07 - 6,21 (m, 1 H) 3,45 (s, 2 H) 3,38 - 3,44 (m, 2 H) 3,31 - 3,37 (m, 2 H) 2,78 - 2,99 (m, 4 H)

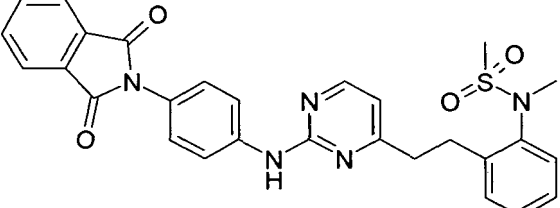
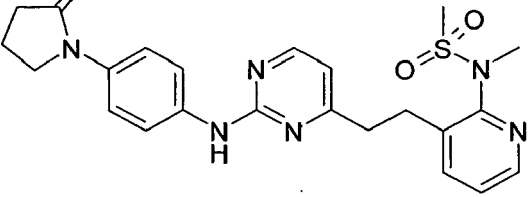
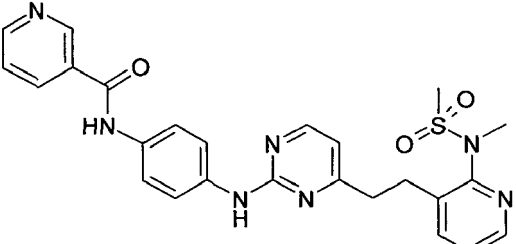
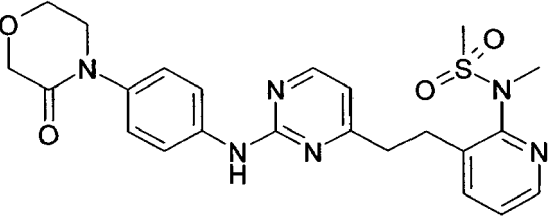
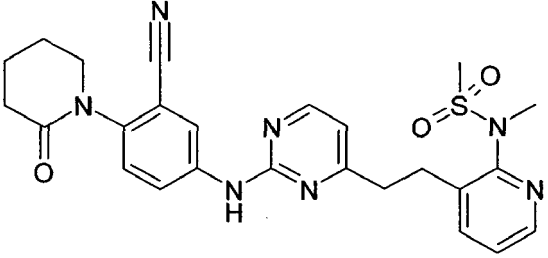

N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
		
"A15"	(2-{2-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-5-trifluorometil-fenil)-acetoniitrilo 	10,19 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,59 - 7,71 (m, 2 H), 7,42 - 7,58 (m, 2 H), 6,73 (d, 1 H), 6,71 (d, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 3,09 - 3,20 (m, 2 H), 2,87 - 3,02 (m, 2 H)
"A17"	(2-{2-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-4-trifluorometil-fenil)-acetoniitrilo 	10,19 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H) 8,30 (d, 1 H) 7,58 - 7,72 (m, 4 H) 7,52 (dd, 1H) 6,73 (d, 1 H) 6,70 (d, 1 H) 4,22 (s, 2 H) 3,46 (s, 2 H) 3,06 - 3,21 (m, 2 H) 2,87 - 3,04 (m, 2 H)
"A20"	N-Metil-N-(3-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida 	11,40 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 4,7, 1,8, 1H), 8,35 (d, J = 5,0, 1H), 7,85 (dt, J = 4,5, 2,4, 2H), 7,45 (dd, J = 8,5, 2,0, 1H), 7,39 (dd, J = 7,7, 4,7, 1H), 7,00 (d, J = 8,5, 1H), 6,72 (d, J = 5,0, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,15 (s, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,01 - 2,93 (m, 2H)
"A21 "	N-Metil-N-(3-{2-[2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida 	9,45 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 4,7, 1,8, 1H), 8,30 (d, J = 5,0, 1H), 7,84 (dd, J = 7,7, 1,8, 1H), 7,70 (d, J = 1,8, 1H), 7,60 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H), 7,38 (dd, J = 7,7, 4,7, 1H), 6,88 (d, J = 8,5, 1H), 6,67 (d, J = 5,0, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,98 - 2,92 (m, 2H)
"A22"	N-(3-{2-[2-(3-Cian-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-N-metil-metanosulfonamida	HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * 2,082 [409,2] *

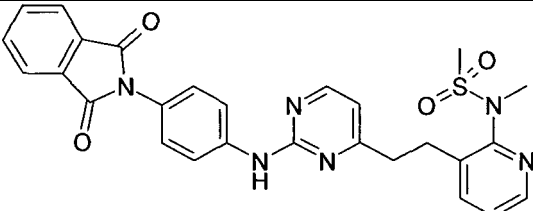
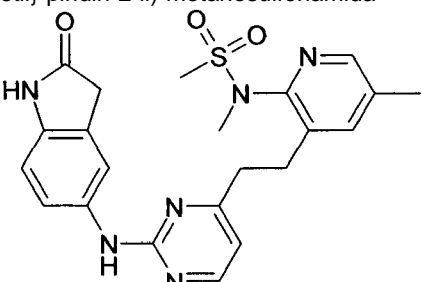
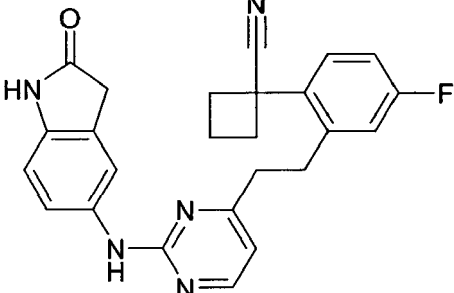
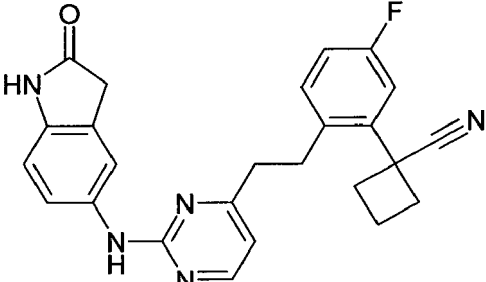
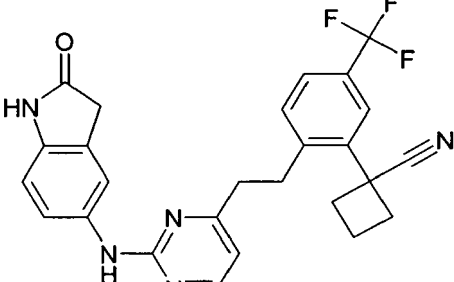
N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
		
"A23"	<p>N-(3-{2-[2-(3-Cian-4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-N-metil-metanosulfonamida</p> 	HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * 2,155 [427,2] *
"A24"	<p>N-Metil-N-[3-(2-{2-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida</p> 	12,80 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 4,7, 1,8, 1H), 8,18 (d, J = 5,1, 1H), 7,75 (m a., 2H), 7,37 (d, J = 9,7, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 6,83 (d, J = 9,7, 1H), 6,54 (d, J = 5,1, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,90 - 2,80 (m, 2H)
"A25"	<p>N-(3-{2-[2-(1,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-N-metil-metanosulfonamida</p> 	9,48 (s. a., 1H), 8,38 (dd, J = 4,7, 1,9, 1H), 8,31 (d, J = 5,0, 1H), 7,85 (dd, J = 7,7, 1,8, 1H), 7,73 (d, J = 1,9, 1H), 7,38 (dd, J = 7,7, 4,7, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 2,0, 1H), 7,03 (d, J = 8,4, 1H), 6,66 (d, J = 5,0, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,96 (m, 2H)
"A26"	<p>N-(3-{[5-Cian-2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-N-metil-metanosulfonamida</p> 	HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * 1,759 [467,2] *
"A27"	<p>N-Metil-N-(2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-metanosulfonamida</p>	HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * 1,854 [440,2] *

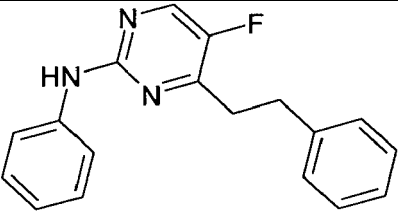
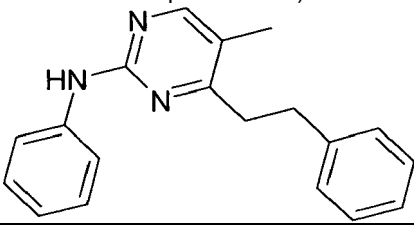
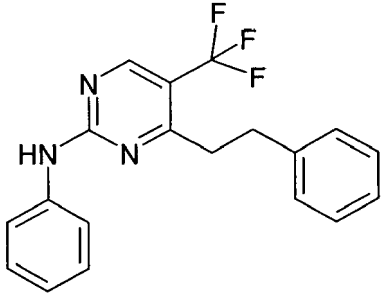
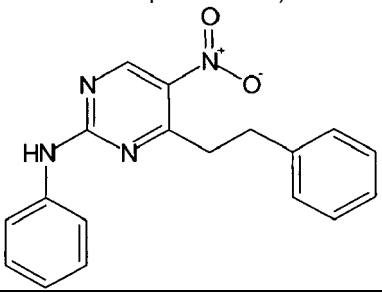
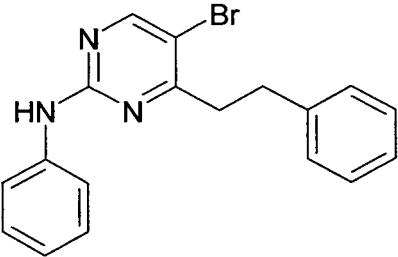


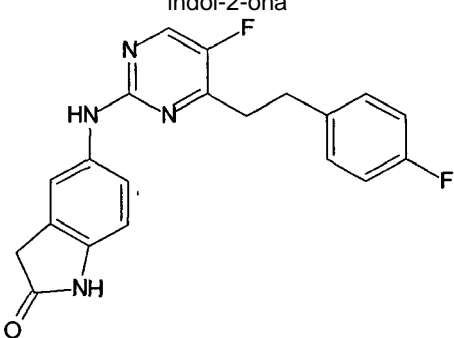
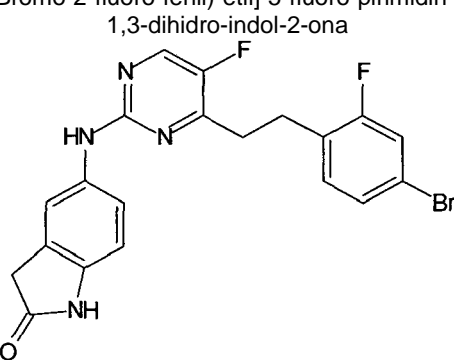
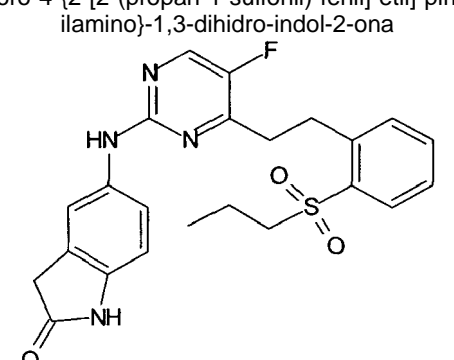
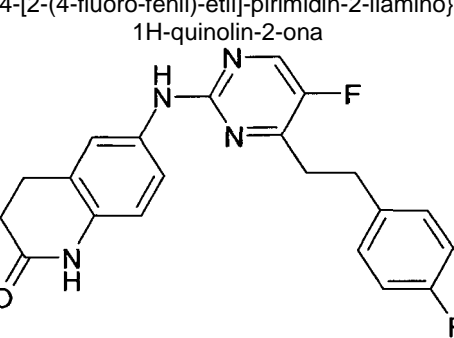
N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
		
"A28"	<p data-bbox="419 533 1090 589">N-(2-{2-[2-(3-Cian-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-N-metil-metanosulfonamida</p> 	HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * 2,225 [408,2] *
"A29"	<p data-bbox="419 797 1090 853">N-(2-{2-[2-(3-Cian-4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-N-metil-metanosulfonamida</p> 	HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * 2,280 [426,2] *
"A30"	<p data-bbox="419 1061 1090 1117">N-Metil-N-(2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-metanosulfonamida</p> 	§ 8,41 (d, J = 6,0, 1H), 7,81 (d, J = 1,8, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 3H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,6, 1H), 7,04 (d, J = 6,1, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,08 (s, 3H)
"A31"	<p data-bbox="419 1303 1090 1359">N-(2-{2-[2-(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-N-metil-metanosulfonamida</p> 	§ 8,39 (d, J = 6,0, 1H), 8,10 (d, J = 8,6, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 5,9, 3,5, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 3H), 7,00 (d, J = 6,0, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,21 (m, 5H), 3,21 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,18 (s, 3H)
"A32"	<p data-bbox="419 1581 1090 1637">2-[3-(4-{2-[2-(Metansulfonil-metilamino)-fenil]-etil}-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-N-metilacetamida</p> 	9,44 (s. a., 1H), 8,33 (d, J = 5,0, 1H), 7,82 (d a., J = 4,6, 1H), 7,67 (d, J = 8,6, 2H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,23 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,6, 2H), 6,70 (d, J = 5,0, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,58 (d, J = 4,6, 3H)
"A33"	<p data-bbox="419 1895 1090 1951">N-Metil-N-[2-(2-{2-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-metanosulfonamida</p>	§ 8,48 (d, J = 5,9, 1H), 7,68 (d, J = 8,7, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 3H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,06 (d, J = 5,9, 1H), 4,20 (m 3H), 4,08 - 3,97

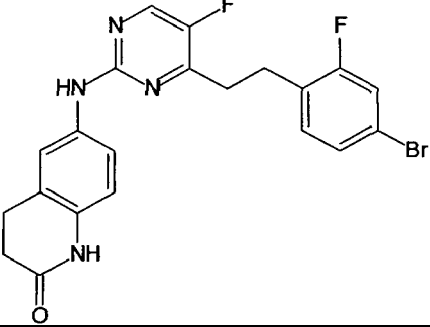
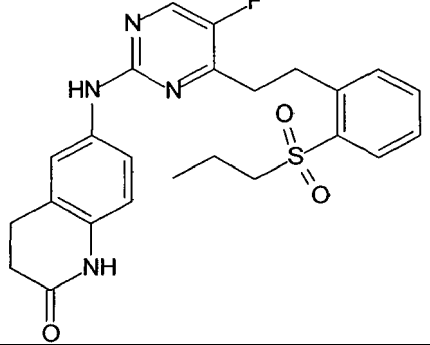
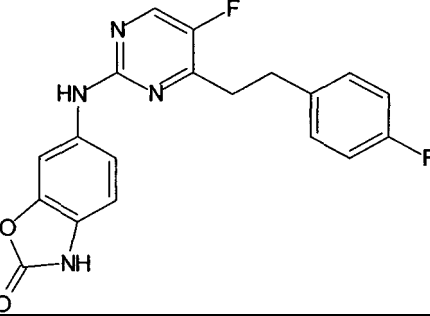
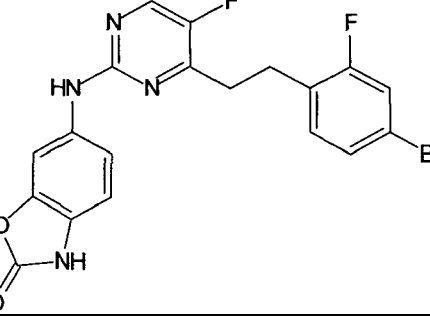
N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
		(m, 3H), 3,78 (dd, J = 9,2, 4,1, 3H), 3,33 (d, J = 9,7, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,19 - 3,11 (m, 4H), 3,07 (s 3H)
"A34"	<p>N-[4-(4-(2-(2-(Metansulfonil-metilamino)-fenil)-etil)-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-nicotinamida</p> 	10,31 (s. a., 1H), 9,51 (s, 1H), 9,10 (d, J = 1,7, 1H), 8,75 (dd, J = 4,8, 1,6, 1H), 8,34 (d, J = 5,0, 1H), 8,32 - 8,24 (m, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,64 (d, J = 9,0, 2H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 2H), 6,70 (d, J = 5,0, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,94 (m, 2H)
"A35"	<p>N-Metil-N-[2-(2-(2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-etil)-fenil]-metanosulfonamida</p> 	§ 8,35 (d, J = 5,9, 1H), 7,67 (d, J = 9,0, 2H), 7,51 (d, J = 8,9, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 6,1, 3,2, 1H), 7,32 - 7,17 (m, 2H), 6,99 (d, J = 6,2, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,12 - 1,95 (m, 2H)
"A36"	<p>N-[2-(2-(2-[3,5-Dicloro-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-etil)-fenil]-N-metil-metanosulfonamida</p> 	§ 8,48 (d, J = 5,2, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 6,92 (d, J = 5,2, 1H), 3,65 (t, J = 6,9, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,11 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,46 (t, J = 8,0, 2H), 2,29 - 2,14 (m, 2H)
"A37"	<p>N-[2-(2-(2-[3-Cian-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-etil)-fenil]-N-metil-metanosulfonamida</p> 	10,01 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,0, 1H), 8,26 (d, J = 2,5, 1H), 8,06 (dd, J = 8,9, 2,5, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 15,9, 5,0, 1H), 3,61 - 3,50 (m, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,06 - 2,88 (m, 3H), 2,41 (m, 2H), 1,95 - 1,78 (m, 4H)
"A38"	<p>N-[2-(2-(2-[4-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-etil)-fenil]-N-metil-metanosulfonamida</p>	§ 8,51 (d, J = 5,8, 1H), 8,04 - 7,95 (m, 2H), 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,83 (d, J = 11,1, 2H), 7,51 (dd, J = 9,2, 2,5, 3H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 2H), 7,07 (d, J = 5,9,

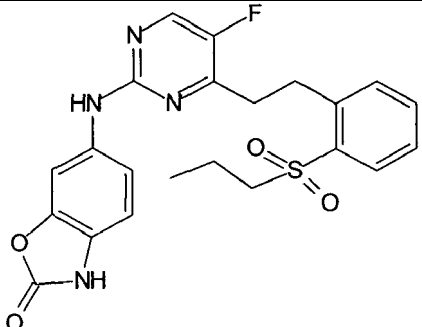
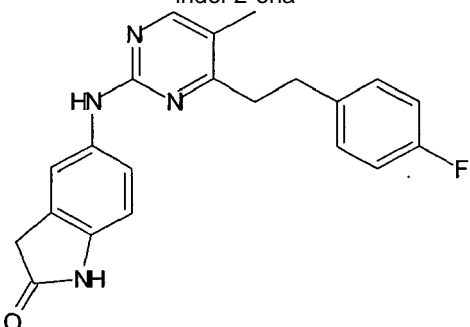
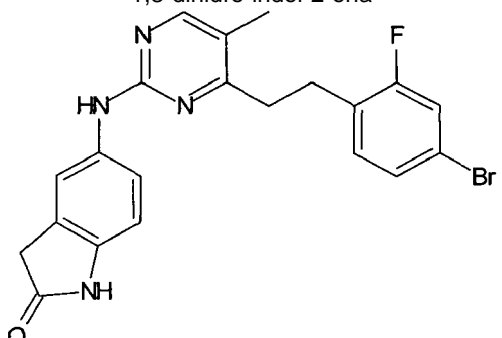
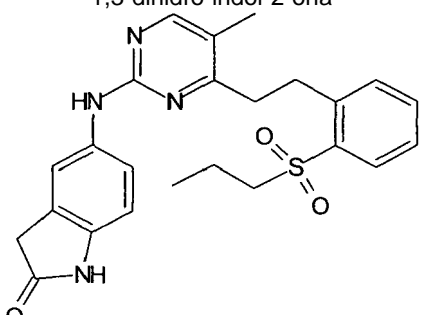
N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
		1H), 3,44 - 3,28 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,19 - 3,11 (m, 3H), 3,09 (s, 3H)
"A39"	N-Metil-N-[3-(2-{2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-etil)-piridin-2-il]-metanosulfonamida 	9,52 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 4,7, 1,8, 1H), 8,34 (d, J = 5,5, 1H), 7,85 (dd, J = 7,7, 1,8, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,60 - 7,47 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 7,7, 4,7, 1H), 6,70 (d, J = 5,0, 1H), 3,81 (t, J = 7,0, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,02 - 2,85 (m, 2H), 2,50 - 2,39 (m, 2H), 2,15 - 1,97 (m, 2H)
"A40"	N-[4-(4-{2-[2-(Metansulfonil-metil-amino)-piridin-3-il]-etil}-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-nicotinamida 	9,44 (d, J = 1,7, 1H), 9,12 - 9,02 (m, 2H), 8,42 - 8,32 (m, 2H), 8,18 (dd, J = 7,9, 6,0, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 3H), 7,57 (d, J = 8,8, 2H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,8, 1H), 6,98 (d, J = 6,1, 1H), 3,23 - 3,16 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,08 (s, 3H)
"A41"	N-Metil-N-[3-(2-{2-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-etil)-piridin-2-il]-metanosulfonamida 	§ 8,38 (dd, J = 18,5, 5,3, 2H), 7,84 (d, J = 7,6, 1H), 7,60 (d, J = 7,5, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,98 (d, J = 6,0, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,97 - 3,93 (m, 2H), 3,76 - 3,67 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,10 (s, 3H)
"A42"	N-[3-(2-{2-[3-Cian-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-etil)-piridin-2-il]-N-metil-metanosulfonamida 	10,02 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,0, 1H), 8,42 - 8,37 (m, 1H), 8,25 (d, J = 2,5, 1H), 8,06 (dd, J = 8,9, 2,5, 1H), 7,86 (dd, J = 7,7, 1,8, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 4,6, 3,0, 1H), 6,83 (d, J = 5,0, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,50 - 3,30 (m, 2H), 3,20 - 3,15 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,04 - 2,98 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,96 - 1,82 (m, 4H)
"A43"	N-[3-(2-{2-[4-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-etil)-piridin-2-il]-N-metil-metanosulfonamida 	9,78 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,0, 2H), 7,98 - 7,94 (m, 2H), 7,93 - 7,84 (m, 5H), 7,39 (dd, J = 7,7, 4,7, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 6,76 (d, J = 5,0, 1H),

N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
		3,22 - 3,16 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,99 (m, 2H)
"A44"	<p>N-Metil-N-(5-metil-3-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida</p> 	10,18 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,59 - 7,78 (m, 2 H), 7,52 (d, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 3,45 (s.a., 2 H), 3,11 (s, 3 H), 3,09 (s, 3 H), 3,06 - 3,16 (m, 2 H), 2,91 (t, 2 H), 2,29 (s, 3 H)
"A45"	<p>1-(4-Fluoro-2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil]-fenil}-ciclobutanocarbonitrilo</p> 	10,19 (s, 1 H) 9,33 (s, 1 H) 8,33 (d, 1 H) 7,56 - 7,64 (m, 2 H) 7,31 (dd, 1H) 7,25 (dd, 1 H) 7,11 (td, 1 H) 6,75 (d, 1 H) 6,74 (d, 1 H) 3,45 (s, 2 H) 2,90 - 3,14 (m, 4 H) 2,75 - 2,85 (m, 2H) 2,60 - 2,71 (m, 2 H) 2,34 (m, 1 H) 1,93 (m, 1 H)
"A46"	<p>1-(5-Fluoro-2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil]-fenil}-ciclobutanocarbonitrilo</p> 	10,19 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,58 (dd, 1 H), 7,41 (dd, 1 H), 7,19 (td, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 3,45 (s, 2 H), 2,87 - 3,10 (m, 4 H), 2,61 - 2,87 (m, 4 H), 2,23 - 2,40 (m, 1 H), 1,82 - 2,02 (m, 1 H)
"A47"	<p>1-(2-{2-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-5-trifluorometil-fenil)-ciclobutanocarbonitrilo</p> 	10,20 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 7,70 - 7,75 (m, 1 H), 7,43 - 7,66 (m, 4 H), 6,75 (d, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 3,45 (s, 2 H), 3,06 - 3,19 (m, 2 H), 2,93 - 3,06 (m, 2 H), 2,67 - 2,92 (m, 4 H), 2,29 - 2,43 (m, 1 H), 1,71 - 2,07 (m, 1 H)
"A48"	<p>(5-Fluoro-4-fenil-pirimidin-2-il)-fenil-amina</p>	10,21 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,6, 2H), 7,25 (m, 7H), 7,02 (t, J = 7,4, 1H), 3,06 (m,

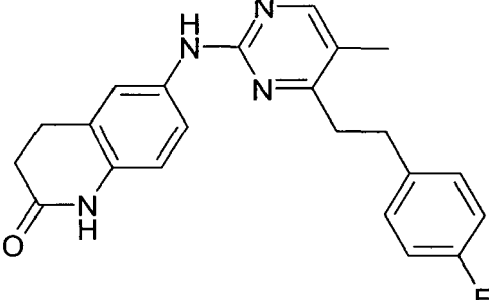
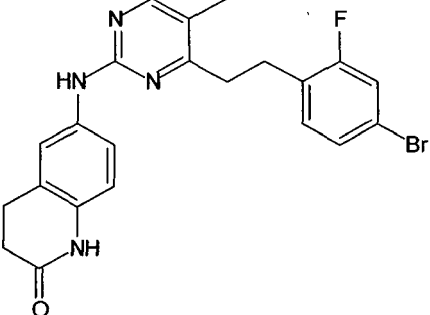
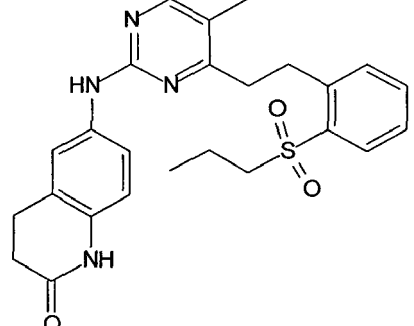
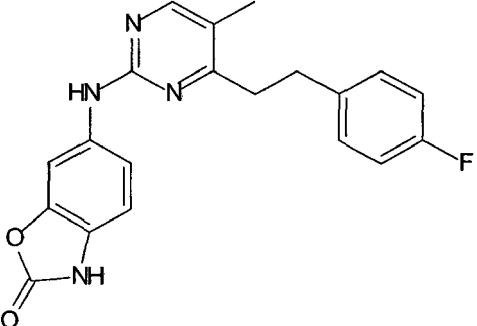
N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
		<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz] 4H)
HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * RT: 5,62 min; Masa encontrada [M] <sup>+</sup> : 294		
"A49"	(5-Metil-4-fenil-pirimidin-2-il)-fenil-amina 	10,20 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,6, 2H), 7,25 (m, 7H), 7,03 (t, J = 7,4, 1H), 3,06 (s, 4H), 2,03 (s, 3H)
HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * RT: 4,43 min; Masa encontrada [M] <sup>+</sup> : 290,3		
"A50"	(4-Fenil-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-fenil-amina 	10,22 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,7, 2H), 7,25 (m, 7H), 7,03 (t, J = 7,4, 1H), 3,06 (s, 4H)
HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * RT: 6,14 min; Masa encontrada [M] <sup>+</sup> : 344,0		
"A51"	(5-Nitro-4-fenil-pirimidin-2-il)-fenil-amina 	
"A52"	(5-Bromo-4-fenil-pirimidin-2-il)-fenil-amina 	9,73 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,0, 1H), 7,75 (d, J = 8,8, 2H), 7,42 (d, J = 8,8, 2H), 7,31 - 7,20 (m, 4H), 7,17 (t, J = 6,9, 1H), 6,77 (d, J = 5,0, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 2H), 2,97 - 2,89 (m, 2H)
HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * RT: 5,27 min; Masa encontrada [M] <sup>+</sup> : 356,0		
"A53"	5-(5-Fluoro-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-	

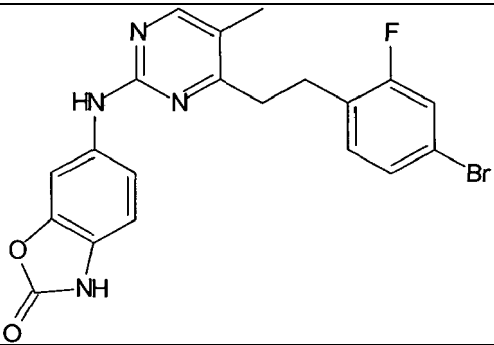
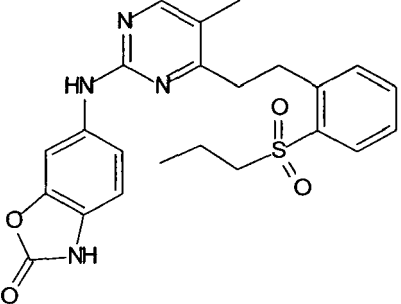
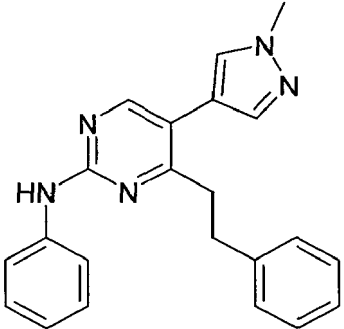
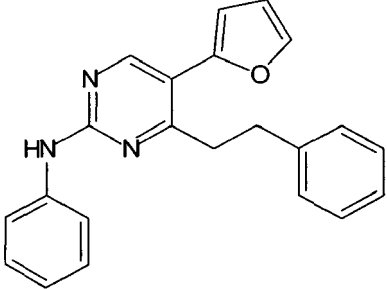
N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
	<p style="text-align: center;">indol-2-ona</p> 	
"A54"	<p style="text-align: center;">5-{4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-etil]-5-fluoro-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	
"A55"	<p style="text-align: center;">5-(5-Fluoro-4-{2-[2-(propan-1-sulfonyl)-fenil]-etil}-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona</p> 	
"A56"	<p style="text-align: center;">6-{5-Fluoro-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-pirimidin-2-ilamino}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona</p> 	9,94 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,34 (d, J = 1,7, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 8,6, 2,2, 1H), 7,25 (dd, J = 8,5, 5,7, 2H), 7,08 (t, J = 8,9, 2H), 6,74 (d, J = 8,6, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,44 - 2,38 (m, 2H)
HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * RT: 4,53 min; Masa encontrada [M] <sup>+</sup> : 381,2		
"A57"	<p style="text-align: center;">6-{4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-etil]-5-fluoro-pirimidin-2-ilamino}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona</p>	

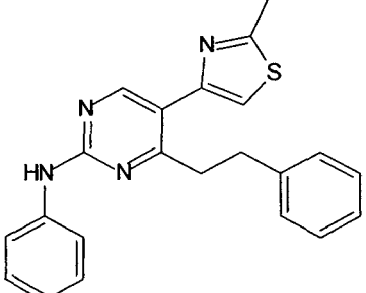
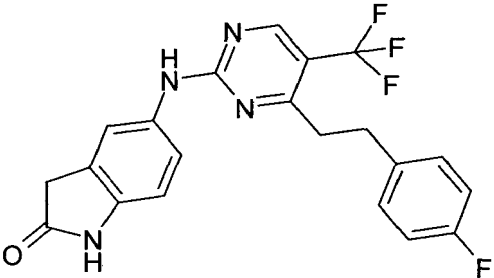
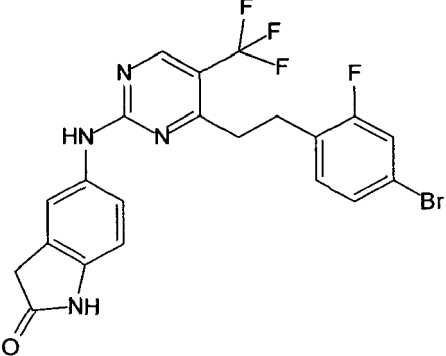
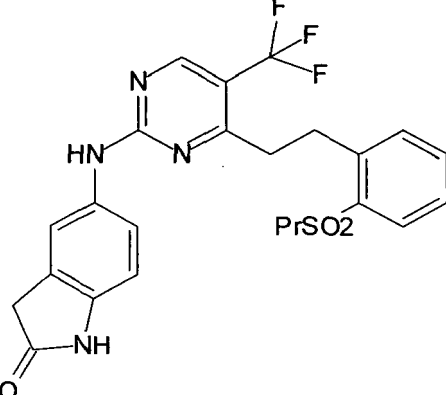
N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
		
"A58"	<p>6-(5-Fluoro-4-{2-[2-(propan-1-sulfonyl)-fenil]-etil}-pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona</p> 	
"A59"	<p>6-(5-Fluoro-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-pirimidin-2-ilamino)-3H-benzoxazol-2-ona</p> 	
"A60"	<p>6-{4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-etil]-5-fluoro-pirimidin-2-ilamino}-3H-benzoxazol-2-ona</p> 	
"A61"	<p>6-(5-Fluoro-4-{2-[2-(propan-1-sulfonyl)-fenil]-etil}-pirimidin-2-ilamino)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	

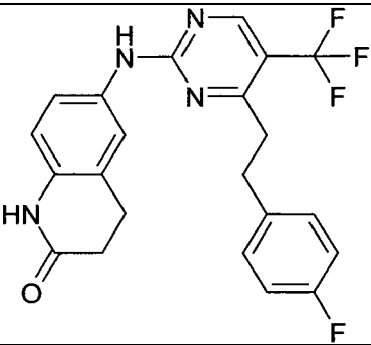
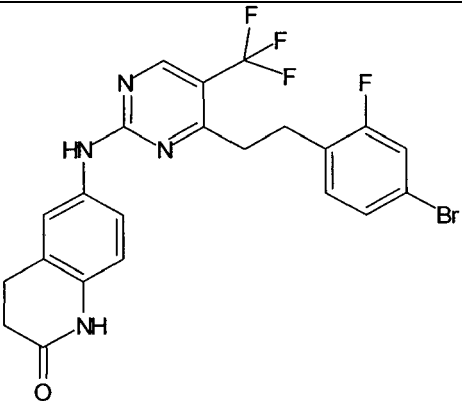
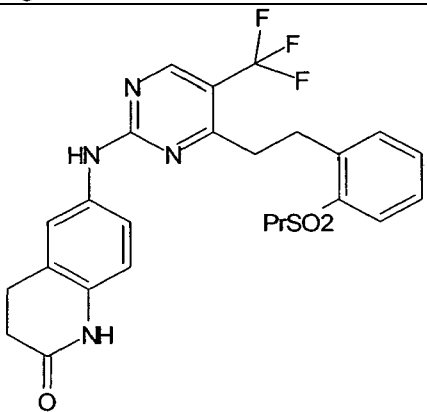
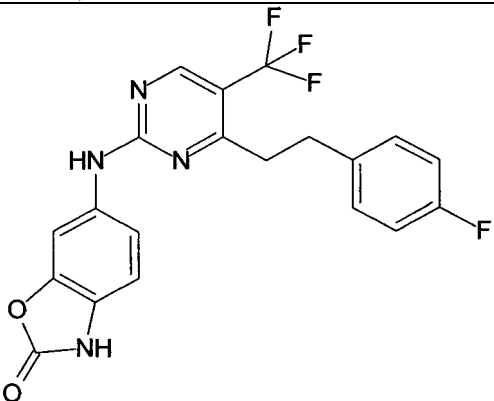
N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
		
"A62"	5-(4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-5-metil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona 	
"A63"	5-(4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-etil]-5-metil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona 	
"A64"	5-(5-Metil-4-[2-[2-(propan-1-sulfonil)-fenil]-etil]-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona 	
"A65"	6-(4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-5-metil-pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona	9,91 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,58 (d, J = 2,2, 1H), 7,47 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H), 7,27 (dd, J = 8,6, 5,6, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,73 (d, J = 8,6, 1H), 3,03 - 2,97 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,04 (s,

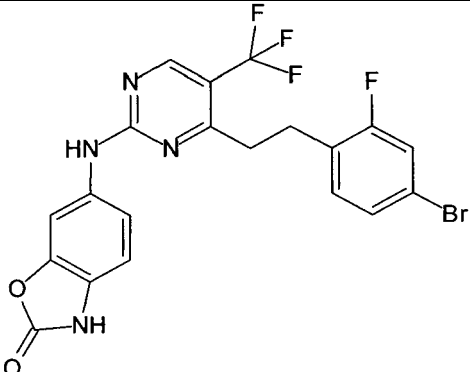
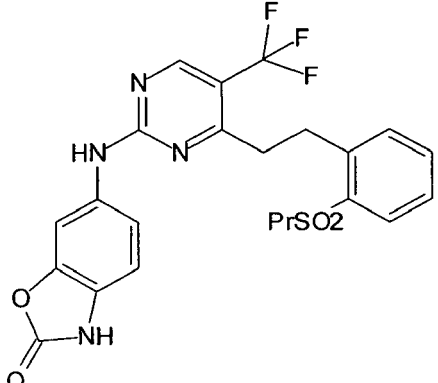
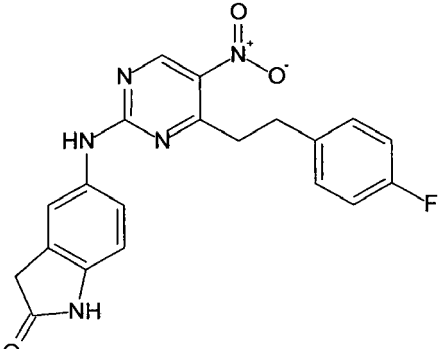
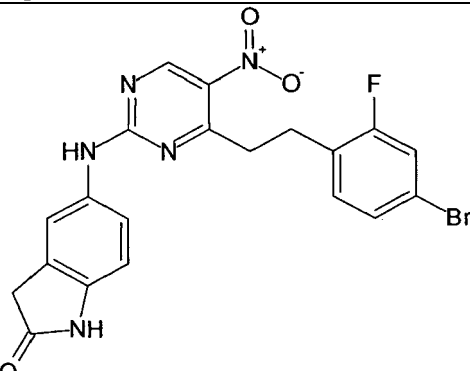


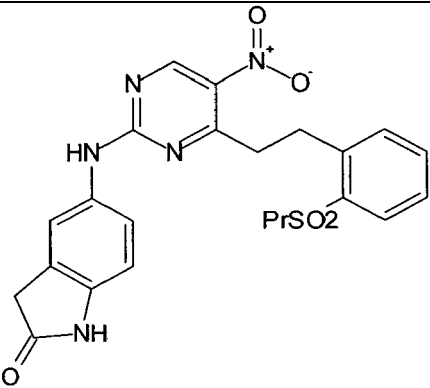
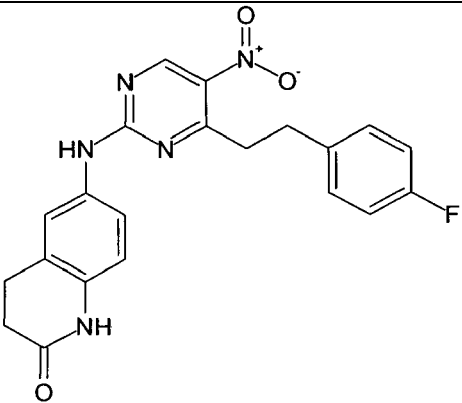
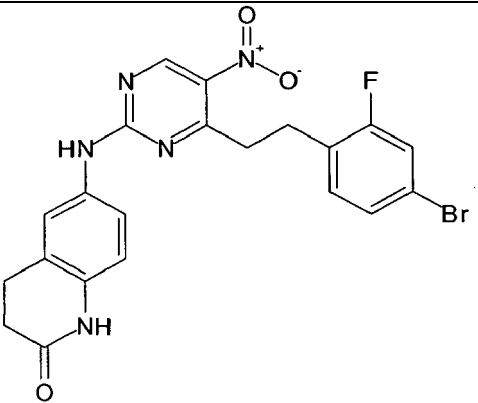
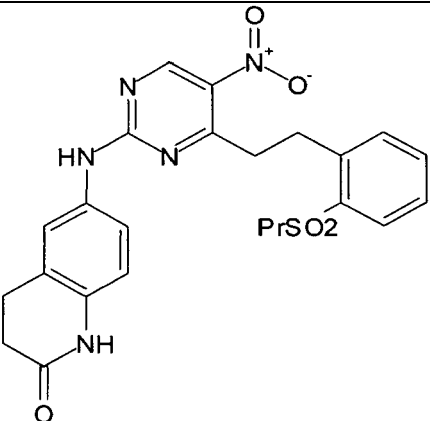
N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
		<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz] 3H)
HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * RT: 3,55 min; Masa encontrada [M] <sup>+</sup> : 377,3		
"A66"	6-(4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-etil]-5-metil-pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	
"A67"	6-(5-Metil-4-{2-[2-(propan-1-sulfonil)-fenil]-etil}-pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1Hquinolin-2-ona 	
"A68"	6-(4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-5-metil-pirimidin-2-ilamino)-3H-benzoxazol-2-ona 	
"A69"	6-(4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-etil]-5-metil-pirimidin-2-ilamino)-3H-benzoxazol-2-ona	

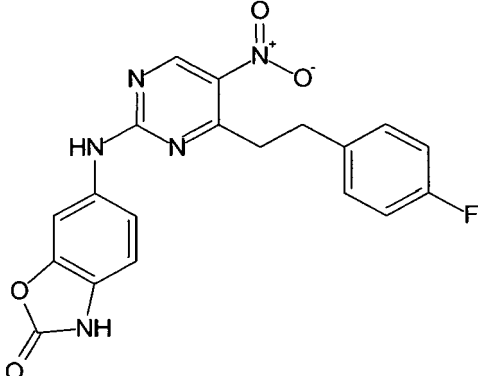
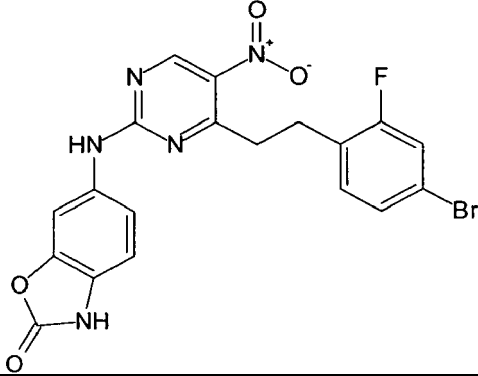
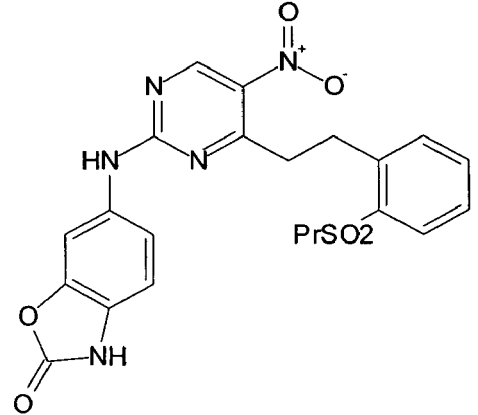
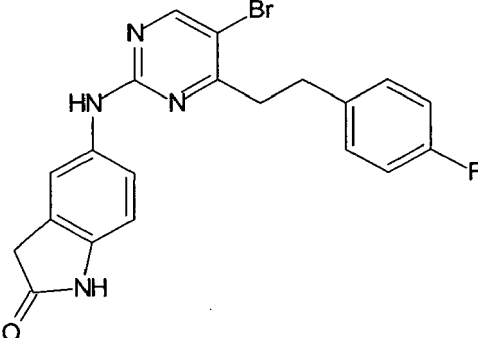
N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
		
"A70"	<p>6-(5-Metil-4-{2-[2-(propan-1-sulfonyl)-fenil]-etil}-pirimidin-2-ilamino)-3H-benzoxazol-2-ona</p> 	
"A71"	<p>[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-fenil-pirimidin-2-il]-fenil-amina</p> 	<p>9,56 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 5,0, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 3H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 10,5, 5,8, 4H), 7,17 (t, <i>J</i> = 6,8, 1H), 6,72 (d, <i>J</i> = 5,0, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,06 - 3,00 (m, 2H), 2,96 - 2,89 (m, 2H)</p>
<p>HPLC-EM; rt; [M<sup>+</sup>H]<sup>+</sup>*  RT: 4,05 min;  Masa encontrada [M]<sup>+</sup>: 356,3</p>		
"A72"	<p>(5-Furan-2-il-4-fenil-pirimidin-2-il)-fenil-amina</p> 	
"A73"	<p>[5-(2-Metil-tiazol-4-il)-4-fenil-pirimidin-2-il]-fenilamina</p>	

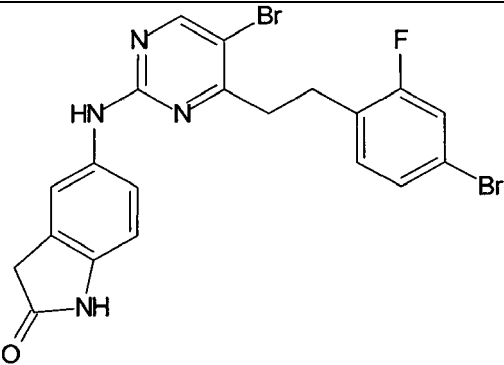
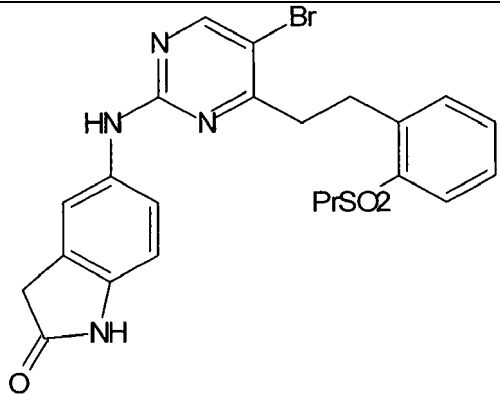
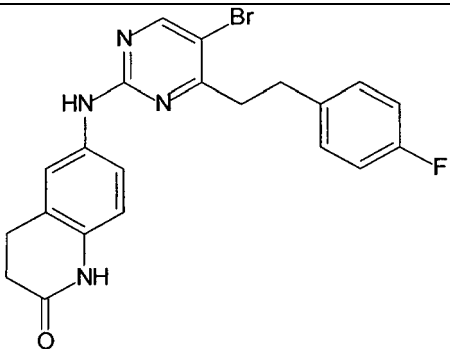
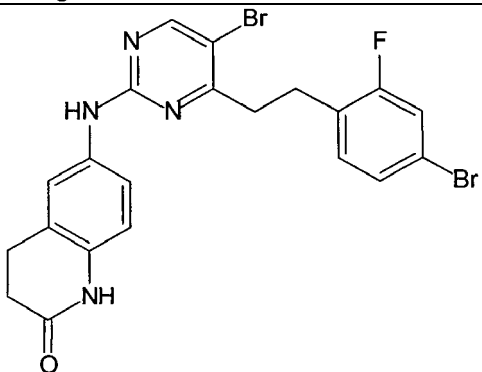
N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
		
"A74"	5-(4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona 	10,31 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,1, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 8,2, 5,8, 2H), 7,10 (t, <i>J</i> = 8,8, 2H), 6,76 (d, <i>J</i> = 8,4, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,13 - 2,93 (m, 4H)
HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * RT: 4,99 min; Masa encontrada [M] <sup>+</sup> : 417		
"A75"		
"A76"		
"A77"	6-(4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	10,08 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,2, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 8,4, 5,6, 2H), 7,09 (t, <i>J</i> = 8,9, 2H), 6,80 (d, <i>J</i> = 8,5, 1H), 3,12 - 2,96 (m, 4H), 2,84 (t, <i>J</i> = 7,5, 2H), 2,43 (dd, <i>J</i> = 8,4,

N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
		6,7, 2H)
HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> RT: 5,11 min; Masa encontrada [M] <sup>+</sup> : 431		
"A78"		
"A79"		
"A80"		

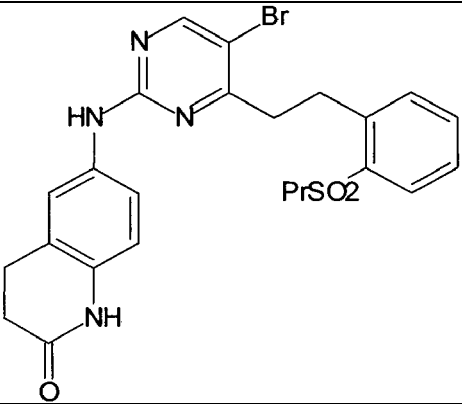
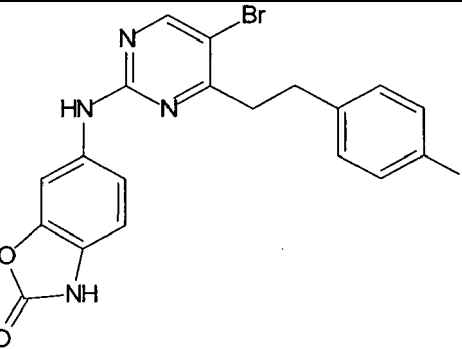
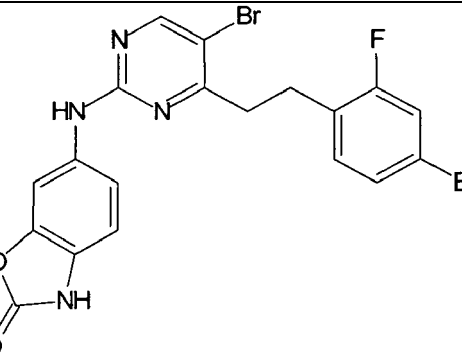
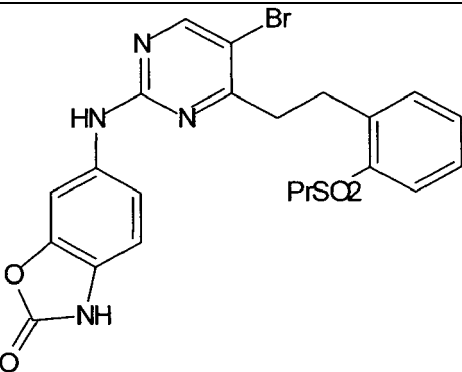
N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
"A81"		
"A82"		
"A83"		
"A84"		

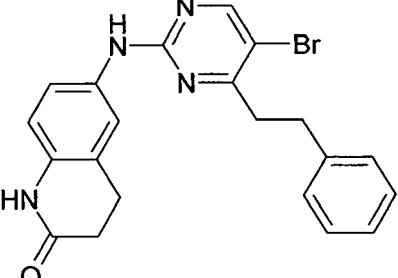
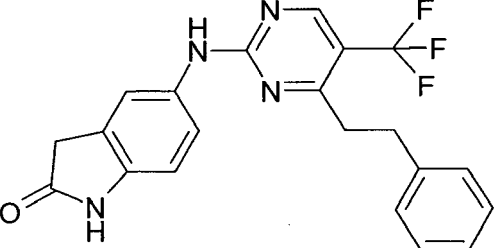
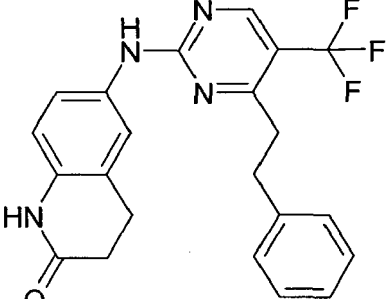
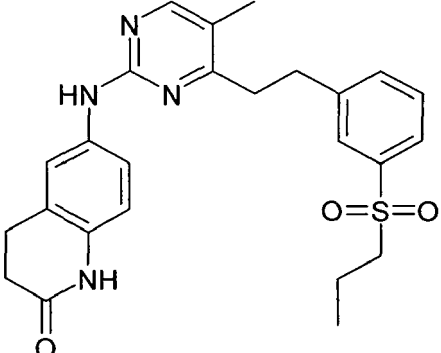
N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
"A85"		
"A86"		
"A87"		
"A88"		

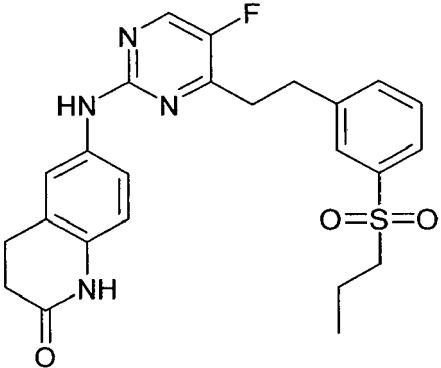
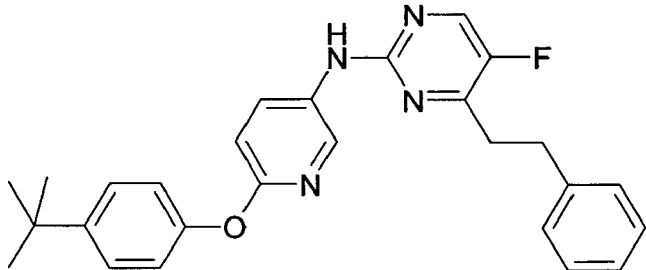
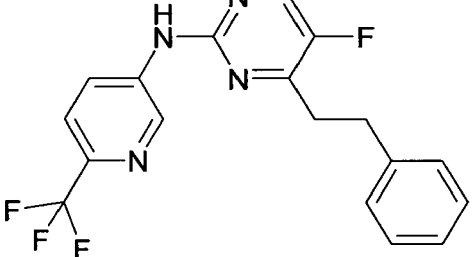
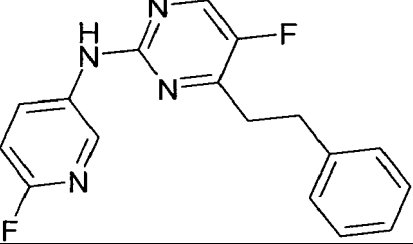
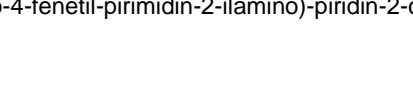
N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
"A89"		
"A90"		
"A91"		
"A92"		

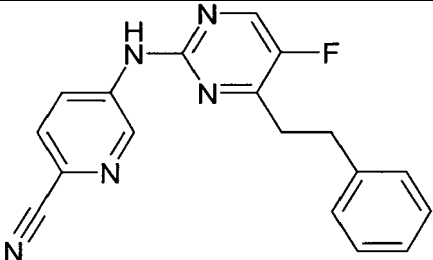
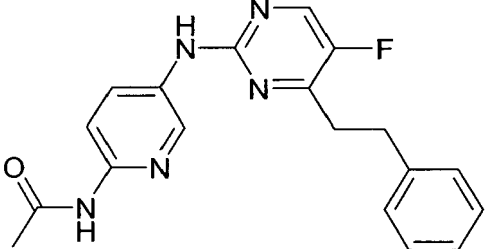
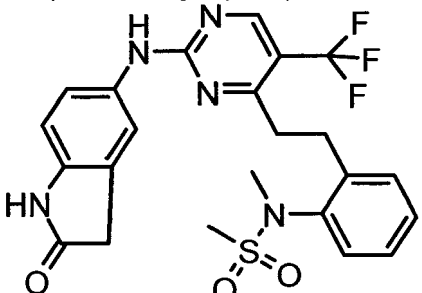
N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
"A93"		
"A94"		
"A95"		
"A96"		



N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
"A97"		
"A98"		
"A99"		
"A100"		
"A101"	6-(5-Bromo-4-fenetil-pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona	9,96 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 8,6, 2,4, 1H), 7,32 - 7,17 (m, 6H), 6,76 (d, J = 8,5, 1H), 3,02 (s, 4H), 2,85 - 2,79 (m, 2H), 2,44 - 2,39 (m, 2H)

N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
		
HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * RT: 4,88 min; Masa encontrada [M] <sup>+</sup> : 423		
"A102"	5-(4-Fenetil-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona 	10,31 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,6, 1H), 7,29 (t, J = 7,4, 2H), 7,20 (dd, J = 15,2, 7,1, 3H), 6,76 (d, J = 8,4, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,03 (s, 4H)
HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * RT: 4,94 min; Masa encontrada [M] <sup>+</sup> : 399,3		
"A103"	6-(4-Fenetil-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	10,09 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 8,5, 2,4, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 16,2, 7,4, 3H), 6,80 (d, J = 8,6, 1H), 3,08 - 3,00 (m, 4H), 2,84 (t, J = 7,5, 2H), 2,45 - 2,40 (m, 3H)
HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * RT: 5,17 min; Masa encontrada [M] <sup>+</sup> : 413,3		
"A104"	6-(5-Metil-4-{2-[3-(propan-1-sulfonil)-fenil]-etil}-pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1Hquinolin-2-ona 	9,91 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,3, 2H), 7,63 (d, J = 7,7, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 8,6, 2,3, 1H), 6,73 (d, J = 8,6, 1H), 3,22 - 3,11 (m, 4H), 2,97 (t, J = 7,6, 2H), 2,81 (t, J = 7,5, 2H), 2,44 - 2,38 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,45 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,4, 3H)
HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * RT: 3,33 min; Masa encontrada [M] <sup>+</sup> : 465,2		
"A105"	6-(5-Fluoro-4-{2-[3-(propan-1-sulfonil)-fenil]-etil}-pirimidin-2-	8,14 (d, J = 1,5, 1H),

N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
	ilamino)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona 	7,83 (s, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 2,4, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,4, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,23 - 3,16 (m, 2H), 3,12 - 2,97 (m, 6H), 2,65 (dd, J = 8,4, 6,6, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,4, 3H)
HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * RT: 4,10 min; Masa encontrada [M] <sup>+</sup> : 469,3		
"A106"	[6-(4-terc-Butil-fenoxi)-piridin-3-il]-(5-fluoro-4-fenetilpirimidin-2-il)-amina 	9,73 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,6, 1H), 8,39 (d, J = 1,3, 1H), 8,11 (dd, J = 8,8, 2,7, 1H), 7,39 (d, J = 8,6, 2H), 7,30 - 7,13 (m, 5H), 6,97 (t, J = 8,4, 3H), 3,01 (s, 4H), 1,28 (s, 9H)
HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * RT: 6,68 min; Masa encontrada [M] <sup>+</sup> : 443,2		
"A107"	(5-Fluoro-4-fenetil-pirimidin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina 	10,35 (s, 1H), 9,00 (d, J = 2,5, 1H), 8,52 (d, J = 1,8, 1H), 8,40 (dd, J = 8,6, 2,3, 1H), 7,81 (d, J = 8,7, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 4H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 3,04 (m, 4H)
HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * RT: 5,65 min; Masa encontrada [M] <sup>+</sup> : 363,3		
"A108"	(5-Fluoro-4-fenetil-pirimidin-2-il)-(6-fluoro-piridin-3-il)-amina 	9,90 (s, 1H), 8,54 - 8,48 (m, 1H), 8,43 (d, J = 1,8, 1H), 8,21 (ddd, J = 8,9, 7,4, 2,9, 1H), 7,27 (dd, J = 10,0, 4,6, 2H), 7,24 - 7,14 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 8,9, 3,3, 1H), 3,03 (s, 4H)
HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * RT: 5,05 min; Masa encontrada [M] <sup>+</sup> : 313,3		
"A109"	5-(5-Fluoro-4-fenetil-pirimidin-2-ilamino)-piridin-2-carbonitrilo 	10,50 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,4, 1H), 8,55 (d, J = 1,7, 1H), 8,37 (dd, J = 8,7, 2,6, 1H), 7,92 (d, J

N.º	Nombre / estructura	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] J [Hz]
		= 8,6 (1H), 7,22 (m, 5H), 3,06 (s, 4H)
HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * RT: 5,01 min; Masa encontrada [M] <sup>+</sup> : 320,3		
"A110"	N-[5-(5-Fluoro-4-fenil-pirimidin-2-ilamino)-piridin-2-il]-acetamida 	10,33 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,61 - 8,57 (m, 1H), 8,40 (d, J = 1,8, 1H), 8,04 (dd, J = 9,0, 2,7, 1H), 7,97 (d, J = 8,9, 1H), 7,31 - 7,14 (m, 5H), 3,02 (s, 4H), 2,07 (s, 3H)
HPLC-EM; rt; [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup> * RT: 3,75 min; Masa encontrada [M] <sup>+</sup> : 352,3		
"A111"	N-Metil-N-(2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-metanosulfonamida 	

## Resultados de la prueba farmacológica

Tabla 1

Inhibición de FAK de algunos compuestos según la invención de fórmula I

N.º	CI <sub>50</sub> (enzimática)	CI <sub>50</sub> (celular)
"A1"	C	
"A2"	A	C
"A3"	C	
"A5"	A	
"A6"	B	
"A7"	B	
"A9"	B	
"A11"	B	
"A13"	B	
"A16"	C	
"A20"		B
"A21"	B	
"A22"	C	
"A24"		C
"A25"	B	C

N.º	Cl <sub>50</sub> (enzimática)	Cl <sub>50</sub> (celular)
"A26"		
"A27"	B	
"A28"	B	
"A29"	C	
"A30"	B	
"A31"	A	C
"A32"	B	
"A33"	B	
"A34"	A	B
"A35"	B	
"A36"	B	
"A37"		B
"A38"	B	
"A39"	B	
"A40"	B	
"A41"	B	
"A43"	B	
"A44"	A	
"A45"	A	
"A46"	B	
"A101"	B	
"A102"	B	
"A103"	B	

Cl<sub>50</sub>: <0,3 µM=A                      0,3-3 µM=B                      > 3-50 µM = C

Los siguientes ejemplos se refieren a preparaciones farmacéuticas:

**Ejemplo A: Viales para inyección**

5 Se ajusta una disolución de 100 g de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 l de agua destilada dos veces con ácido clorhídrico 2 N a pH 6,5, se filtra de manera estéril, se introduce en viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

10 **Ejemplo B: Supositorios**

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

15 **Ejemplo C: Disolución**

20 Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1, 9,38 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12 H<sub>2</sub>O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua destilada dos veces. Se ajusta a pH 6,8, se llena hasta 1 l y se esteriliza mediante radiación. Esta disolución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

**Ejemplo D: Ungüento**

25 Se mezclan 500 mg de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

**Ejemplo E: Comprimidos**

30 Se comprime una mezcla de 1 kg de principio activo de fórmula I según la reivindicación 1, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de la manera habitual para dar comprimidos, de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

**Ejemplo F: Grageas**

35 De manera análoga al ejemplo E se comprimen comprimidos, que a continuación se recubren de la manera habitual

con un recubrimiento de sacarosa, fécula de patata, talco, tragacanto y colorante.

**Ejemplo G: Cápsulas**

- 5 Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 de la manera habitual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

**Ejemplo H: Ampollas**

- 10 Se filtra de manera estéril una disolución de 1 kg de principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 en 60 l de agua destilada dos veces, se introduce en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos seleccionados del grupo

N.º	Nombre y/o estructura
"A1"	N-(2-{2-[2-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-N-metil-metanosulfonamida
"A2"	N-metil-N-(2-{2-[2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-metanosulfonamida
"A3"	6-{4-[2-(3-metanosulfonil-fenil)-etil]-pirimidin-2-ilamino}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
"A4"	(4-metanosulfonil-fenil)-{4-[2-(3-metanosulfonil-fenil)-etil]-pirimidin-2-il}-amina
"A5"	N-metil-N-(2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-metanosulfonamida
"A6"	N-metil-N-(3-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida
"A7"	N-metil-N-(3-{2-[2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida
"A8"	N-(3-{2-[2-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-N-metil-metanosulfonamida
"A9"	(2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-acetonitrilo
"A10"	N-metil-N-(3-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-acetamida
"A11"	(4-fluoro-2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-acetonitrilo
"A12"	N-metil-N-(3-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-formamida
"A13"	1-(2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-ciclobutanocarbonitrilo
"A14"	N-[2-(3-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-ilamino)-etil]-formamida
"A15"	(2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-5-trifluorometil-fenil)-acetonitrilo
"A16"	3-(3-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-azetidín-3-carbonitrilo
"A17"	(2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-4-trifluorometil-fenil)-acetonitrilo
"A18"	(5-fluoro-2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-acetonitrilo
"A19"	1-(2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-4-trifluorometilfenil)-ciclobutanocarbonitrilo
"A20"	N-metil-N-(3-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida
"A21"	N-metil-N-(3-{2-[2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida
"A22"	N-(3-{2-[2-(3-cian-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-N-metil-metanosulfonamida
"A23"	N-(3-{2-[2-(3-cian-4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-N-metil-metanosulfonamida
"A24"	N-metil-N-[3-(2-{2-[(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida
"A25"	N-(3-{2-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-N-metil-metanosulfonamida
"A26"	N-(3-{[5-cian-2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-N-metil-metanosulfonamida

ES 2 572 740 T3

N.º	Nombre y/o estructura
"A27"	N-metil-N-(2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-metanosulfonamida
"A28"	N-(2-{2-[2-(3-cian-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-N-metil-metanosulfonamida
"A29"	N-(2-{2-[2-(3-cian-4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-N-metil-metanosulfonamida
"A30"	N-metil-N-(2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-metanosulfonamida
"A31"	N-(2-{2-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-N-metil-metanosulfonamida
"A32"	2-[3-(4-{2-[2-(metansulfonil-metil-amino)-fenil]-etil}-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-N-metilacetamida
"A33"	N-metil-N-[2-(2-{2-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-metanosulfonamida
"A34"	N-[4-(4-{2-[2-(metansulfonil-metil-amino)-fenil]-etil}-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-nicotinamida
"A35"	N-metil-N-[2-(2-{2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-metanosulfonamida
"A36"	N-[2-(2-{2-[3,5-dicloro-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-N-metil-metanosulfonamida
"A37"	N-[2-(2-{2-[3-cian-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-N-metil-metanosulfonamida
"A38"	N-[2-(2-{2-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-N-metil-metanosulfonamida
"A39"	N-metil-N-[3-(2-{2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida
"A40"	N-[4-(4-{2-[2-(metansulfonil-metil-amino)-piridin-3-il]-etil}-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-nicotinamida
"A41"	N-metil-N-[3-(2-{2-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida
"A42"	N-[3-(2-{2-[3-cian-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-N-metil-metanosulfonamida
"A43"	N-[3-(2-{2-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-N-metil-metanosulfonamida
"A44"	N-metil-N-(5-metil-3-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida
"A45"	1-(4-fluoro-2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-ciclobutanocarbonitrilo
"A46"	1-(5-fluoro-2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-ciclobutanocarbonitrilo
"A47"	1-(2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-etil}-5-trifluorometilfenil)-ciclobutanocarbonitrilo
"A48"	(5-fluoro-4-fenetil-pirimidin-2-il)-fenil-amina
"A49"	(5-metil-4-fenetil-pirimidin-2-il)-fenil-amina
"A50"	(4-fenetil-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-fenil-amina
"A52"	(5-bromo-4-fenetil-pirimidin-2-il)-fenil-amina
"A56"	6-{5-fluoro-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-pirimidin-2-ilamino}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
"A65"	6-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-metil-pirimidin-2-ilamino}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
"A71"	[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-fenetil-pirimidin-2-il]-fenil-amina
"A74"	5-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona
"A77"	6-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
"A101"	6-(5-bromo-4-fenetil-pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-



N.º	Nombre y/o estructura
	quinolin-2-ona
"A102"	5-(4-fenetil-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona
"A103"	6-(4-fenetil-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
"A104"	6-(5-metil-4-{2-[3-(propan-1-sulfonil)-fenil]-etil}-pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
"A105"	6-(5-fluoro-4-{2-[3-(propan-1-sulfonil)-fenil]-etil}-pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
"A106"	[6-(4-terc-butil-fenoxi)-piridin-3-il]-(5-fluoro-4-fenetil-pirimidin-2-il)-amina
"A107"	(5-fluoro-4-fenetil-pirimidin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina
"A108"	(5-fluoro-4-fenetil-pirimidin-2-il)-(6-fluoro-piridin-3-il)-amina
"A109"	5-(5-fluoro-4-fenetil-pirimidin-2-ilamino)-piridin-2-carbonitrilo
"A110"	N-[5-(5-fluoro-4-fenetil-pirimidin-2-ilamino)-piridin-2-il]-acetamida
"A111"	N-metil-N-(2-{2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-il]-etil}-fenil)-metansulfonamida

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

5 2. Fármacos, que contienen al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.

10 3. Compuestos según la reivindicación 1 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento de tumores, cáncer, aparición, crecimiento y propagación de tumores, arteriosclerosis, enfermedades de los ojos, tales como degeneración macular debida a la edad, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, reestenosis, curación de heridas, rechazo de un trasplante, enfermedades metabólicas y del sistema inmunitario, enfermedades autoinmunitarias, cirrosis, diabetes y enfermedades de los vasos sanguíneos.