

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 499**

51 Int. Cl.:

C07D 239/47 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.11.2009 PCT/EP2009/065768**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.05.2010 WO10058032**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2009 E 09756513 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2367800**

54 Título: **Pirimidinas sustituidas para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer**

30 Prioridad:

24.11.2008 EP 08169807
07.09.2009 EP 09169654

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.04.2018

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**STADTMUELLER, HEINZ y
SAPOUNTZIS, IOANNIS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

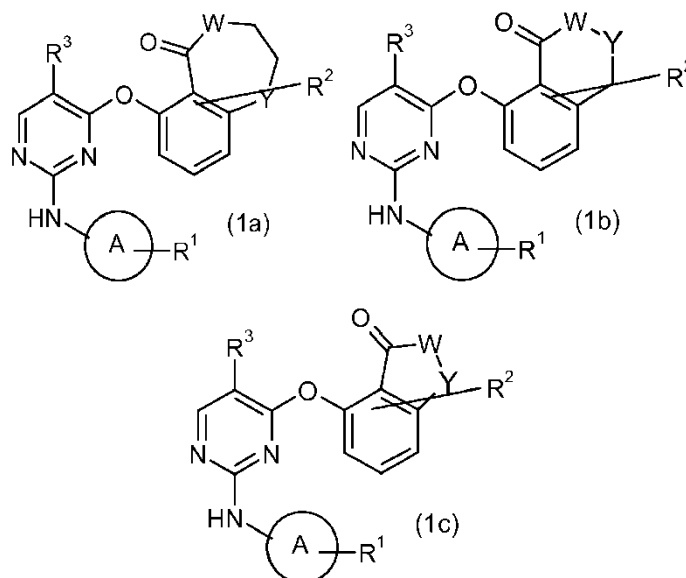
ES 2 664 499 T3

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

Pirimidinas sustituidas para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer

La presente invención se refiere a nuevas pirimidinas de fórmula general (1a), (1b) y (1c)



5

en donde los grupos **A**, **R¹** a **R³**, **W** e **Y** tienen los significados dados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, a procedimientos para preparar estas pirimidinas y a su uso como medicamentos.

Antecedentes de la invención

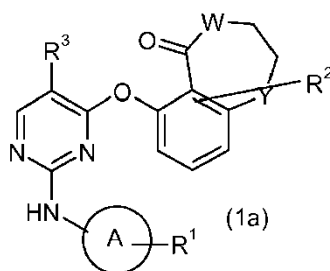
- 10 Las células tumorales que adquieren las propiedades de invasión y metástasis requieren señales de supervivencia específicas. Estas señales les permiten superar mecanismos especiales de apoptosis (anoikis) que se desencadenan, entre otros, por la pérdida de adhesión celular. En este proceso, la quinasa de adhesión focal (FAK/PTK2) es una de las moléculas de señal esenciales que, por un lado, controla las interacciones célula-matriz a través de las denominadas "adhesiones focales" y, por otro lado, imparte resistencia al anoikis. La interferencia con estos mecanismos mediante la inhibición de PTK2 puede conducir a la muerte celular apoptótica de las células tumorales y limitar el crecimiento invasivo y metastásico de los tumores. Además, la quinasa de adhesión focal tiene una gran importancia para el crecimiento, la migración y la supervivencia de las células endoteliales asociadas a tumores. Por lo tanto, inhibiendo PTK2 se puede conseguir una actividad angiogénica.
- 15

- 20 Las pirimidinas generalmente se conocen como inhibidores de quinasas. Así, por ejemplo, la Solicitud de Patente Internacional WO 2008038011 describe pirimidinas como inhibidores de la aurora quinasa, teniendo estas pirimidinas, como sustituyentes, un grupo oxi-metil-piperidina en la posición 4 y flúor en la posición 5. Los documentos US 2008/255172, WO 01/64655 y WO 2006/021457 describen pirimidinas sustituidas y su uso para el tratamiento de enfermedades proliferativas. El objetivo de la presente invención es indicar nuevas sustancias activas que se pueden utilizar para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anormal.
- 25

Descripción detallada de la invención

- 30 Se ha encontrado, sorprendentemente, que los compuestos de fórmula general (1a), (1b) y (1c), en donde los grupos **A**, **R¹** a **R³**, **W** e **Y** tienen los significados dados más adelante, actúan como inhibidores de tirosina quinasas específicas. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse, por ejemplo, para tratar enfermedades relacionadas con la actividad de tirosina-quinasas específicas y caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anormal.

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (1a)



en donde

A designa un grupo, opcionalmente sustituido con uno o más **R¹** idénticos o diferentes, seleccionados de entre cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₅ y heteroarilo de 5-12 miembros;

- 5 **R¹** y **R²**, cada uno independientemente del otro, designan hidrógeno o un grupo seleccionado de entre **R^a**, **R^b** y **R^c** sustituido con uno o más **R^c** y/o **R^b** idénticos o diferentes;

R³ designa un grupo seleccionado de entre hidrógeno, halógeno, -OR^c, -OCF₃, -SR^c, -NR^cR^c, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y haloalquilo C₁₋₃;

W e **Y**, independientemente uno del otro, representan CH₂, O, N-R^e o N-OR^e;

- 10 cada uno de **R^a** se selecciona, independientemente uno del otro, de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₄₋₁₆-alquilo, arilo C₆₋₁₀, aril C₇₋₁₆-alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

- 15 cada uno de **R^b** es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre =O, -OR^c, haloalquilo C₁₋₃, -OCF₃, =S, -SR^c, =NR^c, =NOR^c, =NNR^cR^c, =NN(R^g)C(O)NR^cR^c, -NR^cR^c, -ONR^cR^c, -N(OR^c)R^c, -N(R^g)NR^cR^c, halógeno, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^c, -S(O)OR^c, -S(O)₂R^c, -S(O)₂OR^c, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)₂OR^c, -OS(O)NR^cR^c, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)SR^c, -C(O)NR^cR^c, -C(O)N(R^g)NR^cR^c, -C(O)N(R^g)OR^c, -C(NR^g)NR^cR^c, -C(NOH)R^c, -C(NOH)NR^cR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)OR^c, -OC(O)SR^c, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NR^g)NR^cR^c, -SC(O)R^c, -SC(O)OR^c, -SC(O)NR^cR^c, -SC(NR^g)NR^cR^c, -N(R^g)C(O)R^c, -N[C(O)R^c]₂, -N(OR^g)C(O)R^c, -N(R^g)C(NR^g)R^c, -N(R^g)N(R^g)C(O)R^c, -N[C(O)R^c]₂NR^cR^c, -N(R^g)C(S)R^c, -N(R^g)S(O)R^c, -N(R^g)S(O)OR^c, -N(R^g)S(O)₂R^c, -N[S(O)₂R^c]₂, -N(R^g)S(O)₂OR^c, -N(R^g)S(O)₂NR^cR^c, -N(R^g)S(O)₂NR^cR^c, -N(R^g)C(O)OR^c, -N(R^g)C(O)SR^c, -N(R^g)C(O)NR^cR^c, -N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c, -N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c, -N(R^g)C(S)NR^cR^c, -[N(R^g)C(O)]₂R^c, -N(R^g)C(O)₂R^c, -N[[C(O)]₂R^c]₂, -N(R^g)C(O)₂OR^c, -N(R^g)C(O)₂NR^cR^c, -N[[C(O)]₂OR^c]₂, -N[[C(O)]₂NR^cR^c]₂, -N(R^g)C(O)₂OR^c, -N(R^g)C(NR^g)OR^c, -N(R^g)C(NOH)R^c, -N(R^g)C(NR^g)SR^c y -N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c;

- 20 cada uno de **R^c**, independientemente uno del otro, designa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^d** y/o **R^e** idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₄₋₁₁-alquilo, arilo C₆₋₁₀, aril C₇₋₁₆-alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

- 25 cada uno de **R^d** es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre =O, -OR^e, haloalquilo C₁₋₃, -OCF₃, =S, -SR^e, =NR^e, =NOR^e, =NNR^eR^e, =NN(R^g)C(O)NR^eR^e, -NR^eR^e, -ONR^eR^e, -N(R^g)NR^eR^e, halógeno, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^e, -S(O)OR^e, -S(O)₂R^e, -S(O)₂OR^e, -S(O)NR^eR^e, -S(O)₂NR^eR^e, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)₂OR^e, -OS(O)NR^eR^e, -OS(O)₂NR^eR^e, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)SR^e, -C(O)NR^eR^e, -C(O)N(R^g)NR^eR^e, -C(O)N(R^g)OR^e, -C(NR^g)NR^eR^e, -C(NOH)R^e, -C(NOH)NR^eR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)SR^e, -OC(O)NR^eR^e, -OC(NR^g)NR^eR^e, -SC(O)R^e, -SC(O)OR^e, -SC(O)NR^eR^e, -SC(NR^g)NR^eR^e, -N(R^g)C(O)R^e, -N[C(O)R^e]₂, -N(OR^g)C(O)R^e, -N(R^g)C(NR^g)R^e, -N(R^g)N(R^g)C(O)R^e, -N[C(O)R^e]₂NR^eR^e, -N(R^g)C(S)R^e, -N(R^g)S(O)R^e, -N(R^g)S(O)OR^e, -N(R^g)S(O)₂R^e, -N[S(O)₂R^e]₂, -N(R^g)S(O)₂OR^e, -N(R^g)S(O)₂NR^eR^e, -N(R^g)S(O)₂NR^eR^e, -N(R^g)C(O)OR^e, -N(R^g)C(O)SR^e, -N(R^g)C(O)NR^eR^e, -N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e, -N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e, -N(R^g)C(S)NR^eR^e, -[N(R^g)C(O)]₂R^e, -N(R^g)C(O)₂R^e, -N[[C(O)]₂R^e]₂, -N(R^g)C(O)₂OR^e, -N(R^g)C(O)₂NR^eR^e, -N[[C(O)]₂OR^e]₂, -N[[C(O)]₂NR^eR^e]₂, -N(R^g)C(O)₂OR^e, -N(R^g)C(NR^g)OR^e, -N(R^g)C(NOH)R^e, -N(R^g)C(NR^g)SR^e y -N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e;

- 30 cada uno de **R^e**, independientemente uno del otro, designa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^f** y/o **R^g**, idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₄₋₁₁-alquilo, arilo C₆₋₁₀, aril C₇₋₁₆-alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada uno de **R^f** es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre halógeno y -CF₃; y

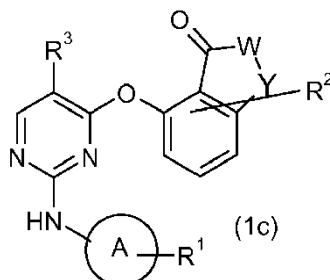
- 35 cada uno de **R^g**, independientemente uno del otro, designa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₄₋₁₁-alquilo, arilo C₆₋₁₀, aril C₇₋₁₆-alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada uno de R^f es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre halógeno y $-CF_3$; y

cada uno de R^g , independientemente uno del otro, designa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{4-11} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

- 5 opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, o las sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula general (1c),



en donde

- 10 **A** designa un grupo, opcionalmente sustituido con uno o más R^1 idénticos o diferentes, seleccionados de entre cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-15} y heteroarilo de 5-12 miembros;

R^1 y R^2 , cada uno independientemente del otro, designan hidrógeno o un grupo seleccionado de entre R^a , R^b y R^c sustituido con uno o más R^c y/o R^b idénticos o diferentes;

- 15 R^3 designa un grupo seleccionado de entre hidrógeno, halógeno, $-OR^c$, $-OCF_3$, $-SR^c$, $-NR^cR^c$, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y haloalquiloxi C_{1-3} ;

W e **Y**, independientemente uno del otro, representan CH_2 , O, $N-R^e$ o $N-OR^e$;

cada uno de R^a se selecciona, independientemente uno del otro, de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-11} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

- 20 cada uno de R^b es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre $=O$, $-OR^c$, haloalquiloxi C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^g]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$;

cada uno de R^c , independientemente uno del otro, designa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^d y/o R^e idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-11} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

- 35 cada uno de R^d es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre $=O$, $-OR^e$, haloalquiloxi C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^g)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)R^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^g]NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)R^e$, $-N(R^g)S(O)R^e$, $-N(R^g)S(O)OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$;

cada uno de R^e , independientemente uno del otro, designa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^f y/o R^g , idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{4-11} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

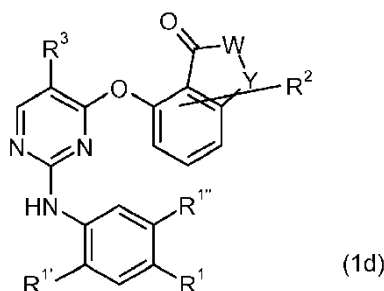
5 cada uno de R^f es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre halógeno y $-CF_3$; y

cada uno de R^g , independientemente uno del otro, designa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{4-11} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

10 opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, o las sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula general (1a), (1b) o (1c), en donde A es fenilo.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula general (1d),



en donde

15 **W** e **Y**, cada uno independientemente del otro, representan CH_2 , O, $N-R^e$ o $N-OR^e$, y

R^1 designa hidrógeno o un grupo seleccionado entre R^a , R^b y R^c está sustituido con uno o más R^c y/o R^b idénticos o diferentes,

20 cada uno de R^a se selecciona, independientemente uno del otro, de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

25 cada uno de R^b es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre $=O$, $-OR^c$, haloalquiloxi C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^g]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,

30 cada uno de R^c , independientemente uno del otro, designa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^d y/o R^e idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-11} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

35 cada uno de R^d es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre $=O$, $-OR^e$, haloalquiloxi C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^g)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)R^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)R^e$, $-N(R^g)S(O)R^e$, $-N(R^g)S(O)OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)]_2R^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$,

$[N(R^g)C(O)]_2R^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$,

5 cada uno de R^e , independientemente uno del otro, designa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^f y/o R^g , idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{4-11} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada uno de R^f es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre halógeno y $-CF_3$; y

cada uno de R^g , independientemente uno del otro, significa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , y

$R^{1'}$ y $R^{1''}$, cada uno independientemente entre sí, designa un grupo seleccionado entre hidrógeno, halógeno y $-OR^c$, y

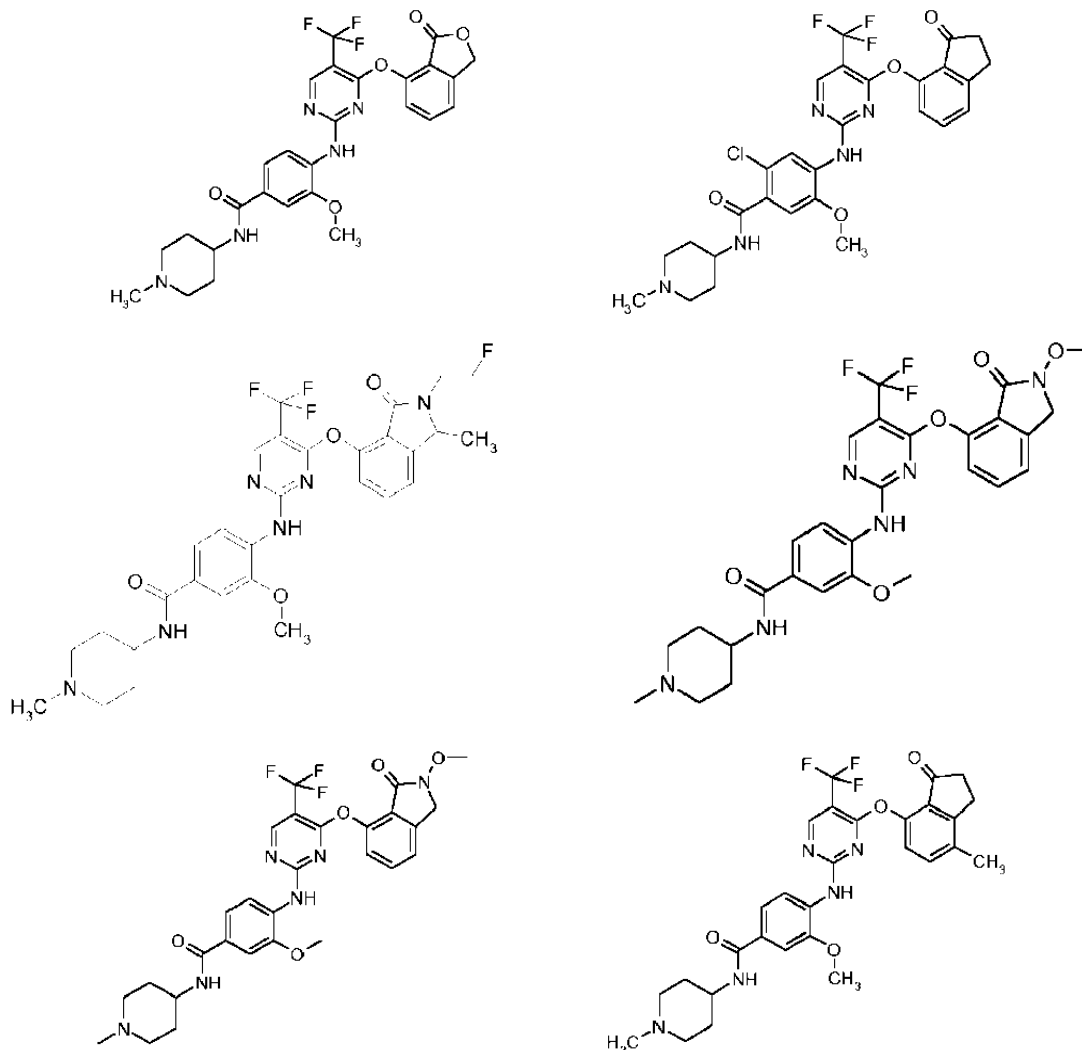
10 R^2 designa hidrógeno o un grupo seleccionado de entre R^a , R^b y R^a sustituidos con uno o más R^c y/o R^b idénticos o diferentes, y

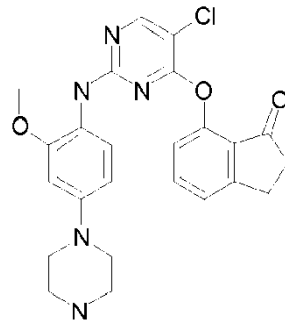
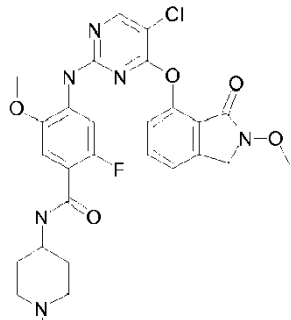
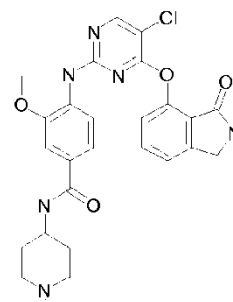
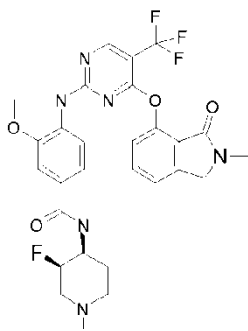
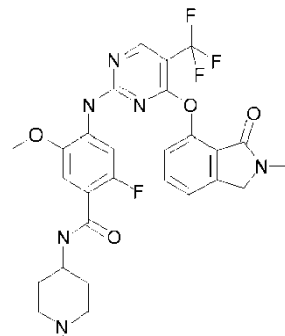
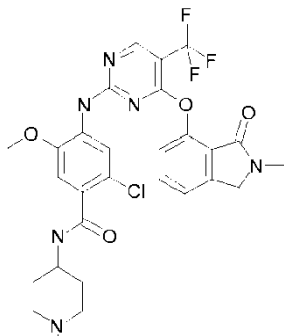
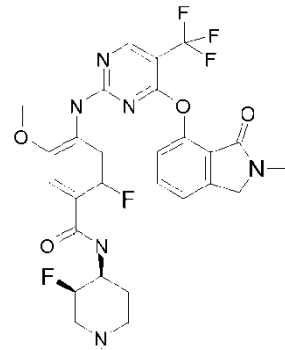
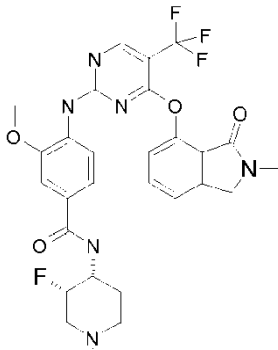
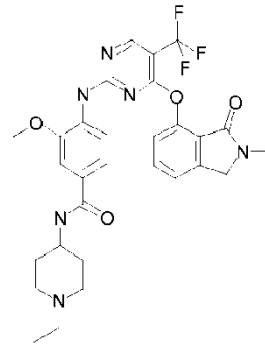
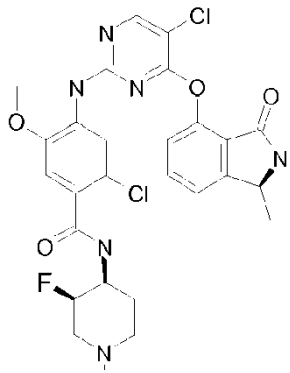
R^3 designa un grupo seleccionado de entre hidrógeno, halógeno $-OR^c$, $-OCF_3$, $-SR^c$, $-NR^cR^c$, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y haloalquiloxi C_{1-3} ;

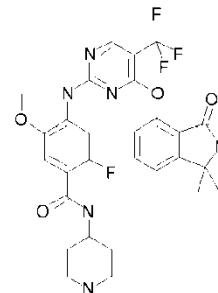
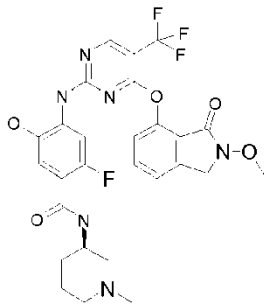
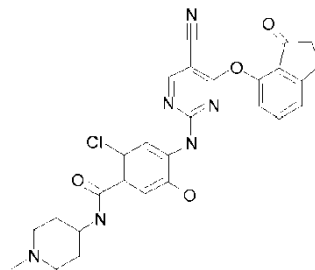
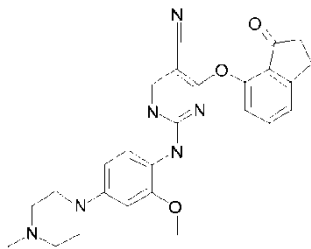
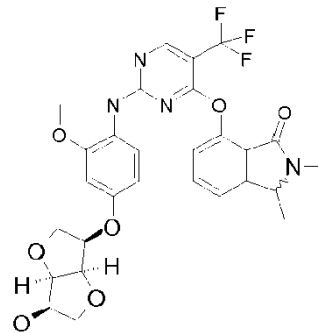
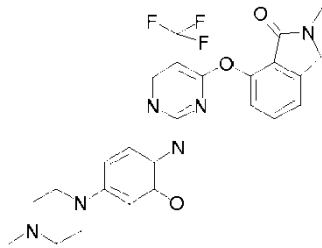
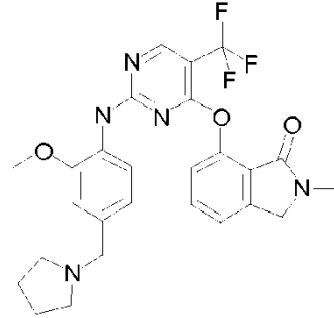
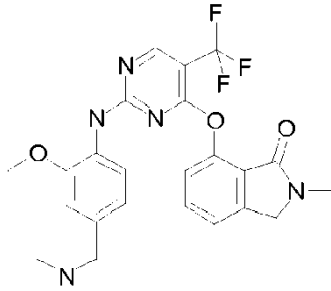
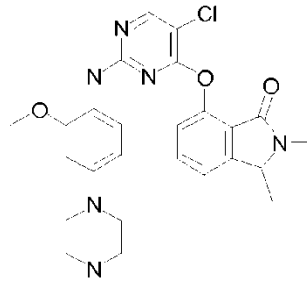
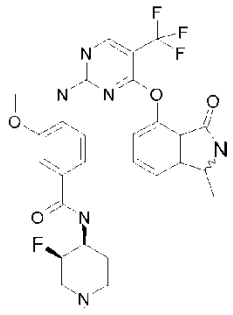
15 opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, o las sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables de los mismos.

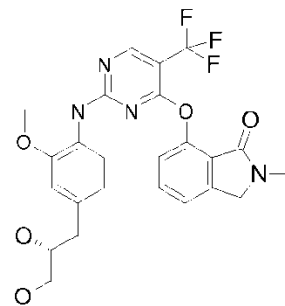
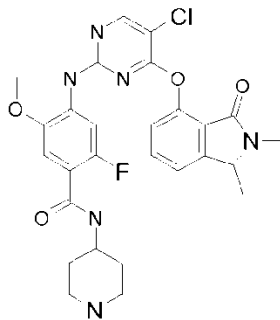
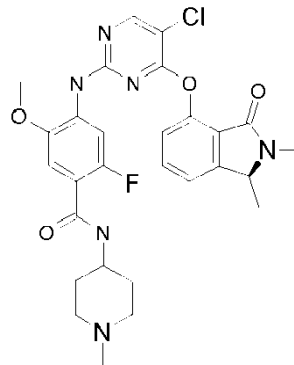
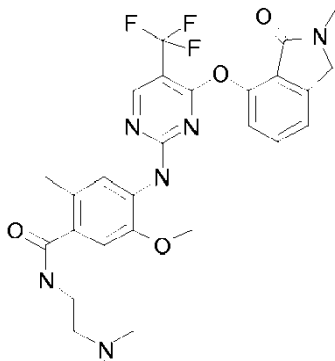
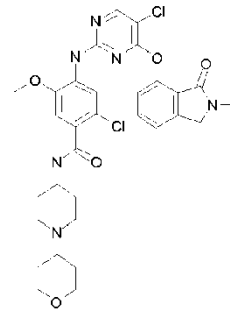
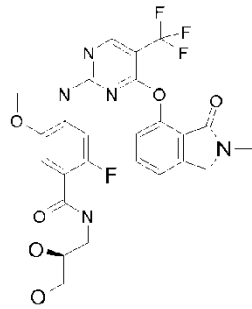
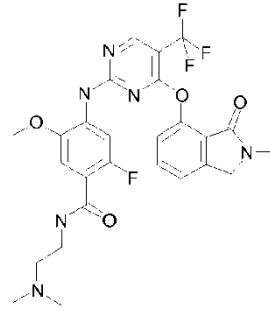
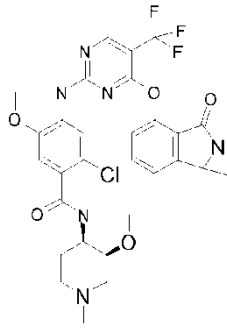
En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula general (1a), (1b), (1c) o (1d), en donde R^3 es Cl o CF_3 .

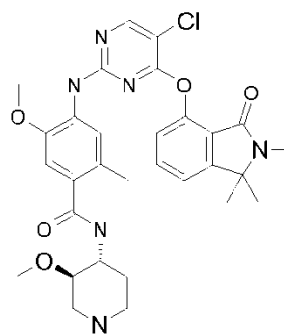
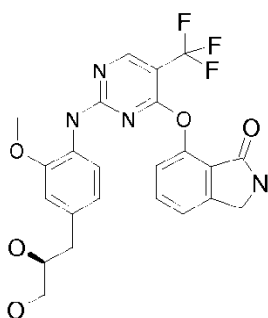
En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en,











En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos, o a sus sales farmacéuticamente eficaces, de fórmula general (1a), (1b), (1c) o (1d) para uso como medicamentos.

5 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos, o a sus sales farmacéuticamente eficaces, de fórmula general (1a), (1b), (1c) o (1d) para preparar un medicamento con actividad antiproliferativa y/o pro-apoptótica.

En otro aspecto, la invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que contienen como sustancia activa uno o más compuestos de fórmula general (1a), (1b), (1c) o (1d), o a sus sales fisiológicamente aceptables, opcionalmente en combinación con excipientes y/o soportes convencionales.

10 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula general (1a), (1b), (1c) o (1d) para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, infecciones, inflamaciones o enfermedades autoinmunes.

15 En otro aspecto, la invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula general (1a), (1b), (1c) o (1d) y al menos una sustancia activa citostática o citotóxica adicional, diferente de la fórmula (1a), (1b), (1c) o (1d), opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables de los mismos.

Definiciones

Tal como se utiliza en esta memoria, se aplican las siguientes definiciones, a menos que se indique lo contrario:

20 Alquilo está formado por los subgrupos de cadenas hidrocarbonadas saturadas y cadenas hidrocarbonadas insaturadas, mientras que estos últimos puede subdividirse adicionalmente en cadenas hidrocarbonadas con un doble enlace (alqueno) y cadenas hidrocarbonadas con un triple enlace (alquino). Alqueno contiene al menos un doble enlace, alquino contiene al menos un triple enlace. Si una cadena hidrocarbonada fuera portadora de al menos un doble enlace y también de al menos un triple enlace, por definición pertenecería al subgrupo alquino. Todos los subgrupos mencionados anteriormente pueden dividirse, además, en cadena lineal (no ramificada) y ramificada. Si se sustituye un alquilo, la sustitución puede ser una mono- o poli-sustitución en cada caso, en todos los átomos de carbono portadores de hidrógeno, independientemente el uno del otro. Ejemplos de representantes de subgrupos individuales se enumeran a continuación.

Cadenas hidrocarbonadas saturadas de cadena lineal (no ramificadas) o ramificadas:

30 Metilo; etilo; *n*-propilo; isopropilo (1-metiletilo); *n*-butilo; 1-metilpropilo; isobutilo (2-metilpropilo); sec.-butilo (1-metilpropilo); *terc.*-butilo (1,1-dimetiletilo); *n*-pentilo; 1-metilbutilo; 1-etilpropilo; isopentilo (3-metilbutilo); neopentilo (2,2-dimetil-propilo); *n*-hexilo; 2,3-dimetilbutilo; 2,2-dimetilbutilo; 3,3-dimetilbutilo; 2-metil-pentilo; 3-metilpentilo; *n*-heptilo; 2-metilhexilo; 3-metilhexilo; 2,2-dimetilpentilo; 2,3-dimetilpentilo; 2,4-dimetilpentilo; 3,3-dimetilpentilo; 2,2,3-trimetilbutilo; 3-etilpentilo; *n*-octilo; *n*-nonilo; *n*-decilo, etc.

Alqueno de cadena lineal (no ramificado) o ramificado:

35 Vinilo (etenilo); prop-1-enilo; alilo (prop-2-enilo); isopropenilo; but-1-enilo; but-2-enilo; but-3-enilo; 2-metil-prop-2-enilo; 2-metil-prop-1-enilo; 1-metil-prop-2-enilo; 1-metil-prop-1-enilo; 1-metilidenopropilo; pent-1-enilo; pent-2-enilo; pent-3-enilo; pent-4-enilo; 3-metil-but-3-enilo; 3-metil-but-2-enilo; 3-metil-but-1-enilo; hex-1-enilo; hex-2-enilo; hex-3-enilo; hex-4-enilo; hex-5-enilo; 2,3-dimetil-but-3-enilo; 2,3-dimetil-but-2-enilo; 2-metilideno-3-metilbutilo; 2,3-dimetil-but-1-enilo; hexa-1,3-dienilo; hexa-1,4-dienilo; penta-1,4-dienilo; penta-1,3-dienilo; buta-1,3-dienilo; 2,3-dimetilbuta-1,3-dieno, etc.

40

Alquino de cadena lineal (no ramificado) o ramificado:

Etino; prop-1-ino; prop-2-ino; but-1-ino; but-2-ino; but-3-ino; 1-metil-prop-2-ino, etc.

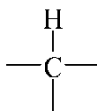
5 Por los términos propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., sin ninguna definición adicional, se quiere dar a entender grupos hidrocarbonados saturados con el número correspondiente de átomos de carbono, estando incluidas todas las formas isoméricas.

Por los términos propeno, buteno, penteno, hexeno, hepteno, octeno, noneno, deceno, etc. sin ninguna definición adicional se quiere dar a entender grupos hidrocarbonados insaturados con el número correspondiente de átomos de carbono y un doble enlace, todas las formas isoméricas, es decir, isómeros (Z)/(E), incluidos cuando corresponda.

10 Por los términos butadieno, pentadieno, hexadieno, heptadieno, octadieno, nonadieno, decadieno, etc. sin ninguna definición adicional se quiere dar a entender grupos hidrocarbonados insaturados con el número correspondiente de átomos de carbono y dos dobles enlaces, estando incluidas todas las formas isoméricas, es decir, isómeros (Z)/(E), cuando corresponda.

15 Por los términos propino, butino, pentino, hexino, heptino, octino, nonino, decino, etc. sin ninguna definición adicional se quiere dar a entender grupos hidrocarbonados insaturados con el número correspondiente de átomos de carbono y un triple enlace, estando incluidas todas las formas isoméricas.

20 Por el término heteroalquilo se quiere dar a entender grupos que pueden derivarse del alquilo como se definió arriba en su sentido más amplio si, en las cadenas hidrocarbonadas, uno o más de los grupos -CH₃ están reemplazados independientemente uno del otro por los grupos -OH, -SH o -NH₂, uno o más de los grupos -CH₂- están reemplazados independientemente el uno del otro por los grupos -O-, -S- o -NH-, uno o más de los grupos



están reemplazados por el grupo



25 uno o más de los grupos =CH- están reemplazados por el grupo =N-, uno o más de los grupos =CH₂ están reemplazados por el grupo =NH o uno o más de los grupos ≡CH están reemplazados por el grupo ≡N, aunque en general puede haber un máximo de tres heteroátomos en un heteroalquilo, debe haber al menos un átomo de carbono entre dos átomos de oxígeno y entre dos átomos de azufre o entre un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y el grupo en su conjunto debe ser químicamente estable.

30 De la definición/derivación indirecta de alquilo resulta inmediatamente evidente que el heteroalquilo está formado por los subgrupos cadenas de hidrocarburos saturados con heteroátomo(s), heteroalqueno y heteroalquino, y una subdivisión adicional puede llevarse a cabo en una cadena lineal (no ramificada) y ramificado. Si se sustituye un heteroalquilo, la sustitución puede ser una mono- o poli-sustitución en cada caso, en todos los átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno y/o carbono portadores de hidrógeno, independientemente el uno del otro. El heteroalquilo en sí mismo se puede unir a la molécula como un sustituyente tanto a través de un átomo de carbono como a través de un heteroátomo.

Ejemplos típicos se enumeran a continuación:

40 Dimetilaminometilo; dimetilaminoetilo (1-dimetilaminoetilo; 2-dimetilaminoetilo); dimetilaminopropilo (1-dimetilaminopropilo, 2-dimetilaminopropilo, 3-dimetilaminopropilo); dietilaminometilo; dietilaminoetilo (1-dietilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo); dietilaminopropilo (1-dietilaminopropilo, 2-dietilamino-propilo, 3-dietilaminopropilo); diisopropilaminoetilo (1-diisopropilaminoetilo, 2-diisopropilaminoetilo); bis-2-metoxietilamino; [2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-metilo; 3-[2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-propilo; hidroximetilo; 2-hidroxietilo; 3-hidroxipropilo; metoxi; etoxi; propoxi; metoximetilo; 2-metoxietilo etc.

Halógeno designa átomos de flúor, cloro, bromo y/o yodo.

45 El haloalquilo se deriva de alquilo tal como se definió anteriormente en su sentido más amplio, cuando uno o más átomos de hidrógeno de la cadena hidrocarbonada están reemplazados independientemente uno del otro por átomos de halógeno, que pueden ser idénticos o diferentes. Es inmediatamente evidente a partir de la

definición/derivación indirecta de alquilo que el haloalquilo está constituido por los subgrupos de cadenas hidrocarbonadas saturadas, haloalqueno y haloalquino, y la subdivisión adicional puede hacerse de cadena lineal (no ramificada) y ramificada. Si un haloalquilo está sustituido, la sustitución puede ser mono- o poli-sustitución en cada caso, en todos los átomos de carbono portadores de hidrógeno, independientemente el uno del otro.

- 5 Ejemplos típicos incluyen $-\text{CF}_3$; $-\text{CHF}_2$; $-\text{CH}_2\text{F}$; $-\text{CF}_2\text{CF}_3$; $-\text{CHFCH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2\text{CH}_3$; $-\text{CHFCH}_3$; $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CF}=\text{CF}_2$; $-\text{CCl}=\text{CH}_2$; $-\text{CBr}=\text{CH}_2$; $-\text{Cl}=\text{CH}_2$; $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$; $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$; y $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$.

- 10 Cicloalquilo está formado por los subgrupos de anillos de hidrocarburos monocíclicos, anillos de hidrocarburos bicíclicos y anillos de espirohidrocarburos, mientras que cada uno de los subgrupos puede subdividirse adicionalmente en saturado e insaturado (cicloalqueno). El término insaturado significa que en el sistema de anillo en cuestión existe al menos un doble enlace, pero no se forma sistema aromático alguno. En los anillos de hidrocarburos bicíclicos, dos anillos están unidos de forma que tienen al menos dos átomos de carbono en común. En los anillos de espirohidrocarburos, un átomo de carbono (espiroátomo) es compartido por dos anillos. Si un cicloalquilo está sustituido, la sustitución puede ser mono- o poli-sustitución en cada caso, en todos los átomos de carbono portadores de hidrógeno, independientemente el uno del otro. Cicloalquilo en sí mismo se puede unir a la molécula como sustituyente a través de cualquier posición adecuada del sistema de anillo.
- 15 Ejemplos típicos de subgrupos individuales se enumeran a continuación.

Anillos de hidrocarburo saturados monocíclicos:

Ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; cicloheptilo, etc.

Anillos de hidrocarburo monocíclicos insaturados:

- 20 Cicloprop-1-enilo; cicloprop-2-enilo; ciclobut-1-enilo; ciclobut-2-enilo; ciclopent-1-enilo; ciclopent-2-enilo; ciclopent-3-enilo; ciclohex-1-enilo; ciclohex-2-enilo; ciclohex-3-enilo; ciclohept-1-enilo; ciclohept-2-enilo; ciclohept-3-enilo; ciclohept-4-enilo; ciclobuta-1,3-dienilo; ciclopenta-1,4-dienilo; ciclopenta-1,3-dienilo; ciclopenta-2,4-dienilo; ciclohexa-1,3-dienilo; ciclohexa-1,5-dienilo; ciclohexa-2,4-dienilo; ciclohexa-1,4-dienilo; ciclohexa-2,5-dienilo, etc.

Anillos de hidrocarburos bicíclicos saturados e insaturados:

- 25 Biciclo[2.2.0]hexilo; biciclo[3.2.0]heptilo; biciclo[3.2.1]octilo; biciclo[2.2.2]octilo; biciclo[4.3.0]nonilo (octahidroindenilo); biciclo[4.4.0]decilo (decahidronaftaleno); biciclo[2.2.1]heptilo (norbornilo); (biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dienilo (norborna-2,5-dienilo); biciclo[2.2.1]hept-2-enilo (norbornenilo); biciclo[4.1.0] heptilo (norcaranilo); biciclo[3.1.1]heptilo (pinanilo) etc.

Anillos espirohidrocarbonados saturados e insaturados:

- 30 Espiro[2.5]octilo, espiro[3.3]heptilo, espiro[4.5]dec-2-eno, etc.

- 35 Cicloalquilalquilo designa la combinación de los grupos alquilo y cicloalquilo definidos anteriormente, en cada caso en su sentido más amplio. El grupo alquilo como sustituyente está directamente unido a la molécula y, a su vez, está sustituido con un grupo cicloalquilo. El alquilo y el cicloalquilo puede estar unido en ambos grupos a través de cualquier átomo de carbono adecuado para este fin. Los respectivos subgrupos de alquilo y cicloalquilo también están incluidos en la combinación de los dos grupos.

- 40 Arilo designa anillos de carbono mono-, bi- o tri-cíclicos con al menos un anillo aromático. Si un arilo está sustituido, la sustitución puede ser mono- o poli-sustitución en cada caso, en todos los átomos de carbono portadores de hidrógeno, independientemente el uno del otro. El propio arilo puede estar unido a la molécula como sustituyente a través de cualquier posición adecuada del sistema de anillo. Ejemplos típicos incluyen fenilo, naftilo, indanilo (2,3-dihidroindanilo), 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y fluorenilo.

Sistemas de anillos carbocíclicos incluyen, por ejemplo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y 6,7,8,9-tetrahidrobenzocicloheptilo.

- 45 Arilalquilo designa la combinación de los grupos alquilo y arilo como se definió anteriormente, en cada caso en su sentido más amplio. El grupo alquilo como sustituyente está directamente unido a la molécula y, a su vez, está sustituido con un grupo arilo. El alquilo y el arilo puede estar unido en ambos grupos a través de cualquier átomo de carbono adecuado para este fin. Los respectivos subgrupos de alquilo y arilo también se incluyen en la combinación de los dos grupos.

Ejemplos típicos incluyen bencilo; 1-feniletilo; 2-feniletilo; fenilvinilo; fenilalilo, etc.

- 50 Heteroarilo designa anillos aromáticos monocíclicos o anillos policíclicos con al menos un anillo aromático que, en comparación con el arilo o cicloalquilo correspondiente, contiene en lugar de uno o más átomos de carbono uno o

más heteroátomos idénticos o diferentes, seleccionados independientemente uno de otro entre nitrógeno, azufre y oxígeno, mientras que el grupo resultante debe ser químicamente estable. Si un heteroarilo está sustituido, la sustitución puede ser una mono- o poli-sustitución en cada caso, en todos los átomos de carbono y/o nitrógeno que llevan hidrógeno, independientemente el uno del otro. El heteroarilo en sí mismo como sustituyente se puede unir a la molécula a través de cualquier posición adecuada del sistema de anillo, tanto carbono como nitrógeno.

Ejemplos típicos se enumeran a continuación.

Heteroarilos monocíclicos:

Furilo; tienilo; pirrolilo; oxazolilo; tiazolilo; isoxazolilo; isotiazolilo; pirazolilo; imidazolilo; triazolilo; tetrazolilo; oxadiazolilo; tiadiazolilo; piridilo; pirimidilo; piridazinilo; pirazinilo; triazinilo; piridil-*N*-óxido; pirrolil-*N*-óxido; pirimidinil-*N*-óxido; piridazinil-*N*-óxido; pirazinil-*N*-óxido; imidazolil-*N*-óxido; isoxazolil-*N*-óxido; oxazolil-*N*-óxido; tiazolil-*N*-óxido; oxadiazolil-*N*-óxido; tiadiazolil-*N*-óxido; triazolil-*N*-óxido; tetrazolil-*N*-óxido, etc.

Heteroarilos policíclicos:

Indolilo; isoindolilo; benzofurilo; benzotienilo; benzoxazolilo; benzotiazolilo; benzisoxazolilo; benzisotiazolilo; benzimidazolilo; indazolilo; isoquinolinilo; quinolinilo; quinoxalinilo; cinolinilo; ftalazinilo; quinazolinilo; benzotriazinilo; indolizínilo; oxazolopiridilo; imidazopiridilo; naftiridinilo; indolinilo; isocromanilo; cromanilo; tetrahidroisoquinolinilo; isoindolinilo; isobenzotetrahidrofurilo; isobenzotetrahidrotienilo; isobenzotienilo; benzoxazolilo; piridopiridilo; benzotetrahidrofurilo; benzotetrahidrotienilo; purinilo; benzodioxolilo; fenoxazinilo; fenotiazinilo; pteridinilo; benzotiazolilo; imidazopiridilo; imidazotiazolilo; dihidrobenzisoxazinilo; benzisoxazinilo; benzoxazinilo; dihidrobenzisotiazinilo; benzopirano; benzotiopirano; cumarinilo; isocumarinilo; cromonilo; cromanonilo; tetrahidroquinolinilo; dihidroquinolinilo; dihidroquinolinonilo; dihidroisoquinolinonilo; dihidrocumarinilo; dihidroisocumarinilo; isoindolinonilo; benzodioxanilo; benzoxazolinonilo; quinolinil-*N*-óxido; indolil-*N*-óxido; indolinil-*N*-óxido; isoquinolil-*N*-óxido; quinazolinil-*N*-óxido; quinoxalinil-*N*-óxido; ftalazinil-*N*-óxido; indolizínil-*N*-óxido; indazolil-*N*-óxido; benzotiazolil-*N*-óxido; bencimidazolil-*N*-óxido; benzo-tiopiranil-*S*-óxido y benzotiopiranil-*S*,*S*-dióxido, etc.

Sistemas de anillo heterobicíclicos incluyen, por ejemplo, dihidrobenzofurilo, dihidroisobenzofurilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidroisobenzotiofenilo, dihidroindazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 1*H*-1,2-bencisoxazolilo, 1,2-benzotiazolilo, 2,3-tetrahidro-1*H*-isoquinolinilo, 3,4-tetrahidro-2*H*-isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, cromanilo, isocromanilo, isocromenilo, tiocromanilo, tiocromenilo, dihidro-2*H*-ftalazinilo, tetrahidrocinolinilo, tetrahidroquinazolinilo, tetrahidrobenzodiazepinilo y tetrahidrobenzoxazepinilo.

Heteroarilalquilo designa la combinación de los grupos alquilo y heteroarilo definidos anteriormente, en cada caso en su sentido más amplio. El grupo alquilo como sustituyente está directamente unido a la molécula y, a su vez, está sustituido con un grupo heteroarilo. La unión del alquilo y el heteroarilo puede conseguirse en el lado alquilo a través de cualquier átomo de carbono adecuado para este fin y en el lado heteroarilo mediante cualquier átomo de carbono o nitrógeno adecuado para este fin. Los respectivos subgrupos de alquilo y heteroarilo también se incluyen en la combinación de los dos grupos.

Por el término heterocicloalquilo se quiere dar a entender grupos que se derivan del cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente si en los anillos de hidrocarburos uno o más de los grupos -CH₂- están reemplazados independientemente uno de otro por los grupos -O-, -S- o -NH-, o uno o más de los grupos =CH- están reemplazados por el grupo =N-, mientras que no pueden estar presentes más de cinco heteroátomos en total, debe haber al menos un átomo de carbono entre dos átomos de oxígeno y entre dos átomos de azufre o entre un oxígeno y un átomo de azufre y el grupo como un todo debe ser químicamente estable. Heteroátomos pueden estar presentes simultáneamente en todas las posibles etapas de oxidación (azufre → sulfóxido -SO-, sulfona -SO₂-; nitrógeno → N-óxido). De la definición/derivación indirecta del cicloalquilo resulta inmediatamente evidente que el heterocicloalquilo está compuesto por los subgrupos de hetero-anillos monocíclicos, hetero-anillos bicíclicos y espirohetero-anillos, mientras que cada uno de los subgrupos también puede subdividirse en saturados e insaturados. (heterocicloalqueno). El término insaturado significa que en el sistema de anillo en cuestión existe al menos un doble enlace, pero no se forma sistema aromático alguno. En hetero-anillos bicíclicos, dos anillos están unidos de forma tal que tienen al menos dos átomos en común. En espirohetero-anillos un átomo de carbono (espiroátomo) es compartido por dos anillos. Si un heterocicloalquilo está sustituido, la sustitución puede ser una mono- o poli-sustitución en cada caso, en todos los átomos de carbono y/o nitrógeno portadores de hidrógeno, independientemente entre sí. Heterocicloalquilo en sí mismo como sustituyente puede estar unido a la molécula a través de cualquier posición adecuada del sistema de anillo.

Ejemplos típicos de subgrupos individuales se enumeran a continuación.

Heteroanillos monocíclicos (saturados e insaturados):

Tetrahidrofurilo; pirrolidinilo; pirrolinilo; imidazolidinilo; tiazolidinilo; imidazolínilo; pirazolidinilo; pirazolinilo; piperidinilo; piperazinilo; oxiranilo; aziridinilo; azetidínilo; 1,4-dioxanilo; azepanilo; diazepanilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; homomorfolinilo; homopiperidinilo; homopiperazinilo; homotiomorfolinilo; tiomorfolinil-*S*-óxido; tiomorfolinil-*S*,*S*-

dióxido; 1,3-dioxolanilo; tetrahidropiraniolo; tetrahidrotiopiraniolo; [1,4]-oxazepaniolo; tetrahidrotienilo; homotiomorfolinil-S,S-dióxido; oxazolidinonilo; dihidropirazolilo; dihidropirrolilo; dihidropirazinilo; dihidropiridilo; dihidropirimidinilo; dihidrofurilo; dihidropiraniolo; tetrahidrotienil-S-óxido; tetrahidrotienil-S,S-dióxido; homotiomorfolinil-S-óxido; 2,3-dihidroazet; 2*H*-pirrolilo; 4*H*-piraniolo; 1,4-dihidropiridinilo, etc.

5 Heteroanillos bicíclicos (saturados e insaturados):

8-azabicyclo[3.2.1]octilo; 8-azabicyclo[5.1.0]octilo; 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo; 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octilo; 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octilo; 2,5-diaza-bicyclo-[2.2.1]heptilo; 1-aza-bicyclo[2.2.2]octilo; 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octilo; 3,9-diaza-bicyclo[4.2.1]nonilo; 2,6-diaza-bicyclo[3.2.2]nonilo; hexahidro-furo[3,2-b]furilo; etc.

Espiro-heteroanillos (saturados e insaturados):

- 10 1,4-dioxa-espiro[4.5]decilo; 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decilo; y 2,6-diaza-espiro[3.3]heptilo; 2,7-diaza-espiro[4.4]nonilo; 2,6-diaza-espiro[3,4]octilo; 3,9-diaza-espiro[5.5]undecilo; 2,8-diaza-espiro[4.5]decilo, etc.

Heterocicloalquilalquilo designa la combinación de los grupos alquilo y heterocicloalquilo definidos anteriormente, en cada caso en su sentido más amplio. El grupo alquilo como sustituyente está directamente unido a la molécula y, a su vez, está sustituido con un grupo heterocicloalquilo. El enlace del alquilo y heterocicloalquilo puede conseguirse en el lado alquilo a través de cualquier átomo de carbono adecuado para este fin y en el lado heterocicloalquilo mediante cualquier átomo de carbono o nitrógeno adecuado para este fin. Los respectivos subgrupos de alquilo y heterocicloalquilo también se incluyen en la combinación de los dos grupos.

Por la expresión "sustituyente adecuado" se quiere dar a entender un sustituyente que, por un lado, se ajusta a causa de su valencia y, por otro lado, conduce a un sistema con estabilidad química.

- 20 Por "profármaco" se quiere dar a entender una sustancia activa en forma de su metabolito precursor. (Los profármacos no forman parte de la invención). Se puede hacer una distinción entre los sistemas de profármaco portador multi-partes y los sistemas de biotransformación. Estos últimos contienen la sustancia activa en una forma que requiere la metabolización química o biológica. El experto estará familiarizado con los sistemas de profármacos de este tipo (Sloan, Kenneth B.; Wasdo, Scott C. The role of prodrugs in penetration enhancement. *Percutaneous Penetration Enhancers* (2ª Edición) (2006).51-64; Lloyd, Andrew W. Prodrugs. *Smith and Williams' Introduction to the Principles of Drug Design and Action* (4ª Edición) (2006), 211-232; Neervannan, Seshadri. Strategies to impact solubility and dissolution rate during drug lead optimization: salt selection and prodrug design approaches. *American Pharmaceutical Review* (2004), 7(5), 108.110-113). Un profármaco adecuado contiene, por ejemplo, una sustancia de fórmula general que está unida mediante un enlazador escindible enzimáticamente (p. ej., carbamato, fosfato, N-glucósido o un grupo disulfuro a una sustancia que mejora la disolución (p. ej., tetraetilenglicol, sacáridos, aminoácidos). Los sistemas de portador-profármaco contienen la sustancia activa como tal unida a un grupo de enmascaramiento que puede escindirse por el mecanismo controlable más simple posible. La función de los grupos de enmascaramiento de acuerdo con la invención en los compuestos de acuerdo con la invención es neutralizar la carga para mejorar la absorción celular. Si los compuestos de acuerdo con la invención se utilizan con un grupo de enmascaramiento, éstos también pueden influir adicionalmente en otros parámetros farmacológicos tales como, por ejemplo, la biodisponibilidad oral, la distribución del tejido, farmacocinética y estabilidad frente a fosfatasas no específicas. La liberación retardada de la sustancia activa también puede implicar un efecto de liberación sostenida. Además, puede producirse una metabolización modificada, dando como resultado, por lo tanto, una mayor eficacia de la sustancia activa o especificidad orgánica. En el caso de una formulación de profármaco, el grupo de enmascaramiento o un enlazador que une el grupo de enmascaramiento a la sustancia activa se selecciona de modo que el profármaco sea suficientemente hidrófilo para disolverse en el suero sanguíneo, tenga suficiente estabilidad química y enzimática para alcanzar el sitio de actividad y también sea suficientemente hidrofílico para garantizar que sea adecuado para el transporte de membrana controlado por difusión. Además, debe permitir la liberación inducida química o enzimáticamente de la sustancia activa dentro de un período razonable y, huelga decir, que los componentes auxiliares liberados no deben ser tóxicos. Sin embargo, dentro del alcance de la invención, el compuesto sin una máscara o enlazador, y una máscara, puede considerarse como un profármaco que, en primer lugar, tiene que prepararse en la célula a partir del compuesto ingerido mediante procesos enzimáticos y bioquímicos.

Lista de abreviaturas

- 50 abs. absoluto, anhidro
Ac acetilo
Bn bencilo
Boc *terc.*-butiloxicarbonilo
Bu butilo
55 C concentración
cHex ciclohexano
d día(s)

	TLC	cromatografía en capa fina
	DCM	diclorometano
	DEA	dietilamina
	DIPEA	<i>N</i> -etil- <i>N,N</i> -diisopropilamina (base de Hünig)
5	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	ESI	ionización por proyección de electrones
	Et	etílico
	EtOH	etanol
10	h	hora(s)
	HATU	tetrafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-uronio
	hex	hexilo
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	i	iso
15	IR	espectroscopia infrarroja
	conc.	concentrado
	LC	cromatografía líquida
	Me	metilo
	MeOH	metanol
20	min	minuto(s)
	MPLC	cromatografía líquida a media presión
	MS	espectrometría de masas
	NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
	NP	fase normal
25	Pd ₂ dba ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
	Ph	fenilo
	Pr	propilo
	Py	piridina
	rac	racémico
30	R _f (Rf)	factor de retención
	RP	fase invertida
	RT	Temperatura ambiente
	TBTU	tetrafluoroborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-uronio
	Temp.	temperatura
35	terc.	terciario
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	t _{Ret.}	tiempo de retención (HPLC)
	UV	ultravioleta
40	X-Phos	2-diciclohexilfosfonio-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo

Características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de los siguientes Ejemplos detallados que ilustran los fundamentos de la invención a modo de ejemplo, sin restringir su alcance (solamente ejemplos cubiertos por el alcance de las reivindicaciones forman parte de la invención):

Preparación de los compuestos de acuerdo con la invención

45 General

Todas las reacciones se llevan a cabo - a menos que se indique lo contrario - en un aparato que se puede obtener en el comercio, utilizando métodos utilizados convencionalmente en laboratorios químicos.

Los materiales de partida sensibles al aire y/o a la humedad se almacenan bajo gas protector y las reacciones y manipulaciones correspondientes se llevan a cabo bajo gas protector (nitrógeno o argón).

50 Las **reacciones de microondas** se llevan a cabo en un Initiator fabricado por Biotage o un Explorer fabricado por CEM en recipientes sellados (preferiblemente de 2, 5 o 20 mL), preferiblemente con agitación.

Cromatografía

55 Para la cromatografía a presión media preparativa (MPLC, fase normal) se utiliza gel de sílice fabricado por Millipore (denominado: Granula Silica Si-60A 35-70 μm) o C-18 RP-silica gel (fase RP) fabricado por Macherey Nagel (denominado: Polyoprep 100-50 C18).

La cromatografía de capa fina se lleva a cabo en placas de TLC de gel de sílice 60 preparadas sobre vidrio (con indicador de fluorescencia F-254) fabricadas por Merck.

5 La cromatografía preparativa a alta presión (HPLC) se lleva a cabo utilizando columnas fabricadas por Waters (denominadas: XTerra Prep. MS C18, 5 µm, 30 x 100 mm o XTerra Prep. MS C18, 5 µm, 50 x 100 mm OBD o Symmetrie C18, 5 µm, 19 x 100 mm o Sunfire C18 OBD, 19 x 100 mm, 5 µm o Sunfire Prep C 10 µm OBD 50 x 150 mm o X-Bridge Prep C18 5 µm OBD 19 x 50 mm), Agilent (denominadas: Zorbax SB-C8 5 µm PrepHT 21.2 x 50 mm) y Phenomenex (denominadas: Gemini C18 5 µm AXIA 21.2 x 50 mm o Gemini C18 10 µm 50 x 150 mm), la HPLC analítica (control de la reacción) se lleva a cabo con columnas fabricadas por Agilent (denominadas: Zorbax SB-C8, 5 µm, 21.2 x 50 mm o Zorbax SB-C8 3.5 µm 2.1 x 50 mm) y Phenomenex (denominadas: Gemini C18 3 µm 2 x 30 mm).

Espectroscopia de masas por HPLC/espectrometría UV

10 Los tiempos de retención/MS-ESI⁺ para caracterizar los ejemplos se obtienen utilizando un aparato HPLC-MS (cromatografía líquida de alta resolución con detector de masa) fabricado por Agilent. Los compuestos que eluyen con el pico de inyección reciben el tiempo de retención $t_{Ret.} = 0.00$.

Método A:

15 Columna: Waters, Xterra MS C18, 2,5 µm, 2,1 x 30 mm, Part. N° 186000592
 Eluyente: A: H₂O con HCOOH al 0,1%; B: acetonitrilo (calidad HPLC)
 Detección: MS: modo positivo y negativo
 Intervalo de masas: 120 - 900 m/z
 Fragmentador: 120
 EMV Ganancia: 1; Umbral: 150; Tamaño de paso: 0.25; UV: 254 nm; Ancho de banda: 1
 20 Inyección: Iny. Vol. de 5 µL
 Separación: Caudal 1,10 mL/min
 Temp. de la columna 40°C
 Gradiente: 0,00 min: 5% disolvente B
 25 0,00 - 2,50 min: 5% → 95% de disolvente B
 2,50 - 2,80 min: 95% de disolvente B
 2,81 - 3,10 min: 95% → 5% de disolvente B

Método B:

30 Columna: Waters, Xterra MS C18, 2,5 µm, 2,1 x 50 mm, Part. N° 186000594
 Eluyente: A: H₂O con HCOOH al 0,1%; B: acetonitrilo con HCOOH al 0,1%
 Detección: MS: modo positivo y negativo
 Intervalo de masas: 100 - 1200 m/z
 Fragmentador: 70
 EMV Ganancia: Umbral: 1 mAU; Tamaño de paso: 2 nm; UV: 254 nm, así como 230 nm
 35 Inyección: Estándar 1 µL
 Caudal 0,6 mL/min
 Temp. de la columna 35°C
 Gradiente: 0,00 min: 5% disolvente B
 40 0,00 - 2,50 min: 5% → 95% de disolvente B
 2,50 - 4,00 min: 95% de disolvente B
 4,00 - 4,50 min: 95% → 5% de disolvente B
 4,50 - 6,00 min: 95% de disolvente A

Método C:

45 Columna: Waters, X-Bridge C18, 3,5 µm, 2,1 x 50 mm,
 Eluyente: A: H₂O con NH₃ 10 mM; B: acetonitrilo con NH₃ 10 mM
 Detección: MS: modo positivo y negativo
 Intervalo de masas: 100 - 800 m/z
 Fragmentador: 70
 EMV Ganancia: Umbral: 1 mAU; Tamaño de paso: 2 nm; UV: 220-320 nm
 50 Inyección: Estándar 1 µL
 Caudal 0,8 mL/min
 Temp. de la columna 25°C
 Gradiente: 0,00 min: 2% disolvente B
 0,00 - 4,00 min: 2% → 98% de disolvente B
 4,00 - 6,00 min: 98% de disolvente B

Método D:

Columna: Waters, X-Bridge C18, 3,5 µm, 2,1 x 50 mm,
 Eluyente: A: H₂O con HCOOH al 0,1%; B: acetonitrilo con HCOOH al 0,1%

5	Detección: MS: modo positivo y negativo Intervalo de masas: 100 - 800 m/z Fragmentador: 70 EMV Ganancia: Umbral: 1 mAU; Tamaño de paso: 2 nm; UV: 220-320 nm Inyección: Estándar 1 µL Caudal: 0,8 mL/min Temp. de la columna: 35°C Gradiente: 0,00 min: 2% disolvente B 0,00 - 4,00 min: 2% → 98% de disolvente B 4,00 - 6,00 min: 98% de disolvente B
---	---

Método E:

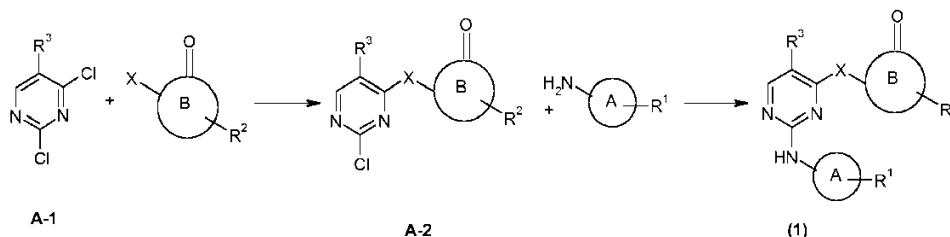
15	Columna: Phenomenex Gemini C18, 3,0 µm, 2,0 x 50 mm, Eluyente: A: H ₂ O con NH ₃ 10 mM; B: acetonitrilo con NH ₃ 10 mM Detección: MS: modo positivo y negativo Intervalo de masas: 100 - 800 m/z Fragmentador: 70 EMV Ganancia: Umbral: 1 mAU; Tamaño de paso: 2 nm; UV: 220-320 nm Inyección: Estándar 1 µL Caudal: 1,0 mL/min Temp. de la columna: 35°C Gradiente: 0,00 min: 2% disolvente B 0,00 - 3,50 min: 2% → 98% de disolvente B 3,50 - 6,00 min: 98% de disolvente B
----	---

Método F:

25	Columna: Phenomenex Gemini C18, 3,0 µm, 2,0 x 50 mm, Eluyente: A: H ₂ O con HCOOH al 0,1%; B: acetonitrilo con HCOOH al 0,1% Detección: MS: modo positivo y negativo Intervalo de masas: 100 - 800 m/z Fragmentador: 70 EMV Ganancia: Umbral: 1 mAU; Tamaño de paso: 2 nm; UV: 220-320 nm Inyección: Estándar 1 µL Caudal: 1,0 mL/min Temp. de la columna: 35°C Gradiente: 0,00 min: 2% disolvente B 0,00 - 3,50 min: 2% → 98% de disolvente B 3,50 - 6,00 min: 95% de disolvente B
----	---

Los compuestos de acuerdo con la invención se preparan por los métodos de síntesis descritos a continuación, en los que los sustituyentes de las fórmulas generales tienen los significados especificados aquí anteriormente. Estos métodos están destinados a ilustrar la invención sin restringirla a su contenido o limitar el alcance de los compuestos reivindicados en estos Ejemplos. Cuando no se describe la preparación de los compuestos de partida, éstos se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar análogamente a compuestos o métodos conocidos descritos en esta memoria. Las sustancias descritas en la bibliografía se preparan de acuerdo con los métodos publicados de síntesis.

Esquema de reacción A



Compuestos de Ejemplo del tipo (1) se preparan a partir de 2,4-dicloro-pirimidinas **A-1** mediante sustitución aromática nucleófila del cloro en la posición 4 de la pirimidina con un fenol SR² o mediante el acoplamiento de haluros de bencimetal HalMetR² y posteriormente intercambio del segundo cloro por medio de una amina A-NH₂. Alternativamente, a partir de 2,4-dicloropirimidinas **A-1**, es posible llevar a cabo el intercambio en la

posición 2 de la pirimidina con aminas A-NH₂ y posterior sustitución del cloro en la posición 4 de la pirimidina con un fenol OR², un tiofenol SR² o mediante el acoplamiento de haluros de bencilmetal HalMetR². Como una alternativa a las sustituciones nucleófilas convencionales, es posible la reacción catalizada por metal de transición de A-NH₂ con correspondientes 2-cloropirimidinas **A-2**. R¹ y R² son cada uno grupos adecuados para llegar a compuestos de ejemplo.

Las sustituciones nucleofílicas aromáticas en **A-1**, **A-2** y **A-3** se llevan a cabo utilizando métodos conocidos de la bibliografía (p. ej., documento WO2008/040951) en disolventes comunes tales como, por ejemplo, THF, DCM, NMP, DMSO, tolueno o DMF utilizando una base tal como, por ejemplo, DIPEA, piridina, LiOH, Cs₂CO₃ o KO^tBu, un ácido tal como, por ejemplo, HCl o un ácido de Lewis tal como, por ejemplo, ZnCl₂. Los alcoholes OR², los sulfuros SR², los compuestos organometálicos HalMetR² y las aminas A-NH₂ utilizados se pueden obtener en el comercio o se sintetizan por métodos conocidos en la bibliografía. Las 2-amino-4-oxopirimidinas, 2-amino-4-tiopirimidinas o 2-amino-4-carbapirimidinas de **tipo (1)**, que pueden obtenerse directamente por estos métodos de reacción, pueden modificarse adicionalmente en R¹ y R² en un punto adecuado de la manera conocida a partir de la bibliografía o análogamente a la bibliografía para formar derivados adicionales del **tipo (1)**. Por lo tanto, por ejemplo, los grupos R¹ y R² de 2-amino-4-oxo-pirimidinas directamente accesibles, 2-amino-4-tiopirimidinas o 2-amino-4-carbapirimidinas de **tipo (1)**, que consisten en un ácido carboxílico, ácido sulfónico, arilo o heteroarilo sustituido con halógeno o amino, pueden convertirse mediante reacciones de sustitución (en el heteroarilo propiamente dicho), alquilación, acilación, animeración o adición.

Materiales de partida

Cuando no se describe su preparación, los materiales de partida son comercialmente obtenibles, conocidos a partir de la bibliografía o fácilmente obtenibles por el experto en la materia, utilizando métodos generales, por ejemplo **ácido 4-amino-2-cloro-5-metoxibenzoico**, **ácido 4-amino-2-fluoro-5-metoxi-benzoico** (documento WO2008/040951),

ácido 4-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzoico (documento WO 2007003596)

ácido 4-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoico,

ácido 4-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-cloro-5-metoxi-benzoico,

ácido 4-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-benzoico, (análogamente al documento WO 2007003596)

7-amino-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (documento WO2005/016894)

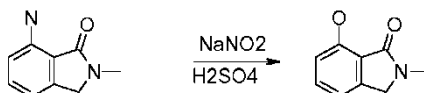
4-bencilamino-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo, (J. Med. Chem. (1999), 42 (12), 2087-2104)

8-amino-2-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-1-ona (documento WO2005/016894)

(3S,4S)-4-terc.-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de bencilo y

(3R,4R)-4-terc.-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de bencilo (documento WO 2004/058144)

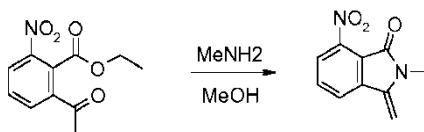
7-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



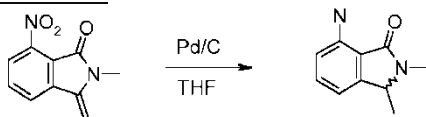
7-amino-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (5 g) se suspende en una mezcla de hielo (12,6 g) y H₂SO₄ conc. (8,62 g). Se añade gota a gota una solución acuosa de nitrito de sodio (2,5 molar, 16 mL), de modo que la temperatura no ascienda por encima de 0°C y la solución se agita durante 15 min a esta temperatura. Luego se añade H₂O (60 mL) y la solución se calienta a 80°C durante 30 min. Para el tratamiento, se combina con una solución de NaCl al 10% (100 mL) y se extrae dos veces con 100 mL de CH₂Cl₂. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se separan por filtración del desecante y el disolvente se elimina en vacío. La purificación final se lleva a cabo mediante HPLC preparativa.

(R)-7-hidroxi-2,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y (S)-7-hidroxi-2,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

a) 2-metil-3-metileno-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

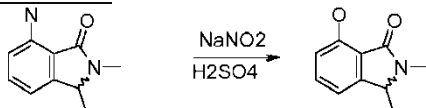


2-acetil-6-nitrobenzoato de etilo (11,12 g) se suspende en una mezcla de MeOH (70 mL) y MgSO₄. Se añade gota a gota metilamina (2 molar en THF, 28,13 mL) y la solución se agita durante 15 min a esta temperatura. Luego se precalienta a 70°C durante 18 h. El disolvente se elimina en vacío, el residuo se recoge en diclorometano (100 mL), se lava con solución de cloruro de sodio (al 10%), se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del desecante y el disolvente se elimina en vacío. Para la purificación, se recristaliza en tolueno (250 mL).

b) 7-amino-2,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

2-metil-3-metileno-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (13,96 g) se suspende en THF y se mezcla con una punta de espátula de Pd (al 5%)/C y se hidrogenó bajo presión de H₂ (3 bares). Para el tratamiento, el catalizador se separa por filtración y el disolvente se elimina en vacío.

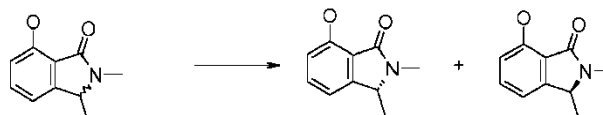
5

c) 7-hidroxi-2,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

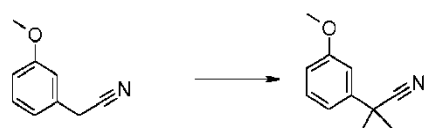
7-amino-2,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (11,45 g) se suspende en una mezcla de hielo (27 g) y H₂SO₄ conc. (9,70 mL) y se enfría a -10°C. Solución acuosa de nitrito de sodio (2,5 molar, 31,18 mL) se añade gota a gota, de modo que la temperatura no ascienda por encima de 0°C y la solución se agita durante 15 min a esta temperatura. Luego se añade H₂O (135 mL) y la solución se calienta a 80°C durante 15 min. Para el tratamiento se combina con una solución de NaCl al 10% (100 mL) y se extrae dos veces con 100 mL de CH₂Cl₂. La fase orgánica se extrae con solución de NaOH (0,2 molar) y luego se acidifica la fase acuosa (HCl ac. conc.) y se re-extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del desecante y el disolvente se elimina en vacío.

10

15

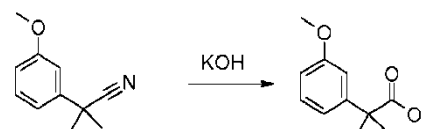
d) (R)-7-hidroxi-2,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y (S)-7-hidroxi-2,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

Los dos enantiómeros se separan por cromatografía del racemato a través de una columna quiralmente modificada (CHIRALCEL® OD-I, n-heptano/CH₂Cl₂ 50/50).

20 **7-hidroxi-2,3,3-trimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**a) 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo

Se suspende NaH (14,13 g, 60%) en THF (400 mL) y se enfría a 0°C. Se disuelve (3-metoxifenil)-acetonitrilo (20 g) en THF (20 mL) y se añade gota a gota. Después de 30 min a esta temperatura, se añade yoduro de metilo (19,46 mL) en THF (20 mL). Después de 16 h a 0°C la mezcla de reacción se combina con H₂O y se extrae 3 veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se separan por filtración del desecante y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se utiliza en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional alguna.

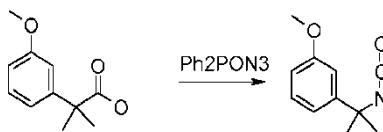
25

b) Ácido 2-(3-metoxifenil)-2-metil-propiónico

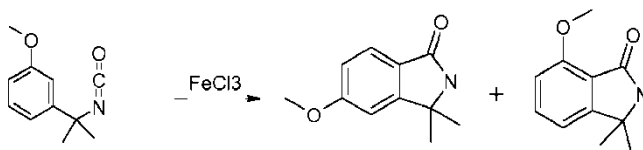
30

2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo (28,55 g, 80%) se disuelve en etilenglicol, se combina con KOH (14,48 g) y se calienta a 150°C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se recoge en solución acuosa de NaCl (al 10%) y se extrae 3 veces con CH₂Cl₂ y EtOAc. La fase acuosa se acidifica luego con HCl (1 molar, acuoso) y se extrae con EtOAc. La fase orgánica resultante se extrae otras 3 veces con HCl (1 molar, acuoso), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra del desecante y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se utiliza en la siguiente etapa de reacción sin ninguna purificación adicional.

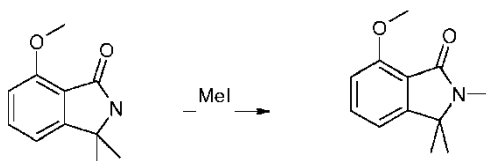
35

c) 1-(1-isocianato-1-metiletil)-3-metoxibenceno

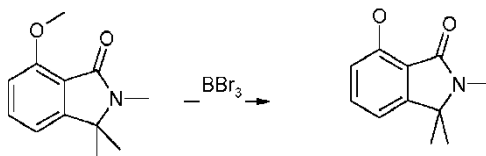
- 5 Se disuelve ácido 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico (24,40 g) en tolueno (120 mL) y se enfría a 0°C. Se añaden trietilamina (16,61 mL) y difenilfosforilazida (24,37 g). Después de 0,5 h la mezcla se calienta a 110°C. Después de 3 h la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se enfría a 0°C, se extrae con solución de NaHCO₃ y solución de NaCl (H₂O, 10%), se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del desecante y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se utiliza en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional alguna.

d) 7-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 7-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

- 10 FeCl₃ (40,00 g) se suspende en dicloroetano (10 mL) y se enfría a 0°C. Se añade gota a gota 1-(1-isocianato-1-metiletil)-3-metoxibenceno (21,40 g, disuelto en 10 mL de dicloroetano). Después de 1,5 h, se añade H₂O y la mezcla se agita durante 15 min. Después de la adición de CH₂Cl₂, la fase acuosa se separa y se desecha. La fase orgánica se extrae con una solución acuosa de ácido tartárico, se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del desecante y el disolvente se elimina en vacío. Los dos regioisómeros se separan utilizando una columna de gel de sílice (cHex/EtOAc 20:80 a 0:100).

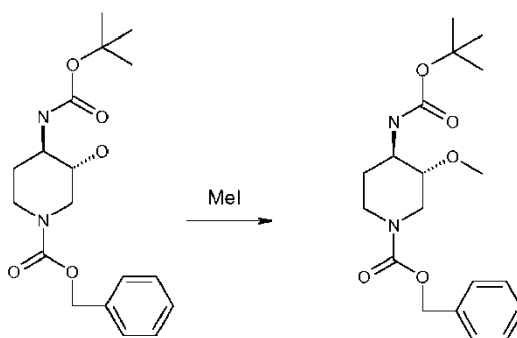
e) 7-metoxi-2,3,3-trimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

- 20 7-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (3,16 g) se disuelve en THF (50 mL) y se añade NaH (7,88 g) por lotes. Después de 5 min, se añade yoduro de metilo (7,18 mL). Después de 18 h a 0°C, la mezcla de reacción se combina con H₂O/AcCN así como Isolute y se purifica mediante RP HPLC.

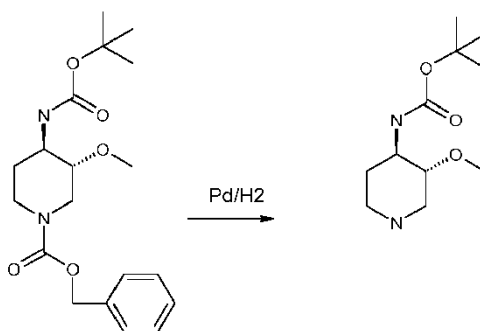
f) 7-hidroxi-2,3,3-trimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

- 25 7-metoxi-2,3,3-trimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (0,18 g) se disuelve en CH₂Cl₂ (4,5 mL) y se enfría a -78°C. Después de la adición de BBr₃ (1 molar en CH₂Cl₂, 2,92 mL) se deja que la mezcla de reacción se caliente hasta -10°C en el espacio de 3 h. Para el tratamiento se diluye con CH₂Cl₂ y se extrae con solución de NaCl (H₂O, 10%). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del desecante y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se utiliza en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional alguna.

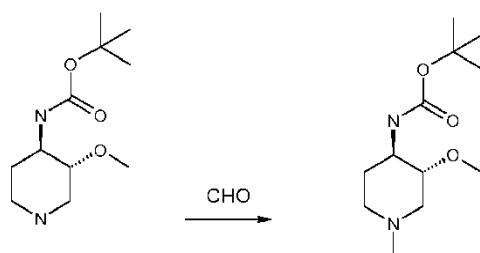
(3R,4R)-3-metoxi-1-metil-piperidin-4-ilaminaa) (3R,4R)-4-*terc.* butoxicarbonilamino-3-metoxi-piperidina-1-carboxilato de bencilo



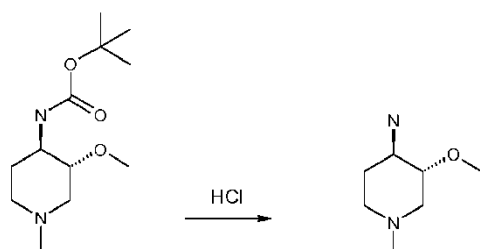
- 5 (3S,4S)-4-*tert.*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (5,00 g) se disuelve en THF (6 mL) y se combina con 30 mL de solución acuosa semiconcentrada de NaOH, cloruro de benciltriethylamonio, así como sulfato de dimetilo (2.26 mL). Después de 22 h, se añade H₂O (200 mL) y la mezcla se extrae con EtOAc (150 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del desecante y el disolvente se elimina en vacío. La purificación se lleva a cabo utilizando una columna de gel de sílice (cHex/EtOAc 65/35).
b) ((3R,4R)-3-metoxi-piperidin-4-il)-carbamato de *tert.*-butilo



- 10 (3R,4R)-4-*tert.*-butoxicarbonilamino-3-metoxi-piperidina-1-carboxilato de bencilo (2,88 g) se disuelve en etanol y se combina con una punta de espátula de Pd/C y se hidrogenó bajo presión de H₂ (4 bares). Después de 18 h, el catalizador se separa por filtración y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se utiliza en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional alguna.
c) ((3R,4R)-3-metoxi-1-metil-piperidin-4-il)-carbamato de *tert.*-butilo

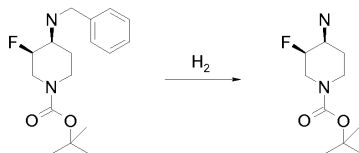


- 15 ((3R,4R)-3-metoxi-piperidin-4-il)carbamato de *tert.*-butilo (2,88 g) se disuelve con formaldehído (1,79 mL, solución al 37% en H₂O) y ácido acético (100 µL) en DMF. Luego se añade Na(OAc)₃BH (12.59 g). Después de 20 h, la mezcla de reacción se combina con solución acuosa de NaHCO₃ (saturada con NaCl) y se extrae 5 veces con EtOAc. La fase orgánica reunida se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del desecante y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se utiliza en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional alguna.
20 d) (3R,4R)-3-metoxi-1-metil-piperidin-4-ilamina



(3R,4R)-3-metoxi-1-metil-piperidin-4-il)-carbamato de terc-butilo (3,01 g) se combina con HCl (4 molar en dioxano, 25 mL). Después de 1 h, la mezcla de reacción se libera del disolvente en vacío y se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional alguna.

(3R,4S)-4-amino-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc.*-butilo

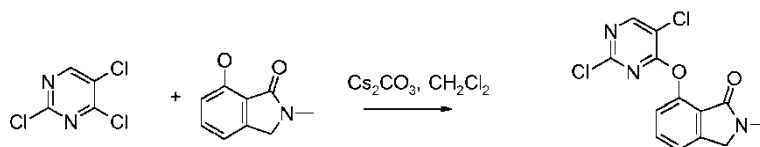


5

(3R,4S)-4-bencilamino-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de *terc.*-butilo (2,13 g) se suspende en THF y se mezcla con una punta de espátula de Pd(OH)₂ y se hidrogena bajo presión de H₂ (7 bares). Para el tratamiento, el catalizador se separa por filtración y el disolvente se elimina en vacío y el residuo se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

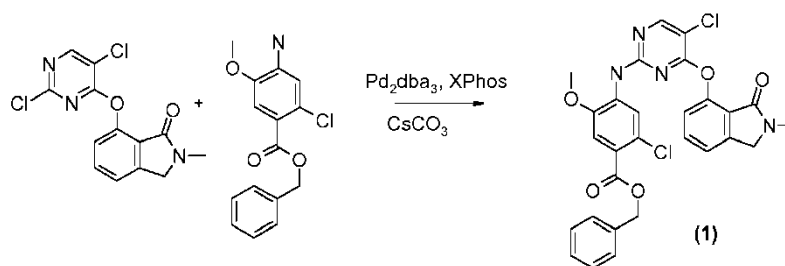
10 **Ejemplo 1: 2-cloro-4-[5-cloro-4-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-iloxi)-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-benzoato de bencilo**

a) 7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



15 2,4,5-tricloropirimidina (0,20 g) y 7-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona se disuelven en DCM (10 mL), se enfrían a 0°C y se combinan con carbonato de cesio (0,75 g). El baño de enfriamiento se retira y la mezcla se agita durante 16 h. Para el tratamiento, la mezcla se combina con una solución de NaCl al 10% (100 mL) y se extrae tres veces con 75 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se separan por filtración del desecante y el disolvente se elimina en vacío.

b) 2-cloro-4-[5-cloro-4-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-iloxi)-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-benzoato de bencilo

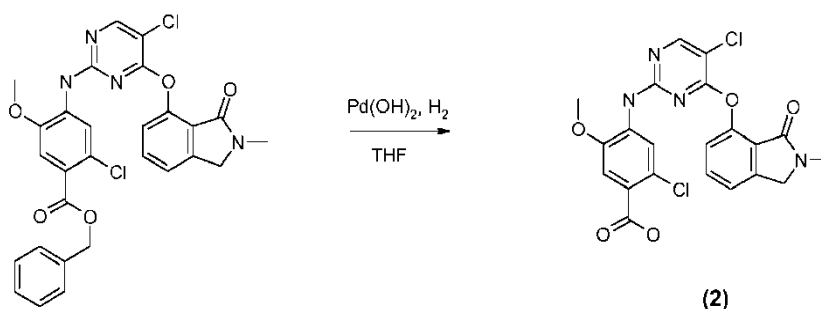


20 7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (0,10 g), 4-amino-2-cloro-5-metoxi-benzoato de bencilo (0,28 g), Pd₂dba₃ (18 mg), X-Phos (37 mg) y Cs₂CO₃ se pesan en un vial de microondas y se lleva a cabo el anegamiento con argón. Entonces se añaden tolueno (1 ml) y NMP (50 μL), se lleva a cabo de nuevo el anegamiento con argón y la mezcla se agita durante 5 min a 150°C en el microondas. Para el tratamiento, la mezcla se diluye con ACN (20 mL) y se combina con Isolute (Separtis GmbH). El disolvente se elimina en vacío y luego se purifica por HPLC preparativa. (Cl₅₀ = 53 nmol)

25

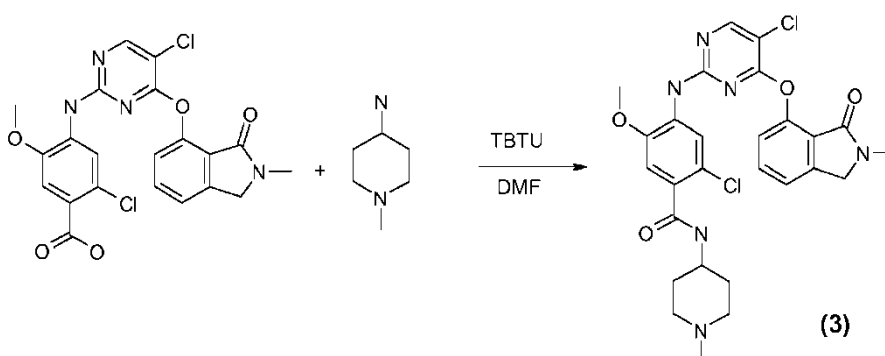
Ejemplo 2: 2-cloro-4-[5-cloro-4-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-iloxi)-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida

a) Ácido 2-cloro-4-[5-cloro-4-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-iloxi)-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-benzoico



5 2-cloro-4-[5-cloro-4-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-iloxi)-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-benzoato de bencilo (75 mg) se disuelve en THF (150 mL), se añade Pd(OH)₂ (0,01 g) y la mezcla se agita durante 2 h bajo gas H₂. Para el tratamiento, la mezcla se diluye con ACN (20 mL) y se añade Isolute. El disolvente se separa por filtración del catalizador y el disolvente se elimina en vacío.

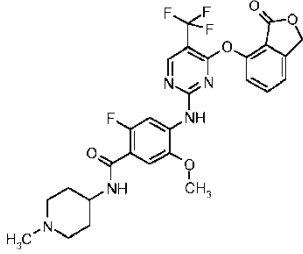
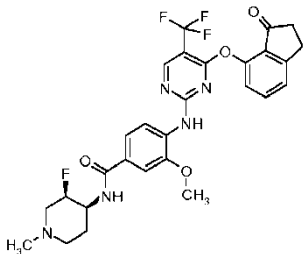
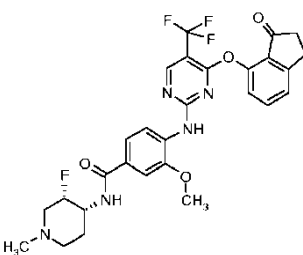
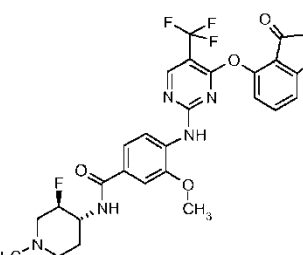
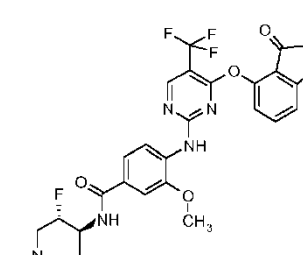
b) 2-cloro-4-[5-cloro-4-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-iloxi)-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida



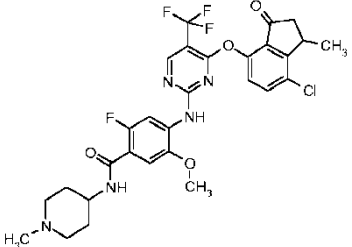
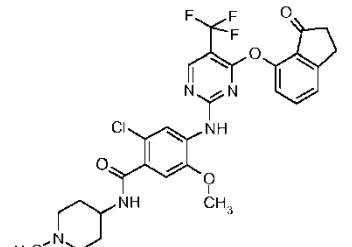
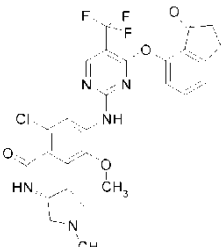
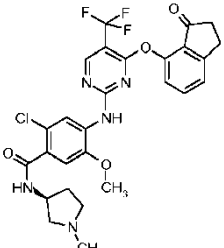
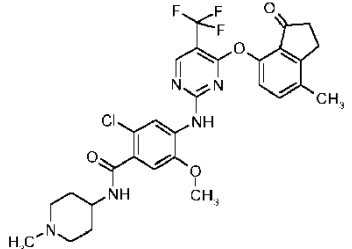
10 Ácido 2-cloro-4-[5-cloro-4-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-iloxi)-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-benzoico (65 mg), TBTU (60 mg) y DIPEA (0,1 mL) se suspenden en DMF (0,50 mL) y se agitan durante 5 min. Se añade 1-metilpiperidin-4-amina (18 mg) y la mezcla de reacción se agita durante otros 20 min. La mezcla de reacción se purifica por HPLC sin tratamiento. (Cl₅₀ = 1 nmol).

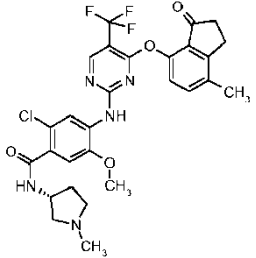
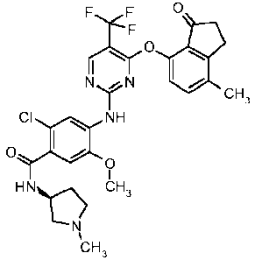
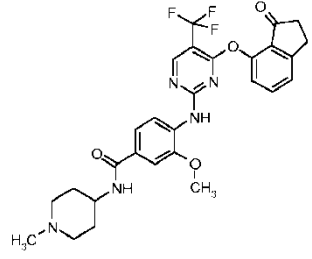
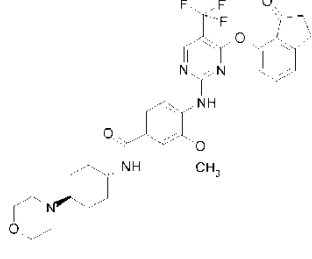
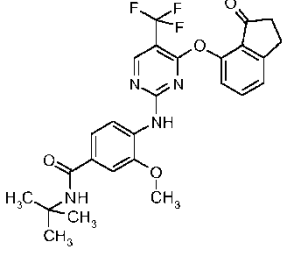
Los siguientes compuestos 3 a 215 se sintetizan análogamente, con las correspondientes 2-cloropirimidinas como eductos:

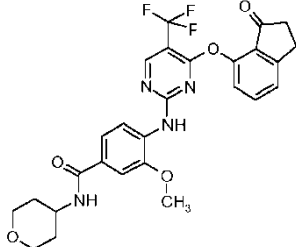
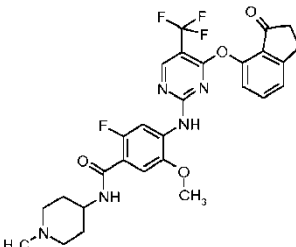
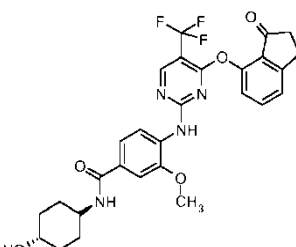
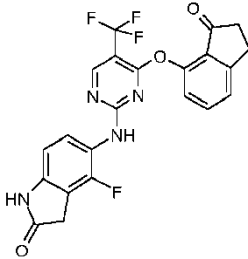
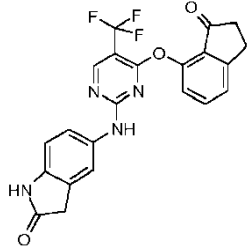
Nº	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 Cl ₅₀ [nM]
3		1,90	558	3

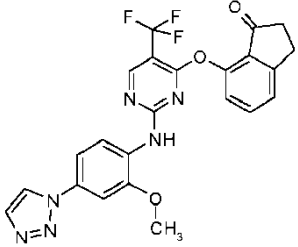
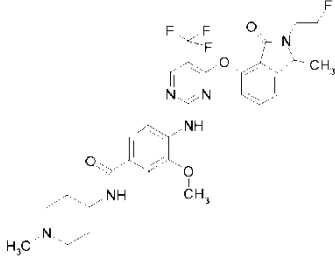
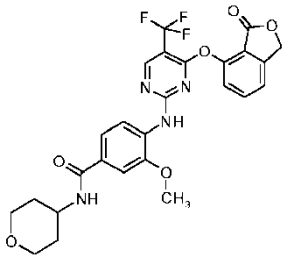
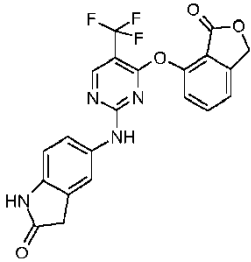
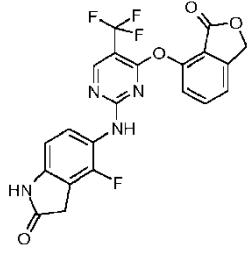
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
4		1,96	576	4
5		1,94	574	2
6		1,94	574	3
7		1,97	574	5
8		1,96	574	3

N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 Cl ₅₀ [nM]
9		2,03	592	4
10		2,03	592	5
11		2,04	592	7
12		2,04	592	9
13		2,12	604	10

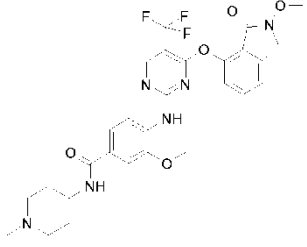
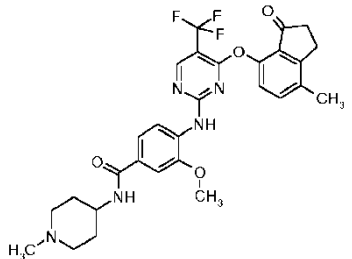
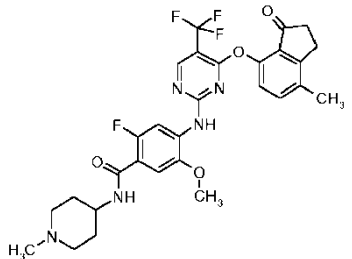
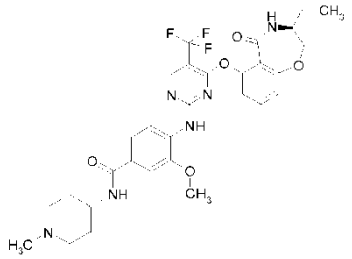
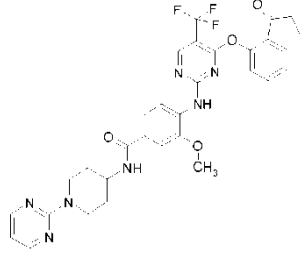
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
14		2,20	622	16
15		1,99	590	3
16		2,08	576	4
17		2,02	576	5
18		2,04	604	5

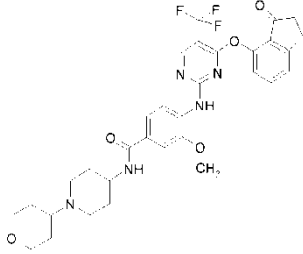
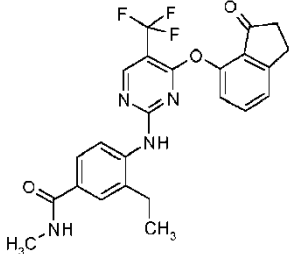
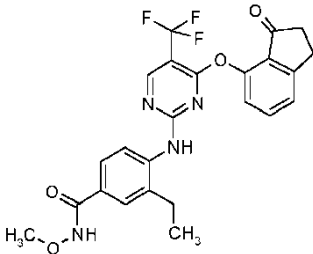
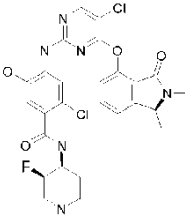
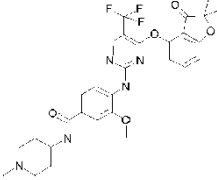
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
19		2,07	590	6
20		2,05	590	15
21		1,79	556	2
22		2,02	626	5
23		2,19	515	10

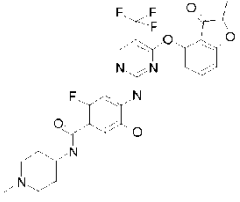
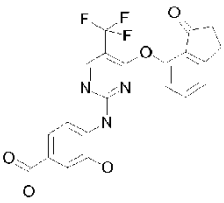
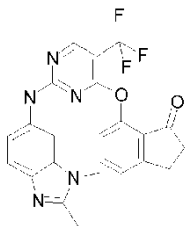
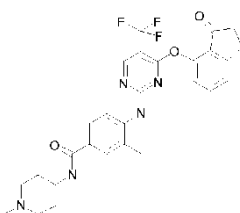
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
24		1,96	543	7
25		2,04	574	4
26		1,90	555	5
27		1,75	459	9
28		1,73	441	11

N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
29		2,00	483	12
30		1,88	617	3
31		1,85	545	3
32		1,67	443	4
33		1,63	461	10

N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
34		1,96	617	2
35		1,95	617	2
36		2,02	635	4
37		2,06	635	4
38		1,89	571	1

N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
39		1,83	587	2
40		2,09	570	2
41		2,17	588	3
42		1,91	615	309
43		2,06	620	12

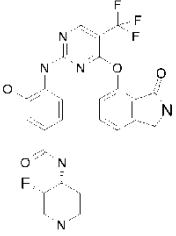
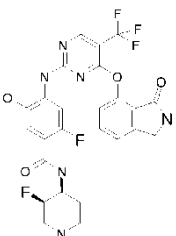
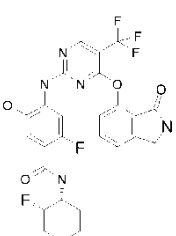
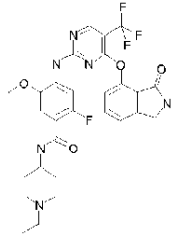
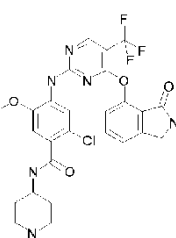
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
44		1,94	626	4
45		1,83	471	9
46		1,65	487	11
47		1,79	603	1
48		2,05	586	5

N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
49		2,11	604	7
50		1,18	460	5
51		1,73	454	11
52		1,90	485	51
53		1,90	554	9

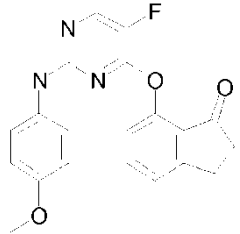
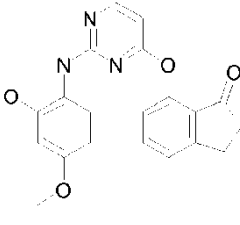
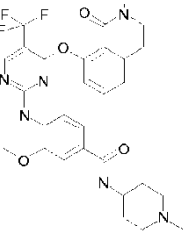
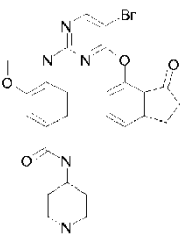
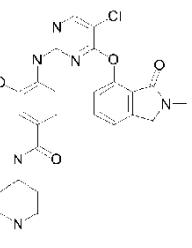
ES 2 664 499 T3

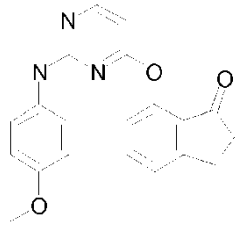
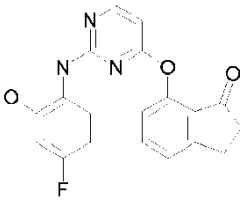
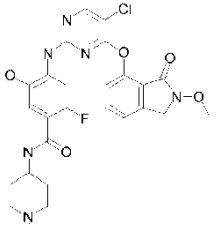
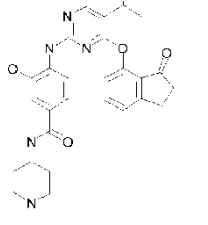
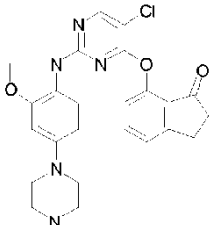
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
54		1,98	568	10
55		2,08	582	8
56		1,93	624	17
57		1,96	554	9
58		1,79	585	5

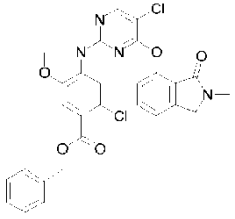
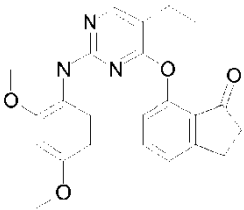
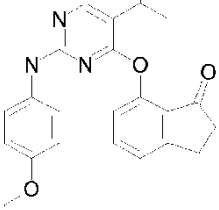
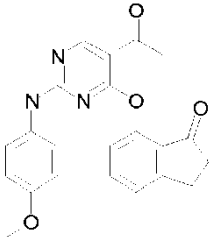
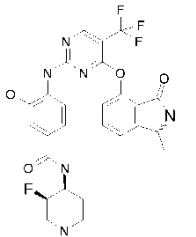
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
59		1,10	430	26
60		1,90	619	2
61		1,86	623	2
62		1,81	623	2
63		1,81	623	4

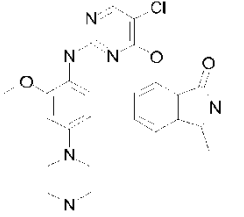
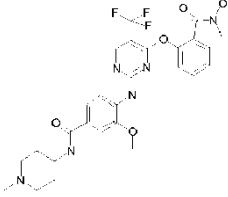
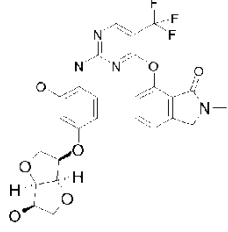
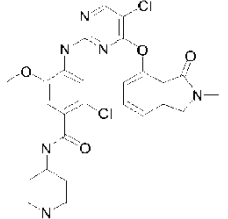
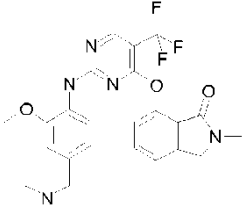
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
64		1,75	589	1
65		1,84	607	1
66		1,84	607	2
67		1,67	385	2
68		1,84	605	1

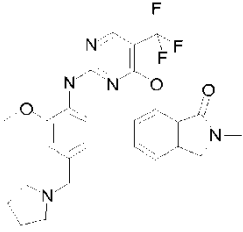
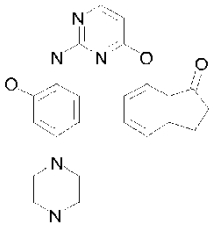
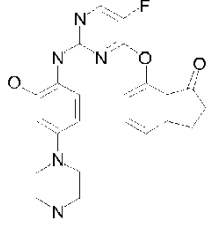
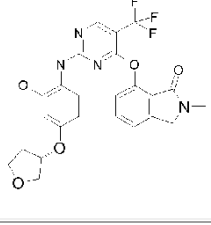
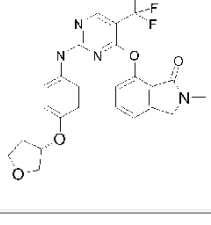
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
69		1,87	589	1
70		1,76	589	1
71		0,26	488	75
72		1,73	506	26
73		1,99	396	60

N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 Cl ₅₀ [nM]
74		1,81	366	196
75		1,79	378	400
76		1,82	585	2
77		1,84	566	2
78		1,73	537	1

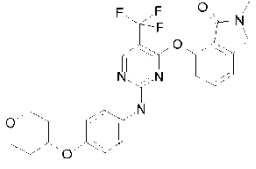
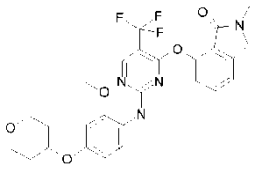
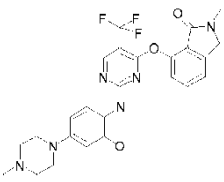
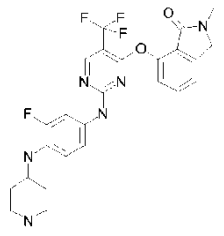
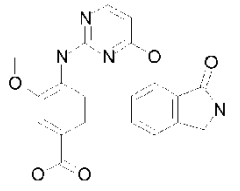
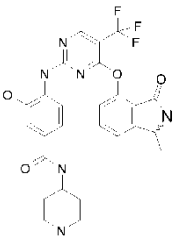
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 Cl ₅₀ [nM]
79		1,71	348	400
80		1,88	366	400
81		1,77	571	1
82		1,97	530	3
83		1,89	480	2

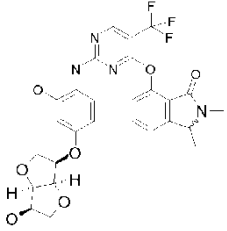
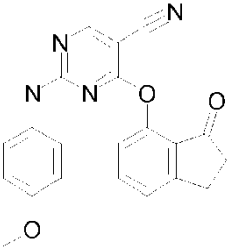
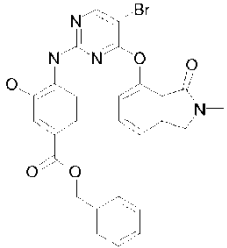
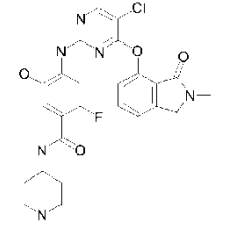
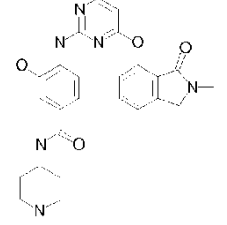
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
84		2,28	565	53
85		2,15	420	29
86		2,06	390	34
87		1,75	390	227
88		1,73	569	1

N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 Cl ₅₀ [nM]
89		1,89	509	1
90		1,84	587	2
91		1,65	545	3
92		1,82	571	1
93		2,05	443	1

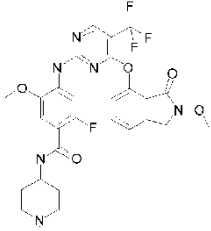
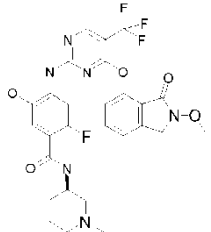
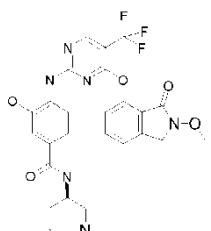
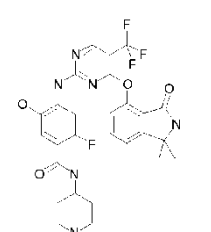
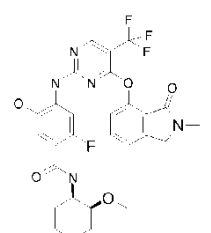
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
94		2,12	514	1
95		1,73	446	400
96		1,80	464	29
97		2,01	517	4
98		1,85	487	14

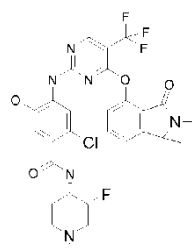
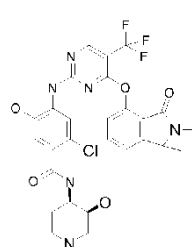
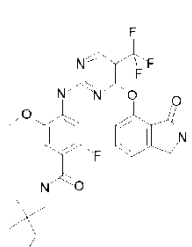
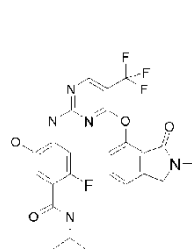
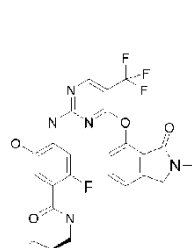
ES 2 664 499 T3

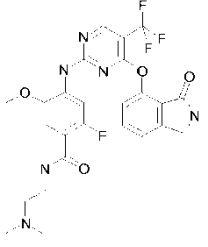
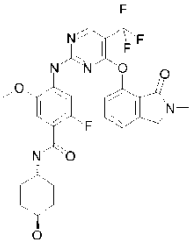
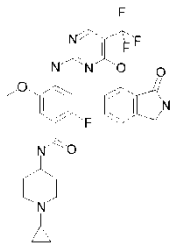
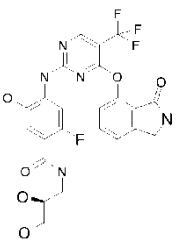
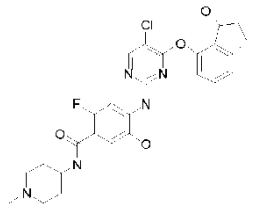
Nº	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
99		1,87	501	36
100		1,94	531	11
101		1,87	529	1
102		1,88	531	2
103		1,00	407	400
104		1,87	585	1

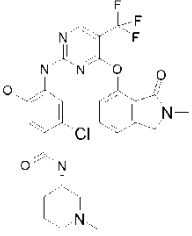
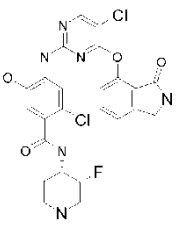
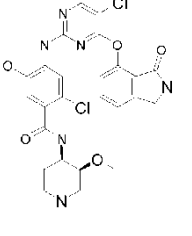
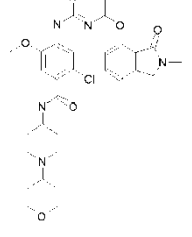
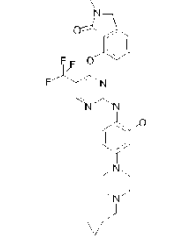
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 Cl ₅₀ [nM]
105		1,76	589	1
106		1,75	373	35
107		2,23	575	400
108		1,78	555	2
109		1,51	503	16

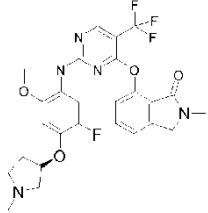
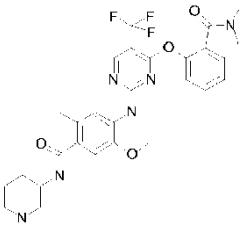
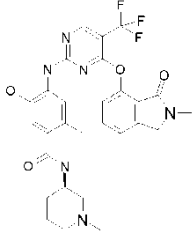
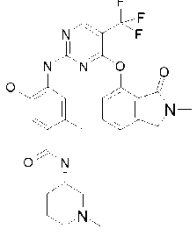
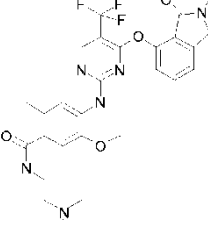
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
110		1,97	384	72
111		1,84	589	1
112		1,75	471	1
113		1,85	531	2
114		1,80	547	1

Nº	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
115		1,97	605	1
116		1,97	605	1
117		1,87	587	1
118		2,03	617	1
119		1,86	619	1

N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
120		1,83	617	1
121		1,86	629	1
122		2,19	605	2
123		1,80	562	3
124		1,90	576	6

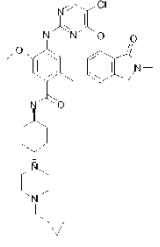
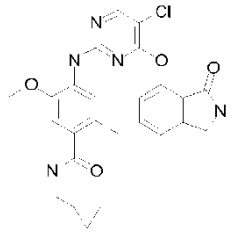
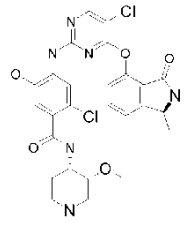
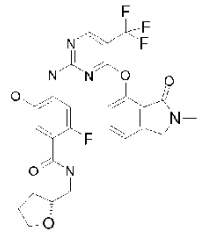
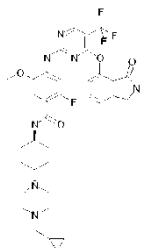
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
125		1,84	563	1
126		1,78	590	2
127		2,00	615	2
128		1,61	566	1
129		1,99	540	2

N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
130		1,88	571	1
131		1,73	589	1
132		1,74	601	1
133		1,73	641	1
134		2,04	569	2

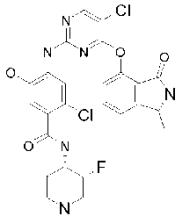
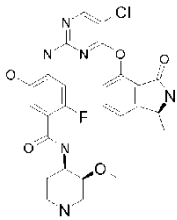
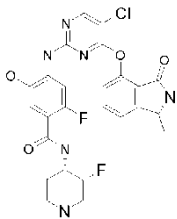
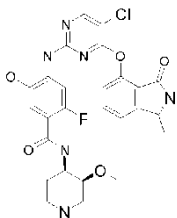
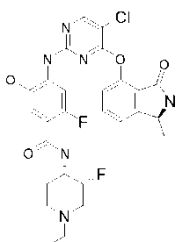
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
135		1,98	548	28
136		1,86	585	1
137		1,86	585	1
138		1,86	585	1
139		1,79	559	1

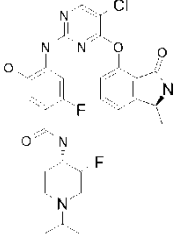
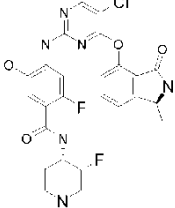
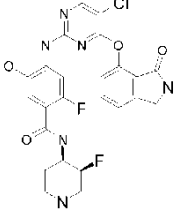
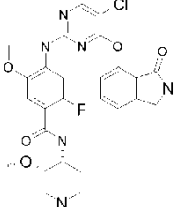
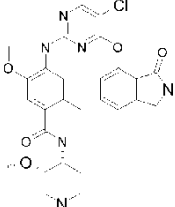
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
140		1,80	516	3
141		1,72	502	1
142		1,77	585	1
143		1,68	551	1
144		1,79	558	3

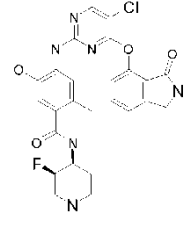
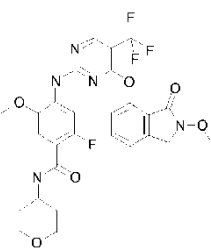
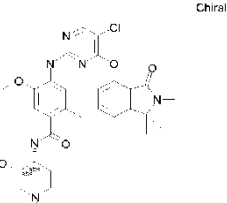
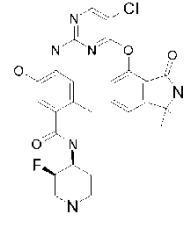
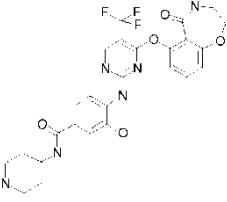
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 Cl ₅₀ [nM]
145		1,78	585	1
146		1,79	585	1
147		1,81	569	1
148		1,81	569	1
149		1,71	621	1

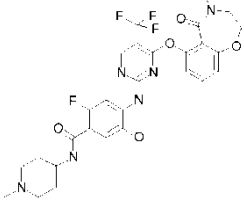
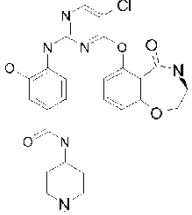
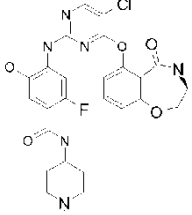
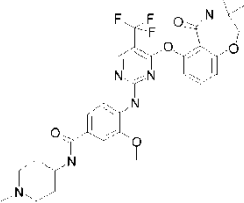
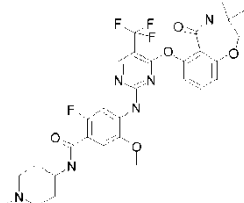
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
150		1,89	674	2
151		1,82	508	2
152		1,82	615	1
153		1,90	576	5
154		2,02	712	3

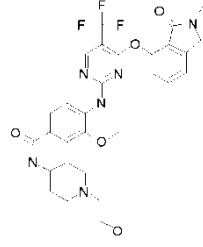
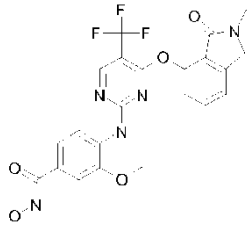
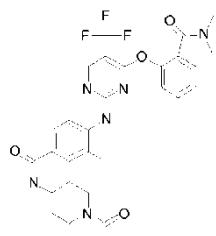
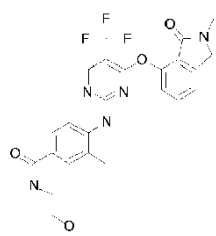
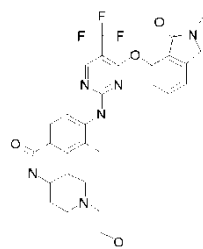
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
155		1,85	659	2
156		1,79	603	1
157		1,75	589	1
158		1,78	601	1
159		1,82	615	1

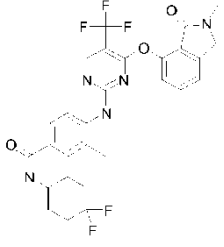
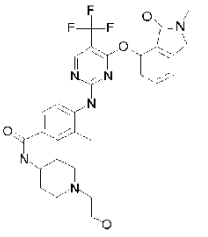
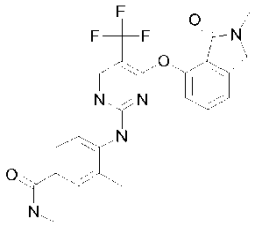
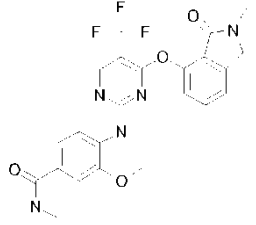
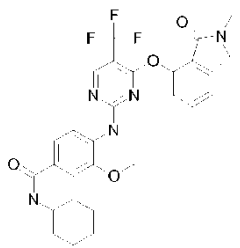
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
160		1,79	603	1
161		1,84	599	1
162		1,82	587	1
163		1,84	599	1
164		1,91	601	1

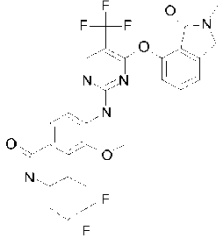
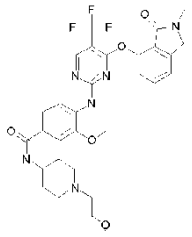
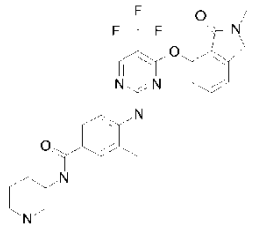
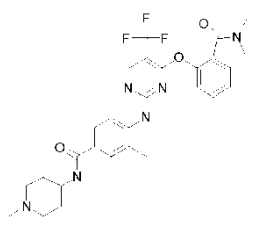
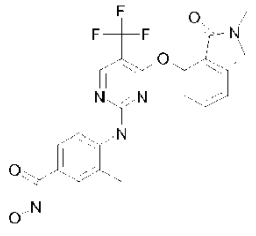
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 Cl ₅₀ [nM]
165		2,07	615	2
166		1,81	587	1
167		1,74	573	2
168		1,77	585	1
169		1,70	581	1

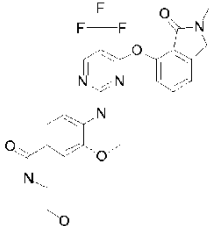
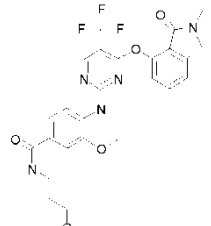
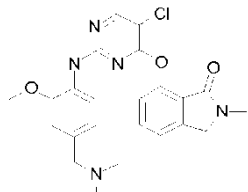
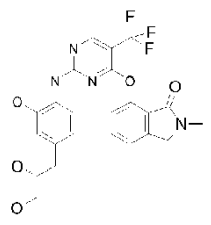
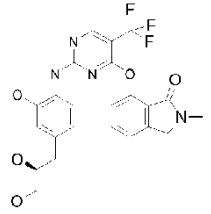
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
170		1,67	569	1
171		1,81	592	4
172		1,77	609	1
173		1,74	597	1
174		1,76	601	9

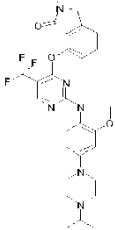
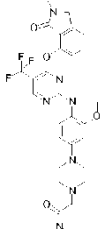
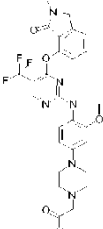
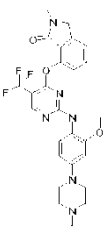
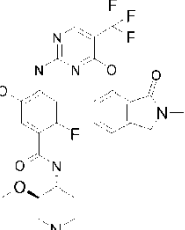
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
175		1,87	619	10
176		1,74	601	102
177		1,82	619	92
178		2,08	615	400
179		2,16	633	400

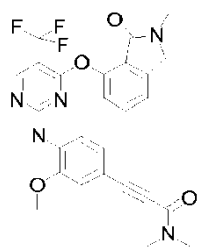
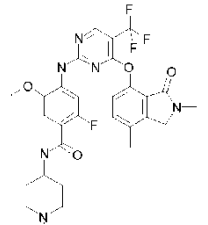
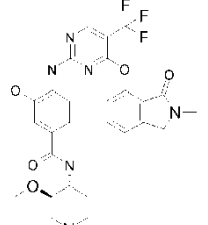
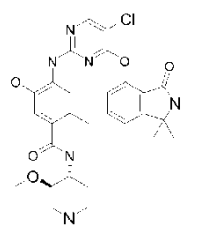
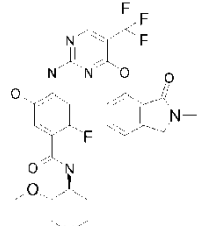
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
180		1,64	601	1
181		1,40	504	1
182		1,67	583	3
183		1,68	516	2
184		1,62	585	1

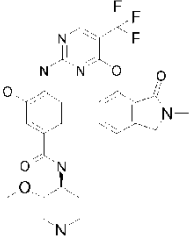
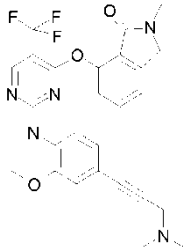
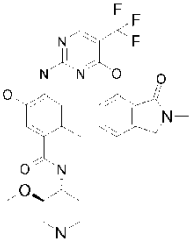
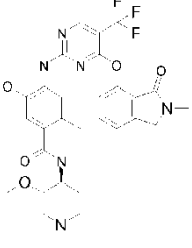
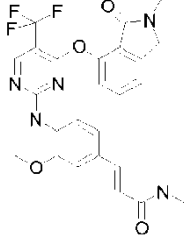
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
185		1,94	576	6
186		1,75	599	1
187		1,64	472	2
188		1,03	475	2
189		2,04	556	11

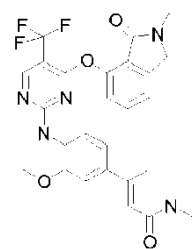
N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
190		1,96	592	8
191		1,77	615	1
192		1,80	555	1
193		1,72	555	1
194		585	1,82	3

N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
195		1,70	532	1
196		1,75	546	3
197		1,81	454	2
198		1,54	491	1
199		1,55	491	1

N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
200		2,02	357	1
201		1,77	600	1
202		1,82	616	2
203		1,76	571	2
204		1,95	619	2

N°	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
205		1,91	526	4
206		1,88	603	2
207		1,70	601	1
208		1,75	609	1
209		1,76	619	1

Nº	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
210		1,68	601	1
211		1,98	512	1
212		1,72	615	1
213		1,74	615	1
214		1,82	528	4

Nº	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
215		1,86	542	3

Los siguientes Ejemplos describen la actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la invención sin restringir la invención a estos Ejemplos.

Ensayo de la enzima PTK2

5 Este ensayo utiliza la enzima PTK2 activa (Invitrogen Código PV3832) y poli-Glu-Tyr (4:1, Sigma P-0275) como sustrato de quinasa. La actividad de quinasa se detecta por medio de la fosforilación del sustrato en un ensayo DELFIA™. El sustrato fosforilado se detecta con el anticuerpo de fosfotirosina marcado con europio PY20 (Perkin Elmer, N°: AD0038).

10 Con el fin de determinar las curvas de concentración-actividad con inhibidores de PTK2, los compuestos se diluyen en serie en DMSO al 10%/H₂O y se dispensan 10 µL de cada una de las diluciones por pocillo en una placa de microtitulación de 96 pocillos (placa base en forma de U transparente, Greiner N° 650101) (los inhibidores se someten a ensayo por duplicado) y se mezclan con 10 µL/pocillo de PTK2 quinasa (0,01 µg/pocillo). PTK2 quinasa se diluye por consiguiente de antemano de acuerdo con el tampón de dilución de quinasa (TRIS/HCl 20 mM pH 7,5, EDTA 0,1 mM, EGTA 0,1 mM, ortovanadato de sodio 0,286 mM, glicerol al 10% con la adición de BSA recién preparada (fracción V 1 mg/mL) y DTT (1 mM)). El compuesto de ensayo y la PTK2 quinasa se preincuban durante 1 h a RT y se agitan a 500 rpm. A continuación, se añaden 20 µL de mezcla ATP (TRIS/HCl 30 mM pH 7,5, Brij al 0,02%, ortovanadato de sodio 0,2 mM, acetato de magnesio 10 mM, EGTA 0,1 mM, 1x Cóctel de Inhibidores de Fosfatasa 1 (Sigma, n°: P2850), ATP 50 µM (Sigma, N°: A3377; solución patrón 15 mM)). La reacción se inicia mediante la adición de 10 µL/pocillo de sustrato poli (Glu,Tyr) (25 µg/pocillo de poli (Glu,Tyr), 0,05 µg/pocillo de poli (Glu,Tyr) biotinilado disuelto en TRIS/HCl 250 mM pH 7,5, DTT 9 mM) - la concentración final de DMSO es del 2%. Después de 1 h de reacción de quinasa (las placas se agitan a 500 rpm), la reacción se detiene mediante la adición de 12 µL/pocillo de EDTA 100 mM, pH 8. Y se agita durante otros 5 min a temperatura ambiente (500 U/min).

25 55 µL de la mezcla de reacción se transfieren a una placa de estreptavidina (Strepta Well High Bind (transparente, 96 pocillos) fabricada por Roche, N°: 11989685001) y se incuban durante 1 h a RT (agitación a 500 rpm). Luego, la placa de microtitulación se lava tres veces con 200 µL/pocillo de D-PBS (Invitrogen, N°:14190). 100 µL de anticuerpo anti-fosfotirosina PY20 DELFIA Eu-N1 diluido 1: 2000 se añade luego (Perkin Elmer, N°: AD0038, 1: 2000 diluido en tampón de ensayo DELFIA (Perkin Elmer, N°: 1244-111)) y se incuba durante 1 h a RT (agitación a 500 rpm). A continuación, la placa se lava tres veces con 200 µL/pocillo de tampón de lavado DELFIA (Perkin Elmer, N°: 1244-114), se añaden 200 µL/pocillo de solución de refuerzo (Perkin Elmer, N°: 1244-105) y el conjunto es incubado durante 10 min a RT (agitación a 300 rpm).

30 La fluorescencia de europio retardada en el tiempo se mide luego en un lector de placas de microtitulación (Victor, Perkin Elmer). El control positivo consiste en pocillos que contienen disolvente (DMSO al 2% en el tampón de ensayo) y muestran una actividad de quinasa no inhibida. Los pocillos que contienen tampón de ensayo en lugar de enzima actúan como un control de la actividad de la quinasa de fondo.

35 Los valores de CI₅₀ se determinan a partir de los análisis de concentración-actividad por cálculo iterativo utilizando un algoritmo de análisis de curva sigmoidal (FIFTY, basado en GraphPAD Prism Versión 3.03) con un coeficiente de Hill variable.

Ensayo de agar suave

40 Este ensayo celular se utiliza para determinar la influencia de los inhibidores de PTK2 en el crecimiento de células de carcinoma de próstata PC-3 en agar blando ('crecimiento independiente del anclaje'). Después de un tiempo de incubación de dos semanas, la vitalidad celular se demuestra mediante tinción con azul de Alamar (resazurina).

45 Las células PC-3 (ATCC CRL-1435) se cultivan en matraces de cultivo celular (175 cm²) con medio F12 de Kaighn (Gibco, N°: 21127) que ha sido complementado con suero de ternero fetal al 10% (Invitrogen, N°: 16000-044). Los cultivos se incuban en la incubadora a 37°C y 5% de CO₂ y se ejecutan dos veces por semana. El ensayo I se lleva a cabo en placas de microtitulación (Greiner, N°: 655 185) y consiste en una capa inferior compuesta de 90 µL de medio con agarosa al 1.2% (Invitrogen, 40 mL de gel de agarosa al 4% 1x líquido, N°: 18300-012), seguido de una

- capa de células en 60 μL de medio y agarosa al 0,3% y finalmente una capa superior que comprende 30 μL de medio que contiene los compuestos de ensayo (sin la adición de agarosa). Para preparar la capa inferior, agarosa al 4% se decuecen con 10x D-PBS (Gibco, N°: 14200) y H_2O y, por lo tanto, se prediluyen en agarosa al 3% en 1 x D-PBS. Este último se ajusta con medio de cultivo (F12 de Kaighn/FCS al 10%) y FCS hasta una dilución final de agarosa al 1,2% en medio F12 de Kaighn con FCS al 10%. Cada uno de los pocillos de una placa de microtitulación se suministra con 90 μL de la suspensión para la capa inferior y se enfría a RT durante 1 h. Para la capa de células, las células PC-3 se separan utilizando tripsina (Gibco, 0,05%; N°: 25300), se cuentan y se siembran en 60 μL de F12 de Kaighn (FCS al 10%) con la adición de agarosa al 0,3% (37°C). Después de enfriar a RT durante 1 h, los compuestos de ensayo (30 μL de diluciones en serie) se añaden para mediciones cuádruples. La concentración de los compuestos de ensayo generalmente cubre un intervalo de ensayo de entre 10 μM y 0,3 nM. Los compuestos (solución madre: 10 mM en 100% de DMSO) se prediluyeron en medio F12 de Kaighn + 6% de DMSO, para obtener una concentración final de 1% de DMSO. Las células se incuban a 37°C y 5% de CO_2 en una atmósfera saturada de vapor durante 14 días. La actividad metabólica de las células vivas se demuestra luego con el colorante Alamar azul (AbD Serotec, N°: BUFO 12B). Para hacer esto, se añaden 18 μL /pocillo de una suspensión de Alamar azul y el conjunto se incuba durante aprox. 8 h en la incubadora a 37°C. El control positivo consiste en pocillos vacíos que se llenan con una mezcla de 18 μL de Alamar azul reducido en autoclave y 180 μL de medio F12 de Kaighn (FCS al 10%). La intensidad de fluorescencia se determina por medio de un espectrómetro de fluorescencia (SpectraMAX GeminiXS, Molecular Devices). La longitud de onda de excitación es de 530 nm, la longitud de onda de emisión es de 590 nm.
- Los valores de CE_{50} se determinan a partir de análisis de concentraciones-actividad mediante el cálculo iterativo utilizando un algoritmo de análisis de curvas sigmoidales (FIFTY, basado en GraphPAD Prism Version 3.03) con un coeficiente de Hill variable.

Ensayo de Fosfo-PTK2 (pY397)

- Este ensayo celular se utiliza para determinar la influencia de inhibidores de PTK2 en el estado de la fosforilación de PTK2 en tirosina 397 (pY397).
- Células PC-3 (carcinoma de próstata, ATCC CRL-1435) se cultivan en matraces de cultivo celular (175 cm^2) con medio F12 de Kaighn (Gibco, N°: 21127) con la adición de suero de ternero fetal al 10% (Invitrogen, N°: 16000-044). Los cultivos se incuban en la incubadora a 37°C y 5% de CO_2 y se ejecutan dos veces por semana.
- Para el ensayo, 2×10^4 de células por pocillo/90 μL de medio se siembran en placas de microtitulación de 96 pocillos (Costar, N°: 3598) y se incuban durante la noche en la incubadora a 37°C y 5% de CO_2 . Los compuestos de ensayo (10 μL de dilución en serie) se añaden al día siguiente. La concentración de los compuestos de ensayo cubre usualmente un intervalo de 50 μM y 0.8 nM. Los compuestos de ensayo (solución madre: 10 mM en 100% de DMSO) se diluyen en medio/medio 10% de DMSO de manera que la concentración final es 1% de DMSO. Las células se incuban luego en la incubadora a 37°C y 5% de CO_2 durante 2 h. A continuación, se elimina el sobrenadante del cultivo y las células se fijan con 150 μL de formaldehído al 4% en D-PBS durante 20 min a RT. El césped celular se lava cinco veces con 200 μL de Triton X-100 al 0,1% en D-PBS durante 5 min en cada caso y luego se incuba durante 90 min con tampón de bloqueo (5% de leche desnatada en polvo (Maresi Fixmilch) en TBST (Tris/HCl 25 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,05%). El tampón de bloqueo se reemplaza por 50 μL del primer anticuerpo monoclonal de conejo anti-fosfo PTK2 [pY397] (Invitrogen/Biosource, N°: 44-625G), que se diluye en la relación 1:200 en tampón de bloqueo. Para fines de control, alternativamente se utiliza un anticuerpo PTK2 [total] (clon monoclonal 4.47 de ratón, Upstate, N°: 05-537), diluido en la relación 1:400 en tampón de bloqueo. Esta incubación se lleva a cabo a 4°C durante la noche. A continuación, el césped celular se lava cinco veces con 100 μL de Tween al 0.1% en D-PBS durante 5 min en cada caso y se añaden 50 μL /pocillo de un segundo anticuerpo. Con el fin de detectar el anticuerpo fosfo-PTK2 [pY397] unido se utiliza un anticuerpo anti-conejo de cabra que se acopla con peroxidasa de rábano picante (Dako, N°: P0448; dilución 1:500 en tampón de bloqueo). Con el fin de detectar anticuerpos PTK2 [totales] unidos, se utiliza un anticuerpo anti-ratón de conejo, que también se acopla con peroxidasa de rábano picante (Dako, N°: PO161; dilución 1:1000 en tampón de bloqueo). Esta incubación se lleva a cabo durante 1 h a RT con agitación suave. El césped celular se lava de nuevo cinco veces con 100 μL de Tween al 0,1% en D-PBS durante 5 min en cada caso. La tinción con peroxidasa se lleva a cabo mediante la adición de 100 μL de solución de tinción (mezcla 1:1 de sustrato de peroxidasa de TMB (KPL, N°: 50-76-02) y solución de peroxidasa B (H_2O_2) (KPL, N°: 50-65-02). El desarrollo de la mancha tiene lugar durante 10 - 30 min en la oscuridad. La reacción se detiene mediante la adición de 100 μL /pocillo de una solución de ácido fosfórico 1M. La absorción se determina fotométricamente a 450 nm con un dispositivo de medición de la absorción (VICTOR³ PerkinElmer). La inhibición de la tinción inmunitaria anti-fosfo PTK2 [pY397] se utiliza para determinar los valores de CE_{50} . La tinción con anticuerpos anti-PTK2 [total] es para fines de control y debe permanecer constante bajo la influencia del inhibidor. Los valores de CE_{50} se determinan a partir de los análisis de concentración-actividad por cálculo iterativo con la ayuda de un algoritmo de análisis de curva sigmoidal (FIFTY, basado en GraphPAD Prism Version 3.03) con un coeficiente de Hill variable.
- Las sustancias de la presente invención son inhibidores de la PTK2-quinasa. A la vista de sus propiedades biológicas, los nuevos compuestos de las fórmulas generales (1a)-(1d) y sus sales fisiológicamente aceptables son adecuados para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una proliferación excesiva o anormal.

Tales enfermedades incluyen, por ejemplo: infecciones virales (p. ej., VIH y sarcoma de Kaposi); enfermedades inflamatorias y autoinmunes (p. ej., colitis, artritis, enfermedad de Alzheimer, glomerulonefritis y cicatrización); infecciones bacterianas, fúngicas y/o parasitarias; leucemias, linfomas y tumores sólidos (p. ej., carcinomas y sarcomas), enfermedades de la piel (p. ej., psoriasis); enfermedades basadas en hiperplasia que se caracterizan por un aumento en el número de células (p. ej., fibroblastos, hepatocitos, células de los huesos y de la médula ósea, cartílago o células de músculo liso o células epiteliales (p. ej., hiperplasia endometrial)); enfermedades de los huesos y enfermedades cardiovasculares (p. ej., reestenosis e hipertrofia).

Por ejemplo, los siguientes cánceres pueden tratarse con compuestos de acuerdo con la invención, sin limitarse a ellos:

10 tumores cerebrales tales como, por ejemplo, neurinoma acústico, astrocitomas tales como astrocitomas fibrilares, protoplásmicos, gemistocitarios, anaplásicos, pilocíticos, glioblastoma, gliosarcoma, xantastrocitoma pleomórfico, astrocitoma subependimario de células gigantes de células grandes y astrocitoma desmoplásico infantil; linfomas del cerebro, metástasis cerebrales, tumor hipofisario tal como prolactinoma, incidentaloma hipofisario, HGH (hormona del crecimiento humano) que produce adenoma y adenoma corticotrófico, craneofaringiomas, meduloblastoma, meningeoma y oligodendroglioma; tumores nerviosos tales como, por ejemplo, tumores del sistema nervioso vegetativo tales como neuroblastoma, ganglioneuroma, paraganglioma (feocromocitoma, cromafinoma) y tumor del glomus-caroticum, tumores en el sistema nervioso periférico tales como neuroma de amputación, neurofibroma, neurinoma (neurilemoma, Schwannoma) y Schwannoma maligno, así como tumores del sistema nervioso central tales como tumores cerebrales y de médula ósea; cáncer intestinal tal como, por ejemplo, carcinoma del recto, colon, ano y duodeno; tumores de párpados (basaloma o adenocarcinoma del aparato de párpados); retinoblastoma; carcinoma de páncreas; carcinoma de la vejiga; tumores pulmonares (carcinoma bronquial - cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) tal como, por ejemplo, carcinomas epiteliales de placa de células fusiformes, adenocarcinomas (acinares, parietales, bronquiolo-alveolares) y carcinoma bronquial de células grandes (carcinoma de células gigantes, carcinoma de células claras)); cáncer de mama como carcinoma ductal, lobular, mucinoso o tubular, carcinoma de Paget; linfomas no Hodgkin (NHL B-linfático o T-linfático) tales como, por ejemplo, leucemia de células pilosas, linfoma de Burkitt o mucosis fungoides; enfermedad de Hodgkin; cáncer uterino (carcinoma de corpus o carcinoma endometrial); síndrome de CUP (cáncer de primaria desconocida); cáncer de ovario (carcinoma ovárico - cistoma mucinoso o seroso, tumores endometriales, tumor de células claras, tumor de Brenner); cáncer de vesícula biliar; cáncer del conducto biliar tal como, por ejemplo, tumor de Klatskin; cáncer testicular (tumores de células germinales germinales o no germinales); cáncer de laringe tal como, por ejemplo, tumores supra-glotaes, glotaes y subglotaes de las cuerdas vocales; cáncer de huesos tal como, por ejemplo, osteocondroma, condroma, condroblastoma, fibroma condromixóide, condrosarcoma, osteoma, osteoma osteoide, osteoblastoma, osteosarcoma, fibroma óseo no osificante, osteofibroma, fibroma óseo desmoplásico, fibrosarcoma óseo, histiocitoma fibroso maligno, osteoclastoma o tumor de células gigantes, sarcoma de Ewing y plasmocitoma, tumores de cabeza y cuello (tumores HNO) tales como, por ejemplo, tumores de los labios, y cavidad oral (carcinoma de los labios, lengua, cavidad oral), carcinoma nasofaríngeo (tumores de la nariz, linfoepitelioma), carcinoma faríngeo, carcinomas orofaríngeos, carcinomas de las amígdalas (malignoma de las amígdalas) y (base de la) lengua, carcinoma hipofaríngeo, carcinoma laríngeo (cáncer de la laringe), tumores de los senos paranasales y la cavidad nasal, tumores de las glándulas salivales y los oídos; carcinoma de células hepáticas (carcinoma hepatocelular (HCC); leucemias tales como, por ejemplo, leucemias agudas tales como leucemia linfática/linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML); leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML); cáncer de estómago (adenocarcinoma papilar, tubular o mucinoso, carcinoma adenoescamoso, escamoso o indiferenciado; melanomas malignos tales como, por ejemplo, melanoma de diseminación superficial (SSM), nodular (NMM), lentigo-maligna (LMM), acral-lentiginous (ALM) o amelanótico (AMM); cáncer renal tal como, por ejemplo, carcinoma de células renales (hipernefoma o tumor de Grawitz); cáncer de esófago, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer de vagina o carcinoma vaginal, carcinomas tiroideos tales como, por ejemplo, carcinoma tiroideo papilar, folicular, medular o anaplásico; carcinoma del timo (timoma); cáncer de la uretra (carcinoma de la uretra, carcinoma urotelial) y cáncer de la vulva.

50 Los nuevos compuestos pueden utilizarse para la prevención, el tratamiento a corto o largo plazo de las enfermedades arriba mencionadas, opcionalmente también en combinación con radioterapia u otros compuestos del "estado de la técnica" tales como, p. ej., sustancias citostáticas o citotóxicas, inhibidores de la proliferación celular, sustancias antiangiogénicas, esteroides o anticuerpos.

55 Los compuestos de fórmulas generales (1a)-(1d) pueden utilizarse solos o en combinación con otras sustancias activas de acuerdo con la invención, opcionalmente también en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas.

60 Agentes quimioterapéuticos que se pueden administrar en combinación con los compuestos de acuerdo con la invención incluyen, sin limitarse a ellos, hormonas, análogos de hormonas y antihormonas (p. ej., tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximesterona, medroxiprogesterona, octreotida), inhibidores de aromatasa (p. ej., anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano), agonoisutas y antagonistas de LHRH (p. ej., acetato de goserelina, luprovida), inhibidores de factores de crecimiento

(factores de crecimiento tales como, por ejemplo, “factor de crecimiento derivado de plaquetas” y “factor de crecimiento de hepatocitos”, inhibidores son, por ejemplo, anticuerpos del “factor de crecimiento”, anticuerpos del “receptor del factor de crecimiento” e inhibidores de tirosina quinasa tales como, por ejemplo, gefitinib, lapatinib y trastuzumab), inhibidores de la transducción de señales (p. ej., imatinib y sorafenib), antimetabolitos (p. ej., antifolatos tales como metotrexato, premetrexed y raltitrexed, análogos de pirimidina tales como 5-fluorouracilo, capecitabina y gemcitabina, análogos de purina y adenosina tales como mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina, fludarabina), antibióticos antitumorales (p. ej., antraciclinas tales como doxorubicina, daunorubicina e idarubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomomicina, plicamicina, estreptozocina); derivados del platino (p. ej., cisplatino, oxaliplatino, carboplatino); agentes de alquilación (p. ej., estramustina, mecloretamina, melfalan, clorambucilo, busulfan, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas tales como, por ejemplo, carmustina y lomustina, tiotepa); agentes antimitóticos (p. ej., alcaloides de Vinca tales como, por ejemplo, vinblastina, vindesina, vinorelbina y vincristina; y taxanos tales como paclitaxel, docetaxel); inhibidores de topoisomerasa (p. ej., epipodofilotoxinas tales como, por ejemplo, etopósido y etopofos, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, mitoxantrón) y diversos agentes quimioterapéuticos tales como amifostina, anagrelid, clodronat, filgrastina, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazona, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfimer.

Preparaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones - particularmente soluciones para inyección (s.c., i.v., i.m.) e infusión - elixires, emulsiones o polvos dispersables. El contenido del o de los compuestos farmacéuticamente activos debería estar en el intervalo de 0,1 a 90% en peso, preferiblemente de 0,5 a 50% en peso de la composición como un todo, es decir, en cantidades suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación que se especifica más adelante. Las dosis especificadas pueden, si es necesario, administrarse varias veces al día.

Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando la o las sustancias activas con excipientes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para retrasar la liberación, tales como carboximetil-celulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

Los comprimidos recubiertos se pueden preparar en consecuencia recubriendo núcleos producidos análogamente a los comprimidos con sustancias normalmente utilizadas para revestimientos de comprimidos, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr una liberación retardada o prevenir incompatibilidades, el núcleo también puede consistir en un cierto número de capas. De forma similar, el recubrimiento del comprimido puede consistir en un cierto número de capas para conseguir una liberación retardada, posiblemente utilizando los excipientes arriba mencionados para los comprimidos.

Jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o combinaciones de las mismas de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un edulcorante tal como sacarina, ciclamato o azúcar y un potenciador del sabor, p. ej., un aromatizante tal como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección e infusión se preparan de la manera habitual, p. ej., con la adición de agentes isotónicos, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos o estabilizadores tales como sales de metales alcalinos de ácido etilendiaminotetraacético, opcionalmente utilizando emulsionantes y/o dispersantes, mientras que si el agua se utiliza como diluyente, por ejemplo, los disolventes orgánicos se pueden utilizar opcionalmente como agentes de solvatación o disolventes, y se pueden transferir a viales de inyección o ampollas o frascos de infusión.

Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden prepararse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con soportes inertes tales como lactosa o sorbitol y empaquetándolos en cápsulas de gelatina.

Se pueden preparar supositorios adecuados, por ejemplo, mezclando con soportes proporcionados para este fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

Excipientes que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como parafinas (p. ej., fracciones del petróleo), aceites vegetales (p. ej., aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o poli-funcionales (p. ej., etanol o glicerol), soportes tales como, por ejemplo, polvos minerales naturales (p. ej., caolines, arcillas, talco, greda), polvos minerales sintéticos (p. ej., ácido silícico altamente disperso y silicatos), azúcares (p. ej., azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (p. ej., lignina, licores de sulfito agotados, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

Las preparaciones se administran por los métodos habituales, preferiblemente por vía oral o transdérmica, lo más preferiblemente por vía oral. Para la administración oral, los comprimidos pueden contener, por supuesto, además de los soportes arriba mencionados, aditivos tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico junto con diversos aditivos tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Además, lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco se pueden utilizar al mismo tiempo para el proceso de formación de comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas pueden combinarse con diversos potenciadores del sabor o colorantes, además de los excipientes mencionados anteriormente.

Para uso parenteral, pueden utilizarse soluciones de las sustancias activas con soportes líquidos adecuados.

La dosificación para uso intravenoso es de 1 - 1000 mg por hora, preferiblemente entre 5 y 500 mg por hora.

Sin embargo, a veces puede ser necesario apartarse de las cantidades especificadas, dependiendo del peso corporal, de la vía de administración, de la respuesta individual al medicamento, de la naturaleza de su formulación y del tiempo o intervalo en que se administra el medicamento. Por lo tanto, en algunos casos puede ser suficiente utilizar menos de la dosis mínima arriba indicada, mientras que en otros casos puede ser necesario rebasar el límite superior. Al administrar grandes cantidades, puede ser recomendable dividir las en varias dosis más pequeñas repartidas a lo largo del día.

Los ejemplos de formulación que siguen ilustran la presente invención sin restringir su alcance:

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

20	A) <u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
	sustancia activa de acuerdo con la fórmula (1)	100 mg
	lactosa	140 mg
	almidón de maíz	240 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
	estearato de magnesio	5 mg

25		500 mg

La sustancia activa finamente molida, lactosa y algo del almidón de maíz se mezclan. La mezcla se tamiza, luego se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Los gránulos, el almidón de maíz restante y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan. La mezcla se comprime para producir comprimidos de forma y tamaño adecuados.

30	B) <u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
	sustancia activa de acuerdo con la fórmula (1)	80 mg
	lactosa	55 mg
	almidón de maíz	190 mg
	celulosa microcristalina	35 mg
35	polivinilpirrolidona	15 mg
	carboximetil-almidón de sodio	23 mg
	estearato de magnesio	2 mg

		400 mg

La sustancia activa finamente molida, algo del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan, la mezcla se tamiza y se elabora con el almidón de maíz restante y agua para formar un granulado que se seca y se tamiza. El carboximetil-almidón de sodio y el estearato de magnesio se añaden y se mezclan y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño adecuado.

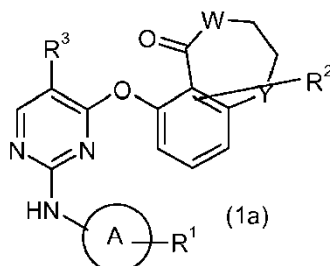
45	C) <u>Solución de ampolla</u>	
	sustancia activa de acuerdo con la fórmula (1)	50 mg
	cloruro sódico	50 mg
	agua para iny.	5 ml

ES 2 664 499 T3

La sustancia activa se disuelve en agua a su propio pH u opcionalmente a pH 5,5 a 6,5 y se añade cloruro de sodio para que sea isotónico. La solución obtenida se filtra de forma apirógena y el filtrado se transfiere en condiciones asépticas a ampollas que luego se esterilizan y sellan por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de sustancia activa.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (1a)



en donde

5 **A** designa un grupo, opcionalmente sustituido con uno o más **R¹** idénticos o diferentes, seleccionados de entre cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₅ y heteroarilo de 5-12 miembros;

R¹ y **R²**, cada uno independientemente del otro, designan hidrógeno o un grupo seleccionado de entre **R^a**, **R^b** y **R^a** sustituido con uno o más **R^c** y/o **R^b** idénticos o diferentes;

10 **R³** designa un grupo seleccionado de entre hidrógeno, halógeno, -OR^c, -OCF₃, -SR^c, -NR^cR^c, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y haloalquilo C₁₋₃;

W e **Y**, independientemente uno del otro, representan CH₂, O, N-R^e o N-OR^e;

cada uno de **R^a** se selecciona, independientemente uno del otro, de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₄₋₁₆-alquilo, arilo C₆₋₁₀, aril C₇₋₁₆-alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

15 cada uno de **R^b** es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre =O, -OR^c, haloalquilo C₁₋₃, -OCF₃, =S, -SR^c, =NR^c, =NOR^c, =NNR^cR^c, =NN(R^g)C(O)NR^cR^c, -NR^cR^c, -ONR^cR^c, -N(OR^c)R^c, -N(R^g)NR^cR^c, halógeno, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^c, -S(O)OR^c, -S(O)₂R^c, -S(O)₂OR^c, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)₂OR^c, -OS(O)NR^cR^c, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)SR^c, -C(O)NR^cR^c, -C(O)N(R^g)NR^cR^c, -C(O)N(R^g)OR^c, -C(NR^g)NR^cR^c, -C(NOH)R^c, -C(NOH)NR^cR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)OR^c, -OC(O)SR^c, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NR^g)NR^cR^c, -SC(O)R^c, -SC(O)OR^c, -SC(O)NR^cR^c, -SC(NR^g)NR^cR^c, -N(R^g)C(O)R^c, -N(C(O)R^c)₂, -N(OR^g)C(O)R^c, -N(R^g)C(NR^g)R^c, -N(R^g)N(R^g)C(O)R^c, -N(C(O)R^c)NR^cR^c, -N(R^g)C(S)R^c, -N(R^g)S(O)R^c, -N(R^g)S(O)₂R^c, -N(S(O)₂R^c)₂, -N(R^g)S(O)₂OR^c, -N(R^g)S(O)₂NR^cR^c, -N(R^g)[S(O)₂]₂R^c, -N(R^g)C(O)OR^c, -N(R^g)C(O)SR^c, -N(R^g)C(O)NR^cR^c, -N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c, -N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c, -N(R^g)C(S)NR^cR^c, -N(R^g)C(O)₂R^c, -N(R^g)[C(O)]₂R^c, -N(R^g)[C(O)]₂OR^c, -N(R^g)[C(O)]₂NR^cR^c, -N(R^g)[C(O)]₂OR^c, -N(R^g)[C(O)]₂NR^cR^c, -N(R^g)C(O)₂OR^c, -N(R^g)C(NR^g)OR^c, -N(R^g)C(NOH)R^c, -N(R^g)C(NR^g)SR^c y -N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c;

cada uno de **R^c**, independientemente uno del otro, designa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^d** y/o **R^e** idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₄₋₁₁-alquilo, arilo C₆₋₁₀, aril C₇₋₁₆-alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

30 cada uno de **R^d** es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre =O, -OR^e, haloalquilo C₁₋₃, -OCF₃, =S, -SR^e, =NR^e, =NOR^e, =NNR^eR^e, =NN(R^g)C(O)NR^eR^e, -NR^eR^e, -ONR^eR^e, -N(OR^e)R^e, -N(R^g)NR^eR^e, halógeno, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^e, -S(O)OR^e, -S(O)₂R^e, -S(O)₂OR^e, -S(O)NR^eR^e, -S(O)₂NR^eR^e, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)₂OR^e, -OS(O)NR^eR^e, -OS(O)₂NR^eR^e, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)SR^e, -C(O)NR^eR^e, -C(O)N(R^g)NR^eR^e, -C(O)N(R^g)OR^e, -C(NR^g)NR^eR^e, -C(NOH)R^e, -C(NOH)NR^eR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)SR^e, -OC(O)NR^eR^e, -OC(NR^g)NR^eR^e, -SC(O)R^e, -SC(O)OR^e, -SC(O)NR^eR^e, -SC(NR^g)NR^eR^e, -N(R^g)C(O)R^e, -N(C(O)R^e)₂, -N(OR^g)C(O)R^e, -N(R^g)C(NR^g)R^e, -N(R^g)N(R^g)C(O)R^e, -N(C(O)R^e)NR^eR^e, -N(R^g)C(S)R^e, -N(R^g)S(O)R^e, -N(R^g)S(O)OR^e, -N(R^g)S(O)₂R^e, -N(S(O)₂R^e)₂, -N(R^g)S(O)₂OR^e, -N(R^g)S(O)₂NR^eR^e, -N(R^g)[S(O)₂]₂R^e, -N(R^g)C(O)OR^e, -N(R^g)C(O)SR^e, -N(R^g)C(O)NR^eR^e, -N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e, -N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e, -N(R^g)C(S)NR^eR^e, -N(R^g)C(O)₂R^e, -N(R^g)[C(O)]₂R^e, -N(R^g)[C(O)]₂OR^e, -N(R^g)[C(O)]₂NR^eR^e, -N(R^g)[C(O)]₂OR^e, -N(R^g)[C(O)]₂NR^eR^e, -N(R^g)C(O)₂OR^e, -N(R^g)C(NR^g)OR^e, -N(R^g)C(NOH)R^e, -N(R^g)C(NR^g)ser y -N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e;

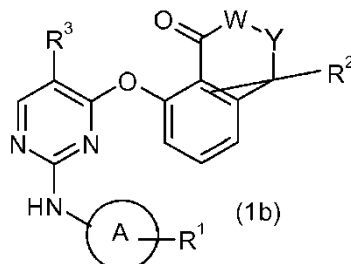
cada uno de **R^e**, independientemente uno del otro, designa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^f** y/o **R^g**, idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₄₋₁₁-alquilo, arilo C₆₋₁₀, aril C₇₋₁₆-alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

45 cada uno de **R^f** es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre halógeno y -CF₃; y

cada uno de R^9 , independientemente uno del otro, designa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{4-11} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

5 opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, o las sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de fórmula general (1b),



en donde

10 **A** designa un grupo, opcionalmente sustituido con uno o más R^1 idénticos o diferentes, seleccionados de entre cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-15} y heteroarilo de 5-12 miembros;

R^1 y R^2 , cada uno independientemente del otro, designan hidrógeno o un grupo seleccionado de entre R^a , R^b y R^c sustituido con uno o más R^c y/o R^b idénticos o diferentes;

R^3 designa un grupo seleccionado de entre hidrógeno, halógeno, $-OR^c$, $-OCF_3$, $-SR^c$, $-NR^cR^c$, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3} ;

15 **W** e **Y**, independientemente uno del otro, representan CH_2 , O, $N-R^e$ o $N-OR^e$;

cada uno de R^a se selecciona, independientemente uno del otro, de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

20 cada uno de R^b es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre $=O$, $-OR^c$, haloalquilo C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$;

30 cada uno de R^c , independientemente uno del otro, designa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^d y/o R^e idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-11} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

35 cada uno de R^d es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre $=O$, $-OR^e$, haloalquilo C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^g)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)R^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)R^e$, $-N(R^g)S(O)R^e$, $-N(R^g)S(O)OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$;

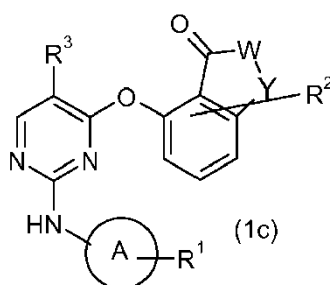
cada uno de R^e , independientemente uno del otro, designa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^f y/o R^g , idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{4-11} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

5 cada uno de R^f es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre halógeno y $-CF_3$; y

cada uno de R^g , independientemente uno del otro, designa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{4-11} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

10 opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, o las sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables de los mismos.

3. Un compuesto de fórmula general (1c),



en donde

15 **A** designa un grupo, opcionalmente sustituido con uno o más R^1 idénticos o diferentes, seleccionados de entre cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-15} y heteroarilo de 5-12 miembros;

R^1 y R^2 , cada uno independientemente del otro, designan hidrógeno o un grupo seleccionado de entre R^a , R^b y R^c sustituido con uno o más R^c y/o R^b idénticos o diferentes;

R^3 designa un grupo seleccionado de entre hidrógeno, halógeno, $-OR^c$, $-OCF_3$, $-SR^c$, $-NR^cR^c$, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y haloalquiloxi C_{1-3} ;

20 **W** e **Y**, independientemente uno del otro, representan CH_2 , O, $N-R^e$ o $N-OR^e$;

cada uno de R^a se selecciona, independientemente uno del otro, de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

25 cada uno de R^b es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre $=O$, $-OR^c$, haloalquiloxi C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^g]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c]_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-N(R^g)C(O)R^c]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$;

35 cada uno de R^c , independientemente uno del otro, designa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^d y/o R^e idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-11} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

40 cada uno de R^d es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre $=O$, $-OR^e$, haloalquiloxi C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^g)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)R^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^g]NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)R^e$, $-N(R^g)S(O)R^e$, $-N(R^g)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e]_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-N(R^g)C(O)R^e]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$;

$N(R^g)S(O)OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$;

- 5 cada uno de R^e , independientemente uno del otro, designa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^f y/o R^g , idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{4-11} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

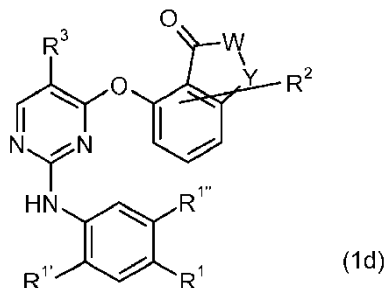
cada uno de R^f es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre halógeno y $-CF_3$; y

- 10 cada uno de R^g , independientemente uno del otro, designa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{4-11} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, o las sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables de los mismos.

- 15 4. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde **A** es fenilo.

5. Un compuesto de fórmula general (1d) de acuerdo con la reivindicación 3,



en donde

W e **Y**, cada uno independientemente del otro, representan CH_2 , O, $N-R^e$ o $N-OR^e$, y

- 20 R^1 designa hidrógeno o un grupo seleccionado entre R^a , R^b y R^a está sustituido con uno o más R^c y/o R^b idénticos o diferentes,

cada uno de R^a se selecciona, independientemente uno del otro, de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-16} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

- 25 cada uno de R^b es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre $=O$, $-OR^c$, haloalquilo C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,

- 35 cada uno de R^c , independientemente uno del otro, designa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^d y/o R^e idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-11} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

- 40 cada uno de R^d es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre $=O$, $-OR^e$, haloalquilo C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$,

5 -OC(O)NR^eR^e, -OC(NR^g)NR^eR^e, -SC(O)R^e, -SC(O)OR^e, -SC(O)NR^eR^e, -SC(NR^g)NR^eR^e, -N(R^g)C(O)R^e, -N[C(O)R^e]₂, -N(OR^g)C(O)R^e, -N(R^g)C(NR^g)R^e, -N(R^g)N(R^g)C(O)R^e, -N[C(O)R^e]NR^eR^e, -N(R^g)C(S)R^e, -N(R^g)S(O)R^e, -N(R^g)S(O)OR^e, -N(R^g)S(O)₂R^e, -N[S(O)₂R^e]₂, -N(R^g)S(O)₂OR^e, -N(R^g)S(O)₂NR^eR^e, -N(R^g)[S(O)₂]₂R^e, -N(R^g)C(O)OR^e, -N(R^g)C(O)SR^e, -N(R^g)C(O)NR^eR^e, -N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e, -N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e, -N(R^g)C(S)NR^eR^e, -[N(R^g)C(O)]₂R^e, -N(R^g)[C(O)]₂R^e, -N{[C(O)]₂R^e}₂, N(R^g)[C(O)]₂OR^e, -N(R^g)[C(O)]₂NR^eR^e, -N{[C(O)]₂OR^e}₂, -N{[C(O)]₂NR^eR^e}₂, -[N(R^g)C(O)]₂OR^e, -N(R^g)C(NR^g)OR^e, -N(R^g)C(NOH)R^e, -N(R^g)C(NR^g)SR^e y -N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e,

10 cada uno de R^e, independientemente uno del otro, designa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^f y/o R^g, idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₄₋₁₁-alquilo, arilo C₆₋₁₀, aril C₇₋₁₆-alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada uno de R^f es un grupo adecuado y se selecciona independientemente de entre halógeno y -CF₃; y

cada uno de R^g, independientemente uno del otro, significa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, y

R^{1'} y R^{1''}, cada uno independientemente entre sí, designa un grupo seleccionado entre hidrógeno, halógeno y -OR^c, y

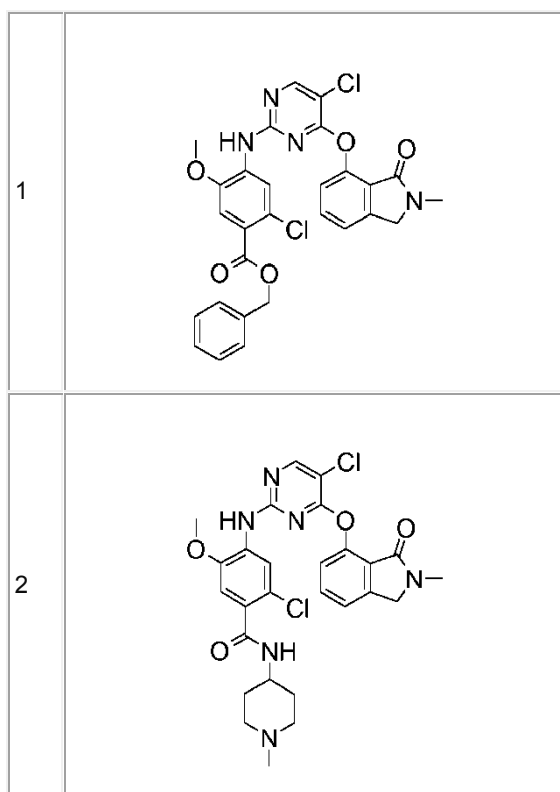
15 R² designa hidrógeno o un grupo seleccionado de entre R^a, R^b y R^a sustituidos con uno o más R^c y/o R^b idénticos o diferentes, y

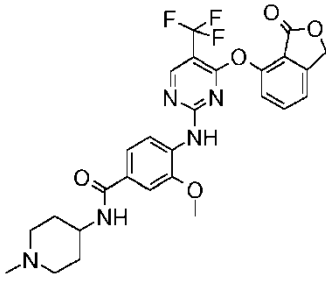
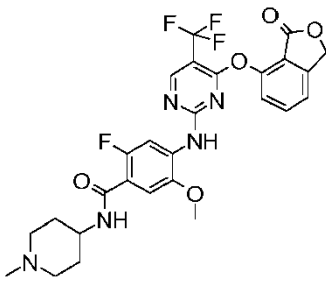
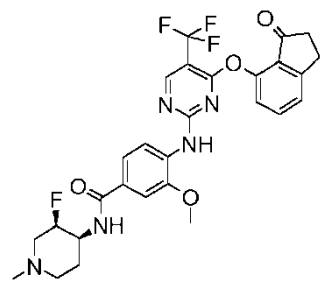
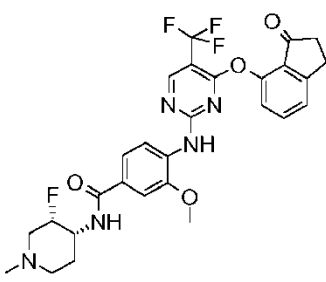
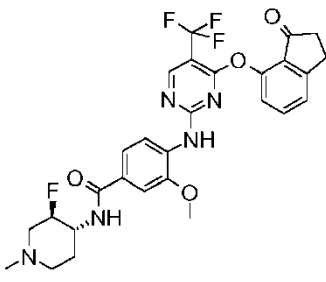
R³ designa un grupo seleccionado de entre hidrógeno, halógeno -OR^c, -OCF₃, -SR^c, -NR^cR^c, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y haloalquiloxi C₁₋₃;

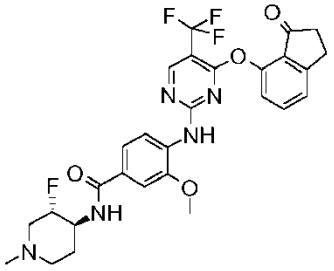
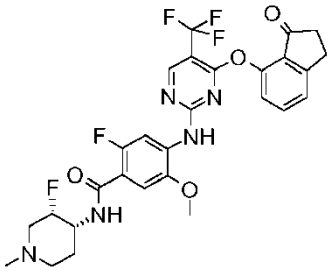
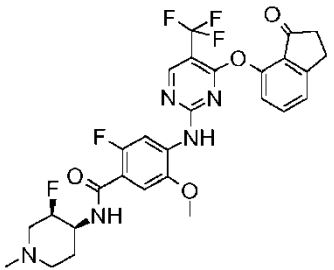
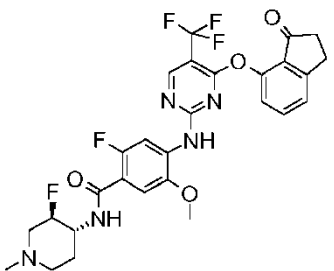
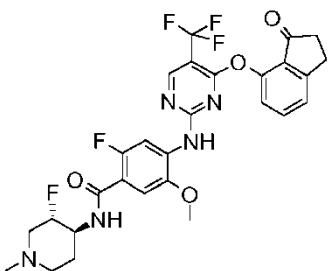
opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, o las sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables de los mismos.

20 6. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R³ es Cl o CF₃.

7. Un compuesto seleccionado de entre

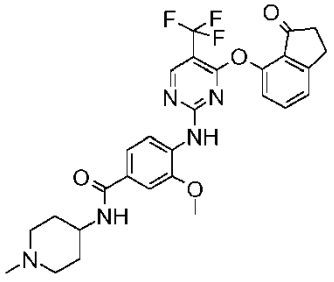
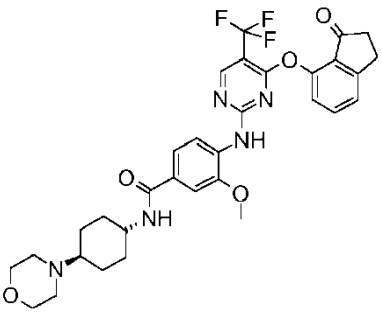
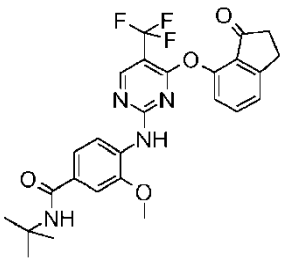
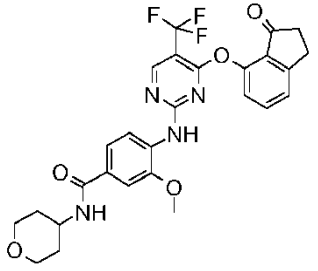


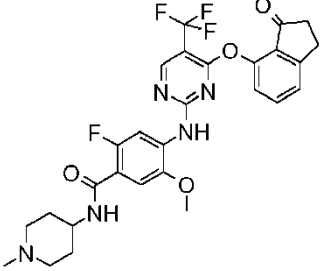
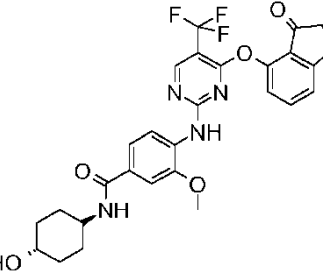
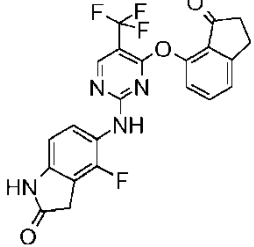
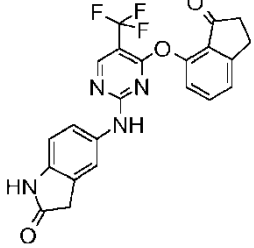
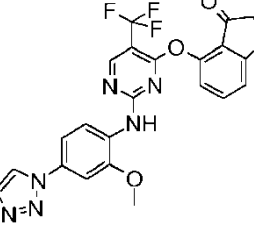
3	
4	
5	
6	
7	

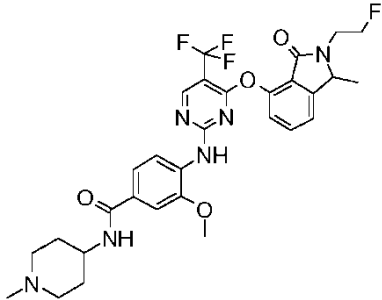
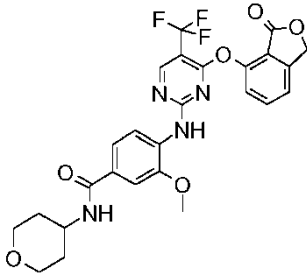
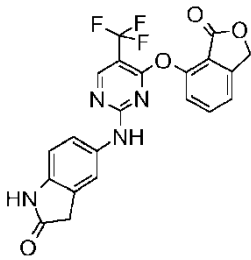
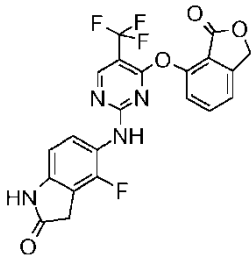
8	
9	
10	
11	
12	

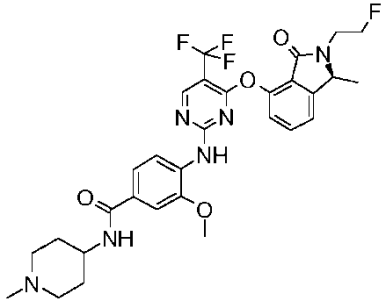
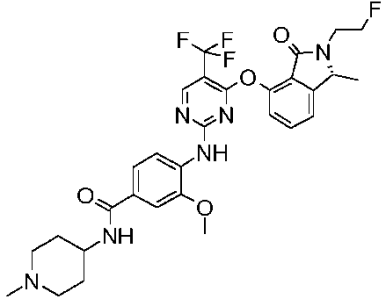
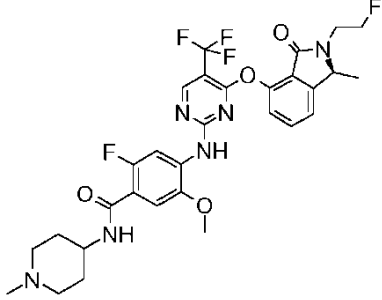
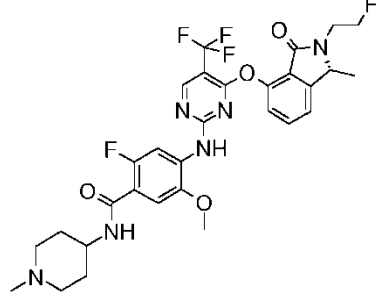
13	
14	
15	
16	

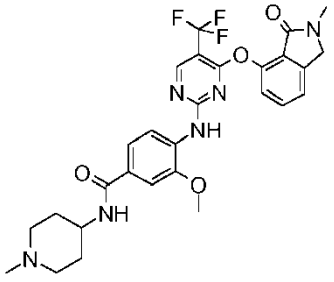
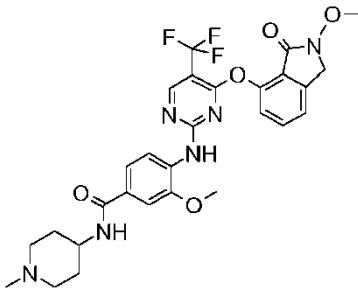
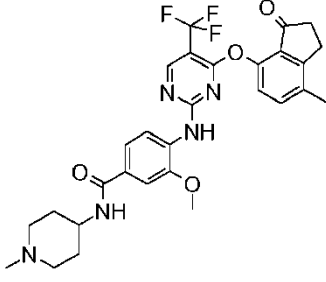
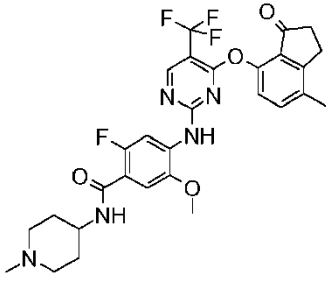
17	
18	
19	
20	

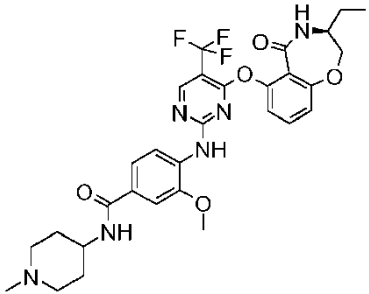
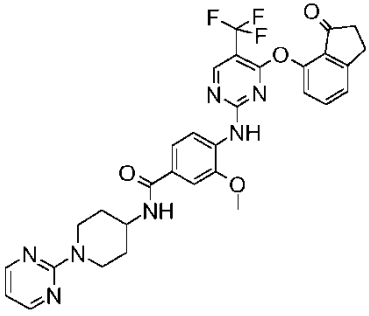
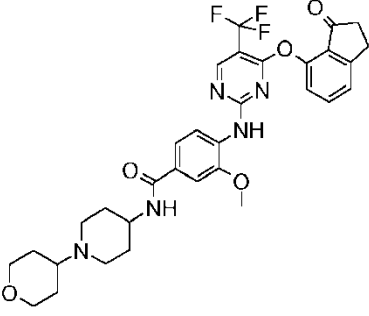
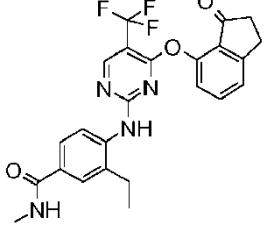
21	
22	
23	
24	

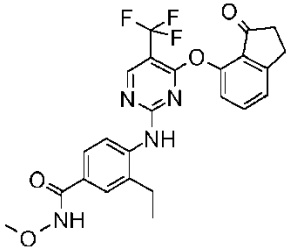
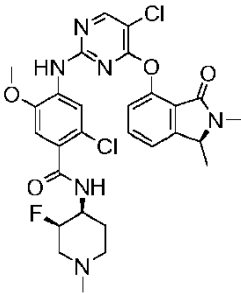
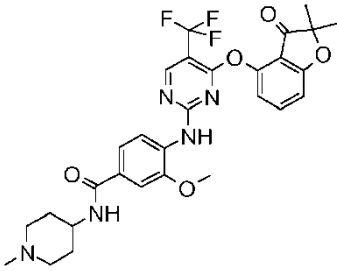
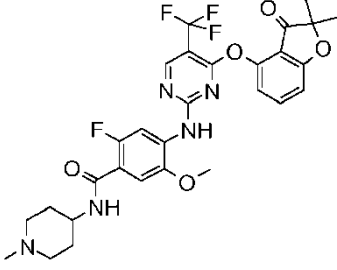
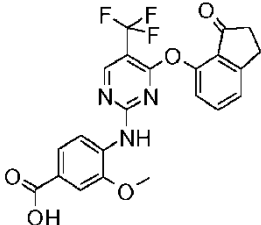
25	 <chem>COC1=CC=C(NC(=O)N2CCNCC2)C=C1c1ncnc1C(F)(F)FOC3=CC=C4C(=O)CC34</chem>
26	 <chem>COC1=CC=C(NC(=O)N2CC(O)CC2)C=C1c1ncnc1C(F)(F)FOC3=CC=C4C(=O)CC34</chem>
27	 <chem>COC1=CC=C(NC(=O)N2C=CC=C2C(=O)N)C=C1c1ncnc1C(F)(F)FOC3=CC=C4C(=O)CC34</chem>
28	 <chem>COC1=CC=C(NC(=O)N2CC(=O)CC2)C=C1c1ncnc1C(F)(F)FOC3=CC=C4C(=O)CC34</chem>
29	 <chem>COC1=CC=C(NC(=O)N2C=NN=C2)C=C1c1ncnc1C(F)(F)FOC3=CC=C4C(=O)CC34</chem>

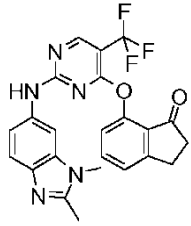
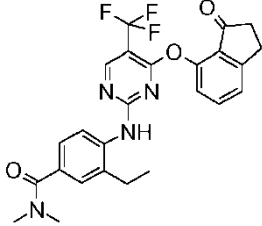
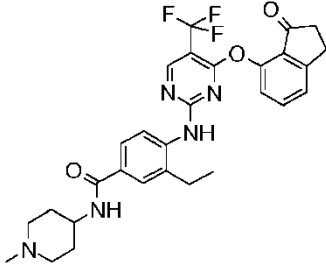
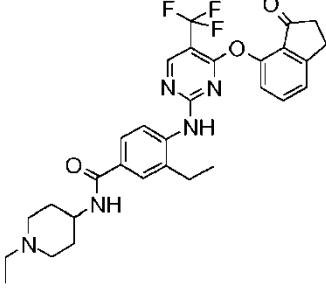
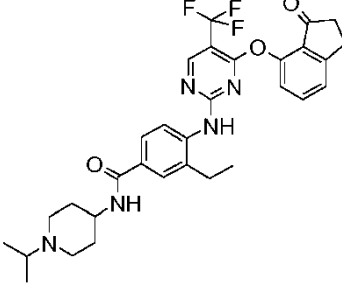
30	
31	
32	
33	

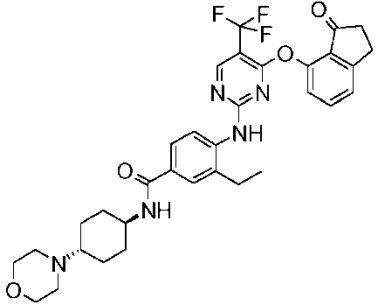
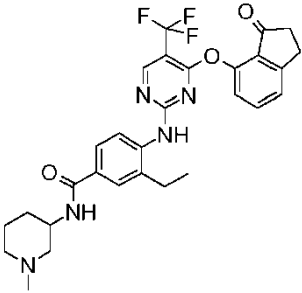
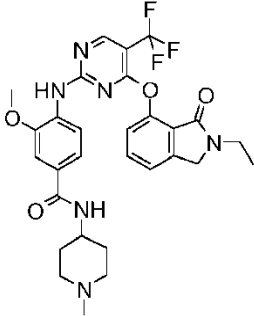
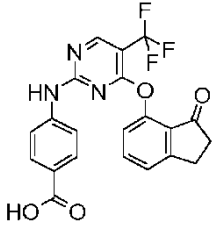
34	
35	
36	
37	

38	
39	
40	
41	

42	
43	
44	
45	

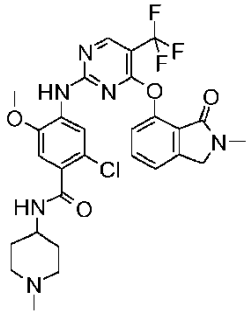
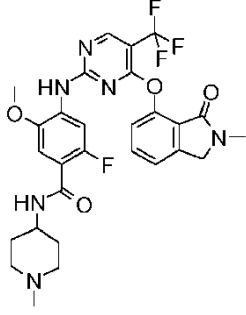
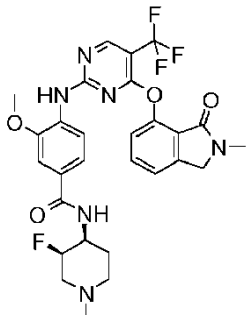
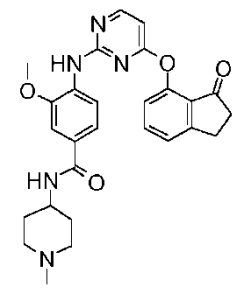
46	 <chem>CCc1ccc(NC(=O)OC)cc1Nc2cc(C(F)(F)F)nc2Oc3c4ccccc3C4=O</chem>
47	 <chem>CN1CC(F)CC1C(=O)Nc2ccc(Cl)cc2Nc3cc(Cl)c(OC)cc3Nc4cc(Cl)nc4Oc5c6ccccc5C6=O</chem>
48	 <chem>C1CCNCC1C(=O)Nc2ccc(OC)cc2Nc3cc(C(F)(F)F)nc3Oc4c5ccccc4C5=O</chem>
49	 <chem>C1CCNCC1C(=O)Nc2cc(F)c(OC)cc2Nc3cc(C(F)(F)F)nc3Oc4c5ccccc4C5=O</chem>
50	 <chem>C1CCNCC1C(=O)Nc2ccc(OC)cc2Nc3cc(C(F)(F)F)nc3Oc4c5ccccc4C5=O</chem>

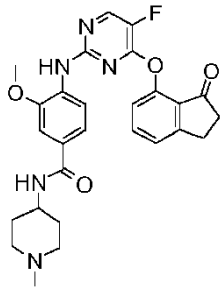
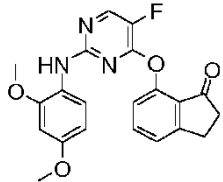
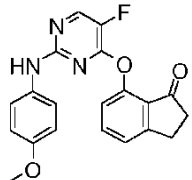
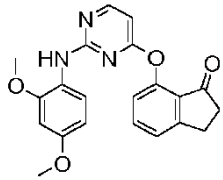
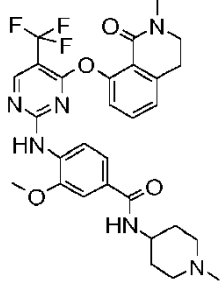
51	
52	
53	
54	
55	

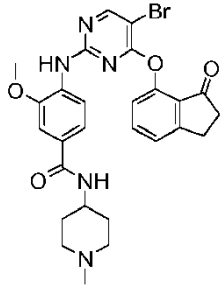
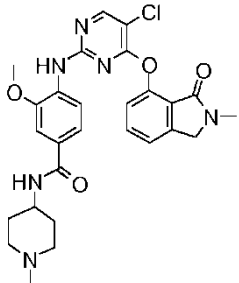
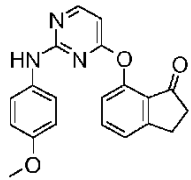
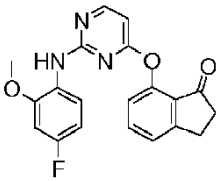
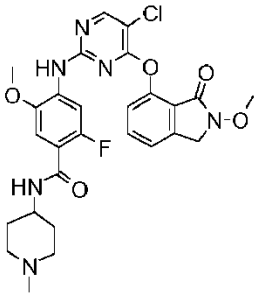
56	
57	
58	
59	

60	
61	
62	
63	

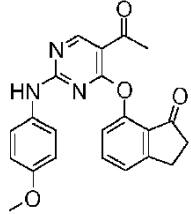
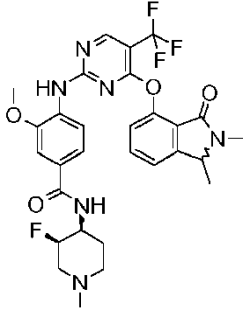
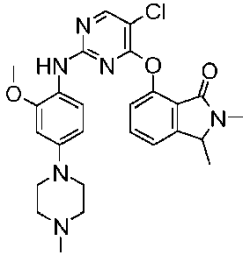
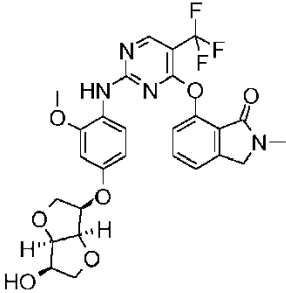
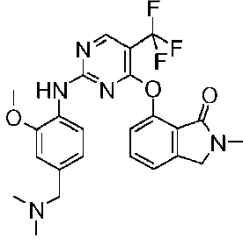
64	
65	
66	
67	

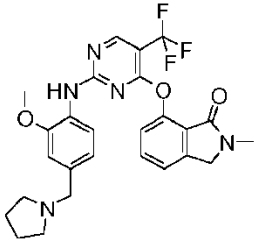
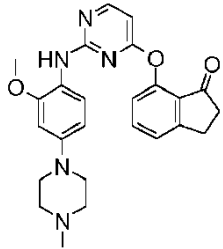
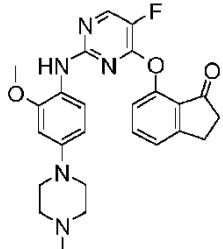
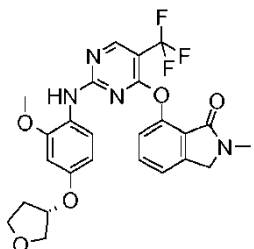
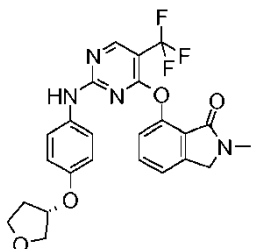
68	
69	
70	
71	

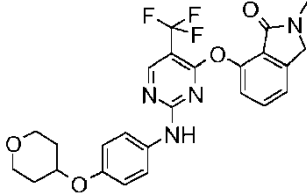
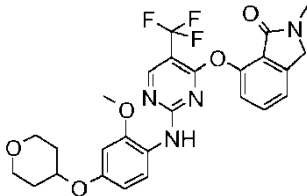
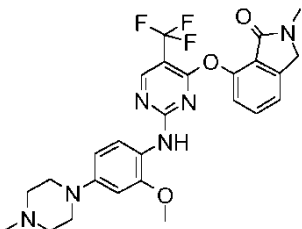
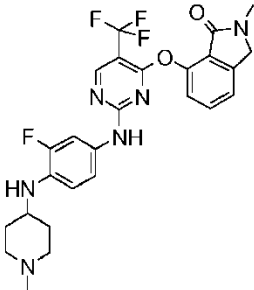
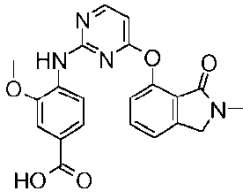
72	
73	
74	
75	
76	

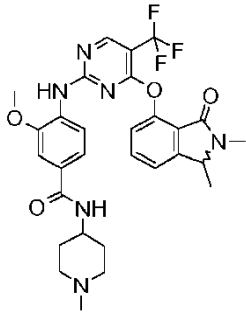
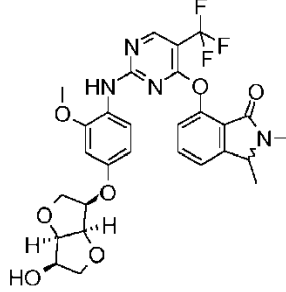
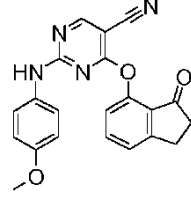
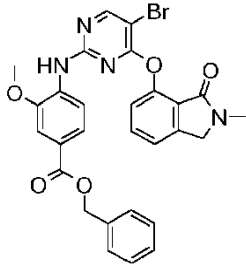
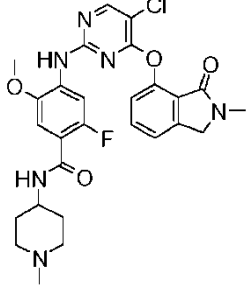
77	
78	
79	
80	
81	

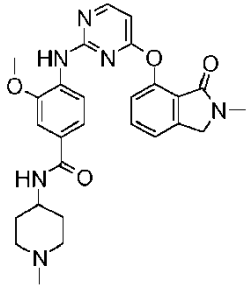
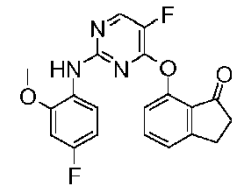
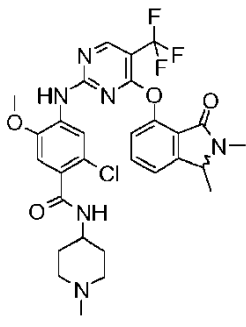
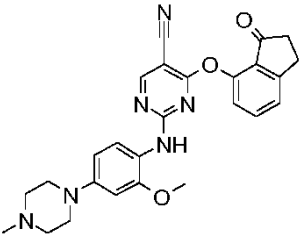
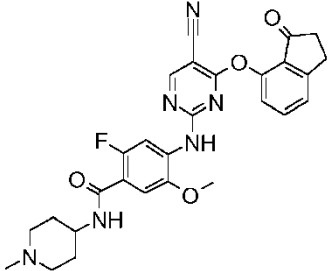
82	
83	
84	
85	
86	

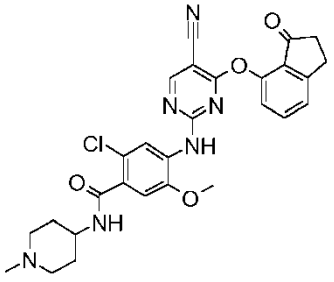
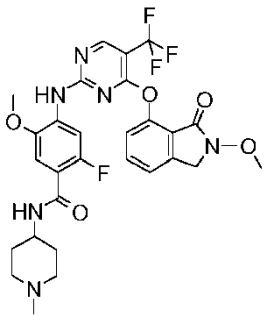
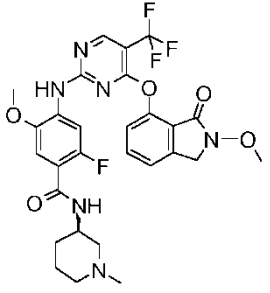
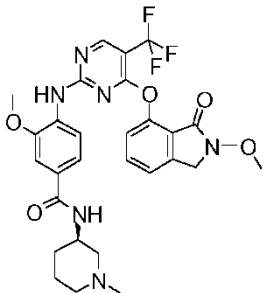
87	
88	
89	
91	
93	

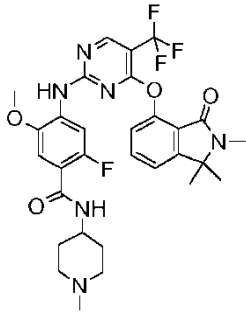
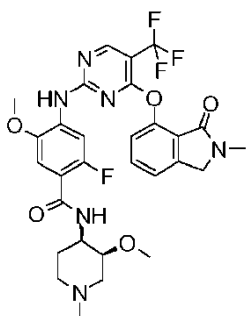
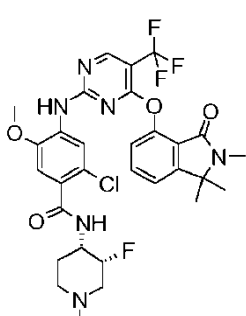
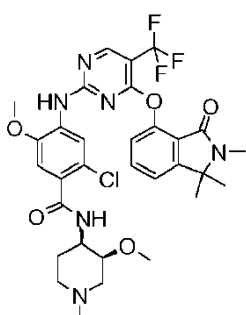
94	
95	
96	
97	
98	

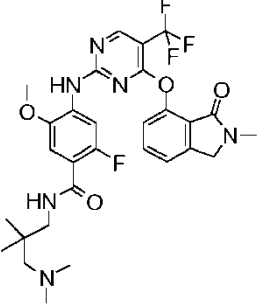
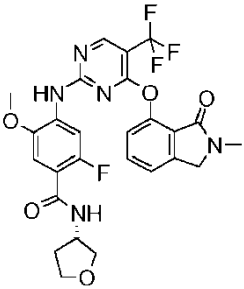
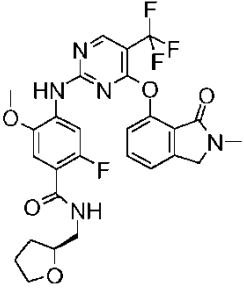
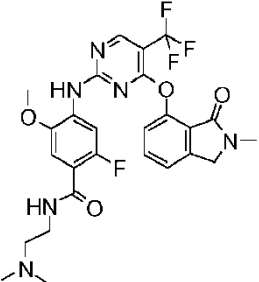
99	
100	
101	
102	
103	

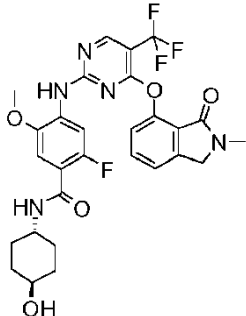
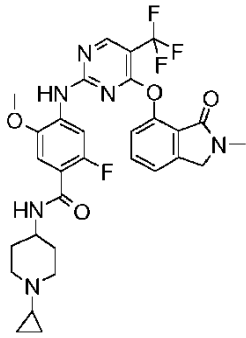
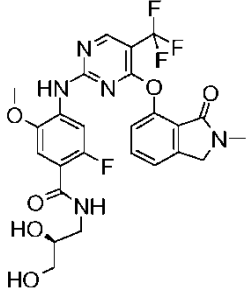
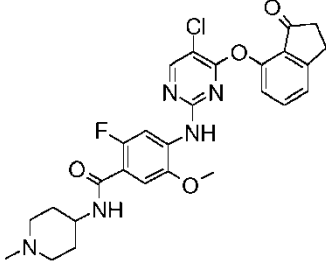
104	
105	
106	
107	
108	

109	
110	
111	
112	
113	

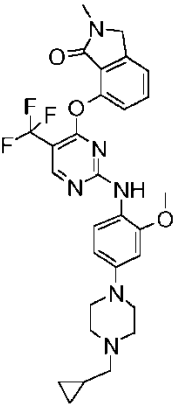
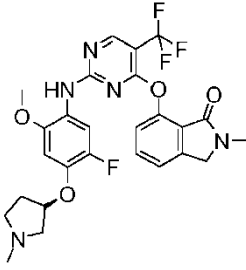
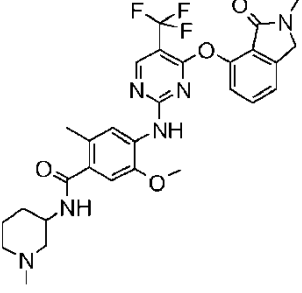
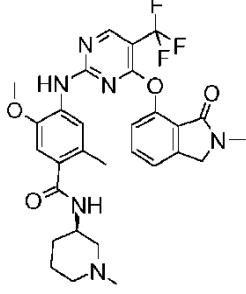
114	
115	
116	
117	

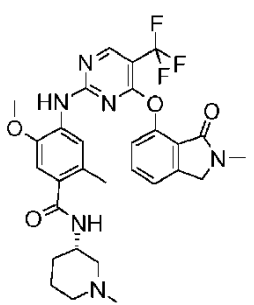
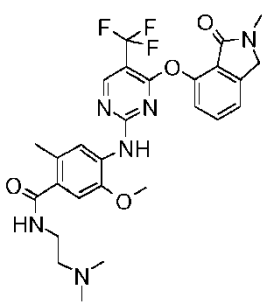
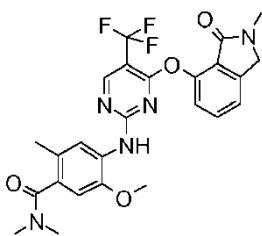
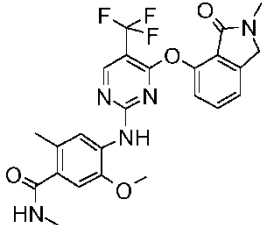
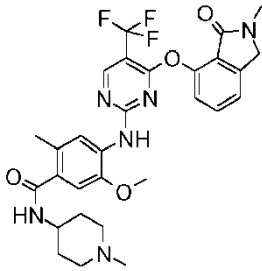
<p>118</p>	
<p>119</p>	
<p>120</p>	
<p>121</p>	

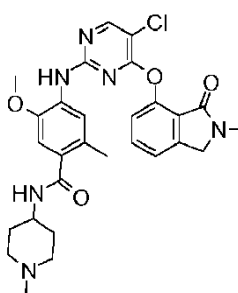
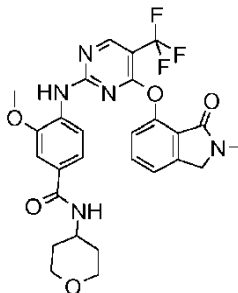
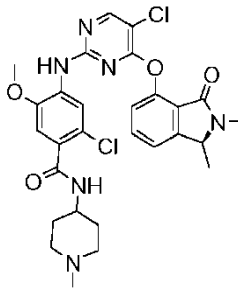
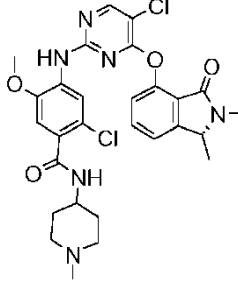
<p>122</p>	
<p>123</p>	
<p>124</p>	
<p>125</p>	

<p>126</p>	
<p>127</p>	
<p>128</p>	
<p>129</p>	

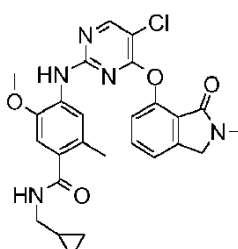
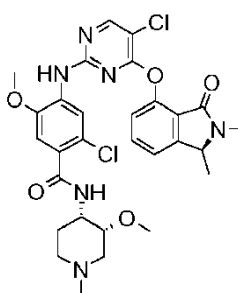
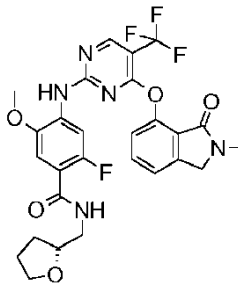
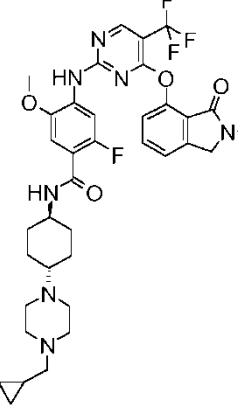
130	
131	
132	
133	

<p>134</p>	
<p>135</p>	
<p>136</p>	
<p>137</p>	

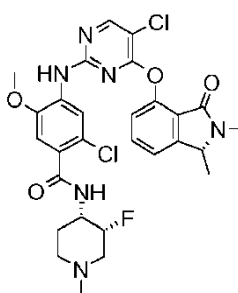
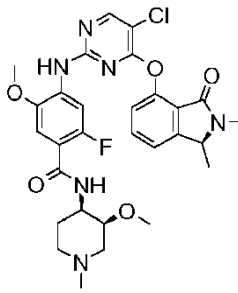
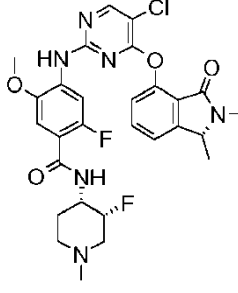
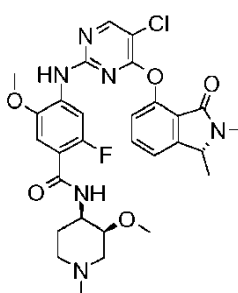
138	
139	
140	
141	
142	

143	
144	
145	
146	

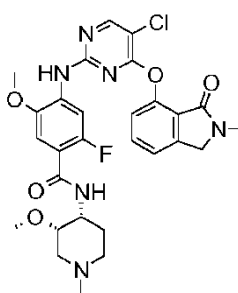
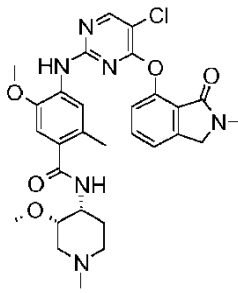
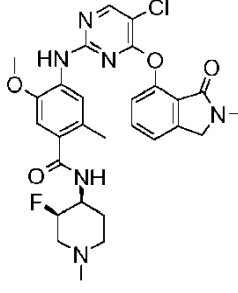
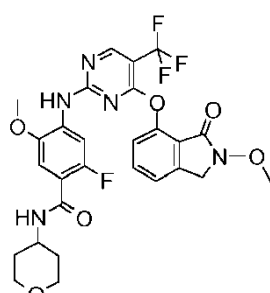
<p>147</p>	
<p>148</p>	
<p>149</p>	
<p>150</p>	

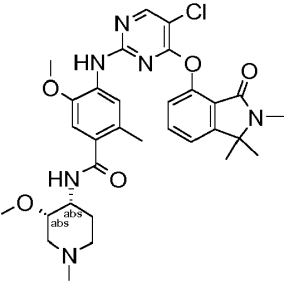
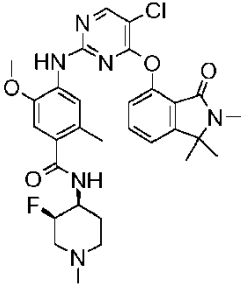
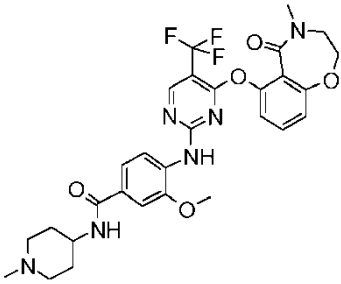
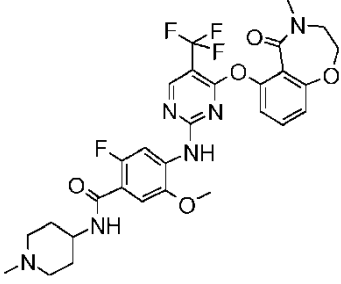
151	
152	
153	
154	

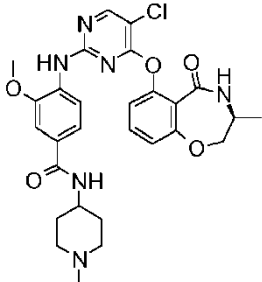
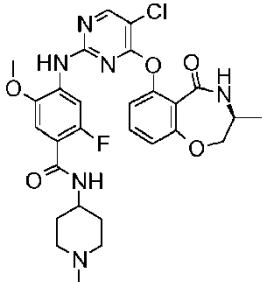
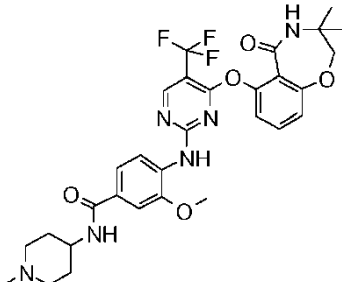
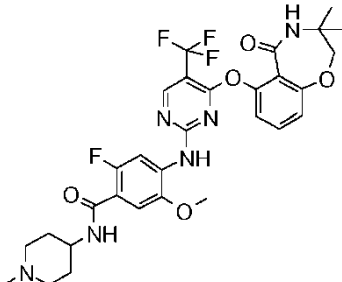
<p>155</p>	
<p>157</p>	
<p>158</p>	
<p>159</p>	

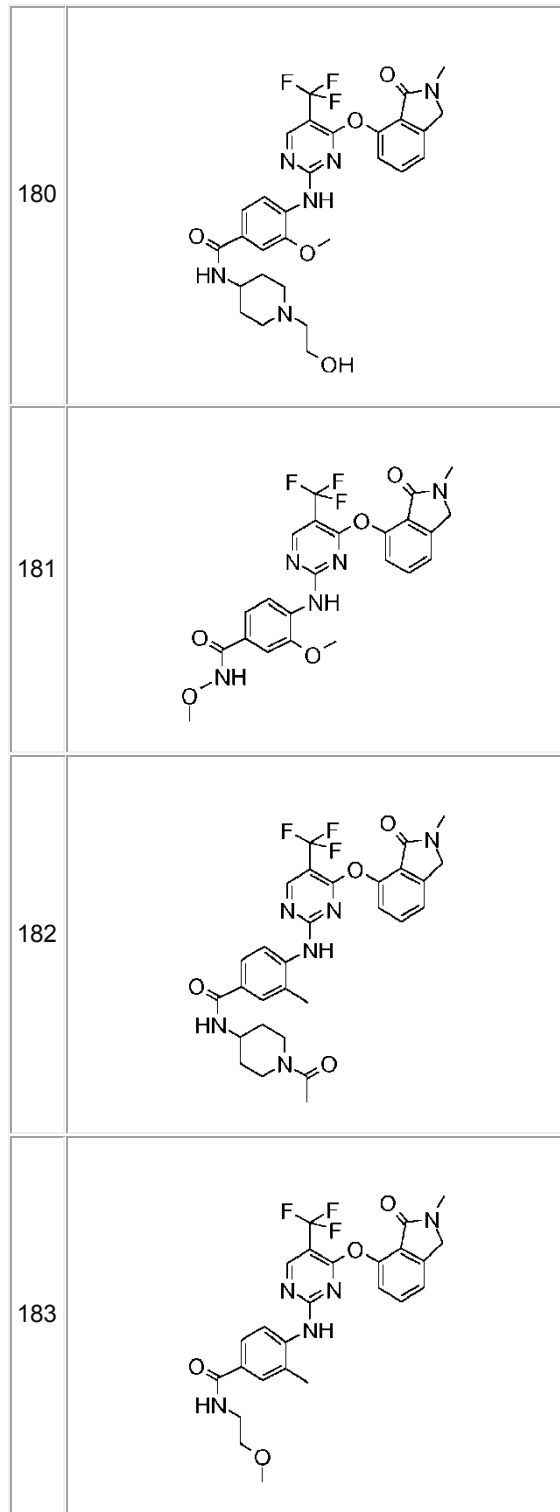
<p>160</p>	
<p>161</p>	
<p>162</p>	
<p>163</p>	

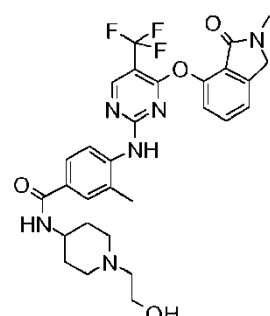
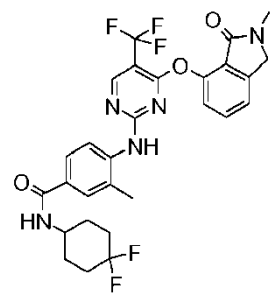
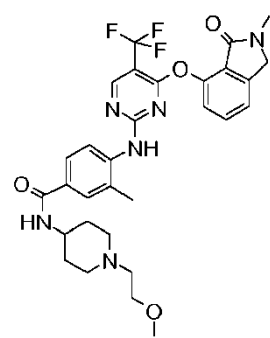
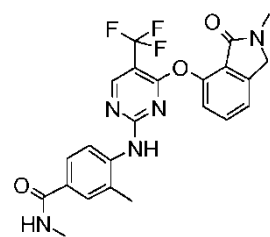
164	
165	
166	
167	

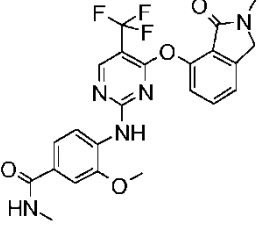
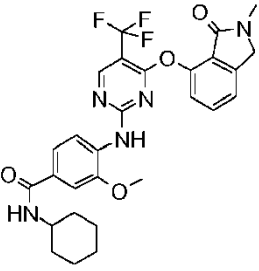
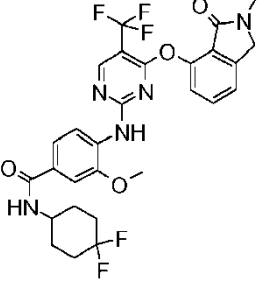
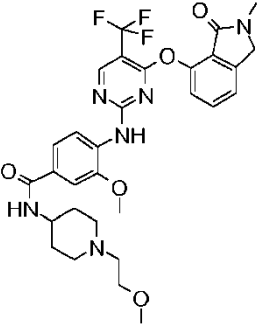
<p>168</p>	
<p>169</p>	
<p>170</p>	
<p>171</p>	

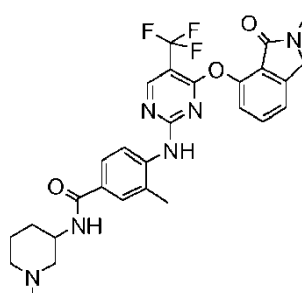
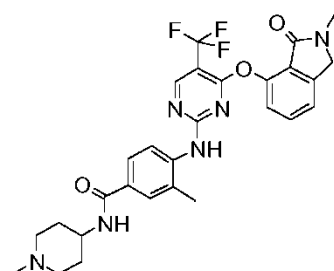
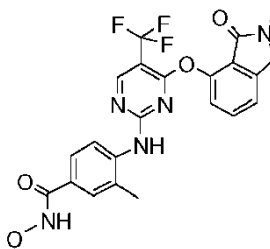
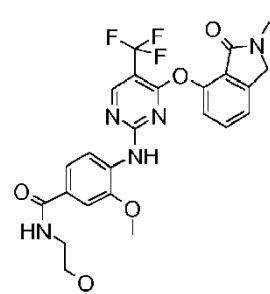
172	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 
173	
174	
175	

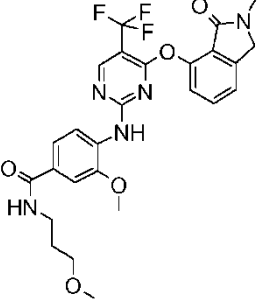
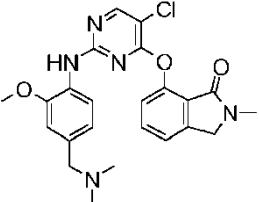
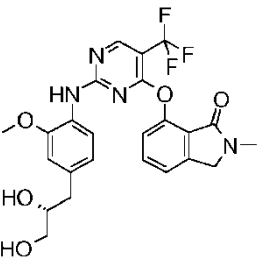
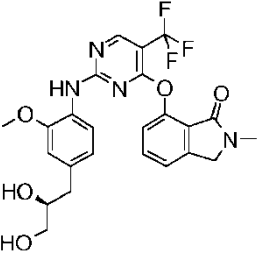
176	
177	
178	
179	

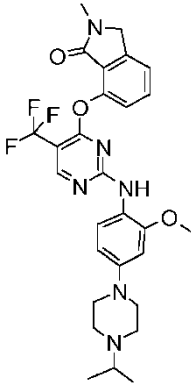
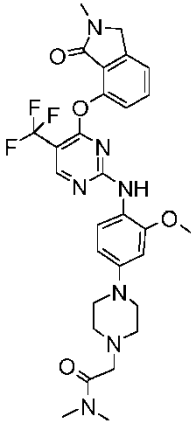
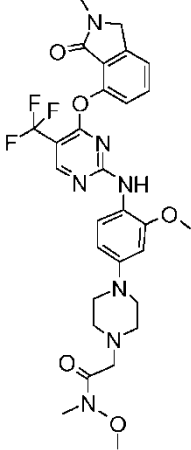


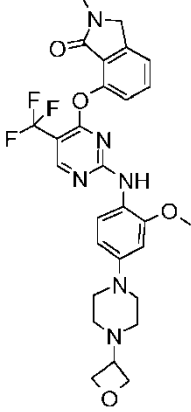
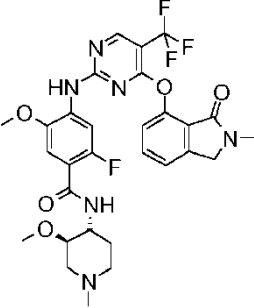
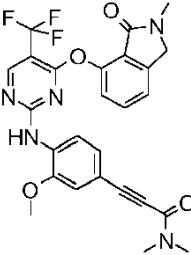
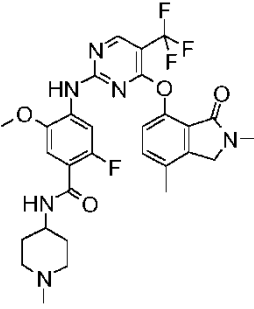
184	
185	
186	
187	

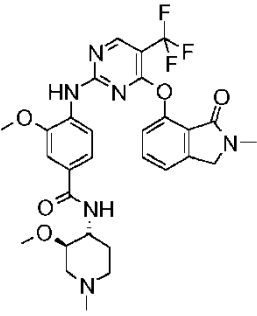
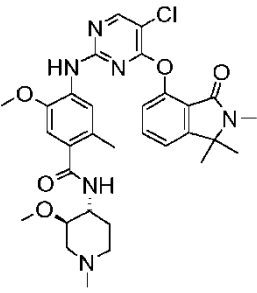
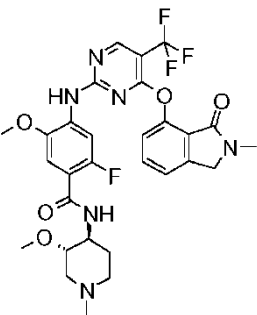
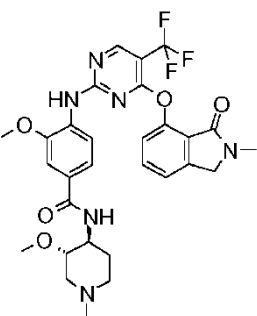
188	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(OC)c(Nc2ncnc3c(C(F)(F)F)cc(Oc4c5c[nH]c45)c3)c2</chem>
189	 <chem>C1CCCCC1NC(=O)c2ccc(OC)c(Nc3ncnc4c(C(F)(F)F)cc(Oc5c6c[nH]c56)c4)c3</chem>
190	 <chem>C1CC(F)C(F)CC1NC(=O)c2ccc(OC)c(Nc3ncnc4c(C(F)(F)F)cc(Oc5c6c[nH]c56)c4)c3</chem>
191	 <chem>COCN1CCCN1C(=O)c2ccc(OC)c(Nc3ncnc4c(C(F)(F)F)cc(Oc5c6c[nH]c56)c4)c3</chem>

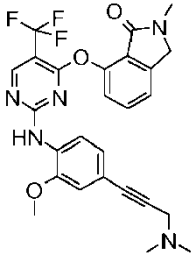
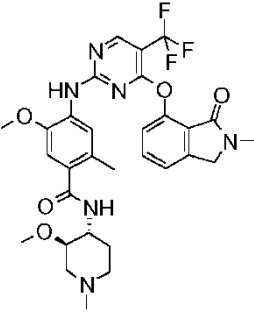
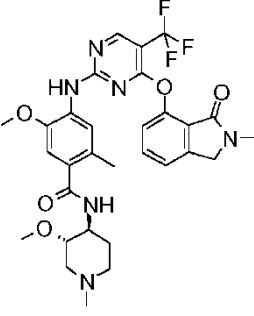
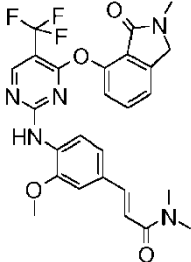
192	
193	
194	
195	

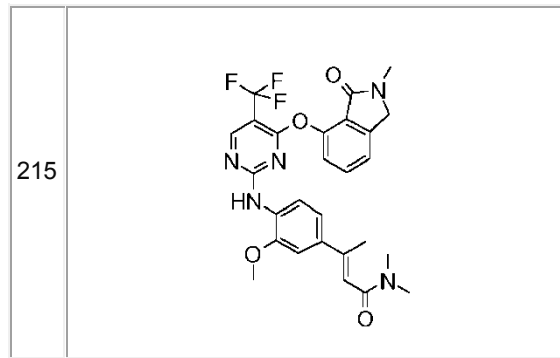
196	
197	
198	
199	

<p>200</p>	
<p>201</p>	
<p>202</p>	

<p>203</p>	
<p>204</p>	
<p>205</p>	
<p>206</p>	

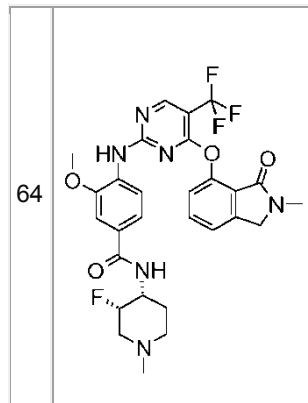
207	
208	
209	
210	

<p>211</p>	
<p>212</p>	
<p>213</p>	
<p>214</p>	



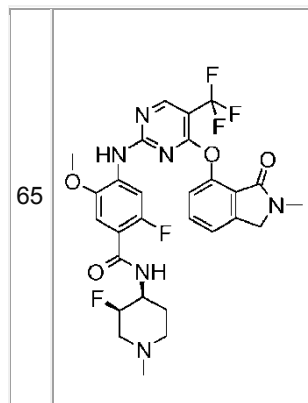
o una sal por adición de ácidos farmacológicamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 de la fórmula



5 - o una sal por adición de ácidos farmacológicamente aceptable del mismo.

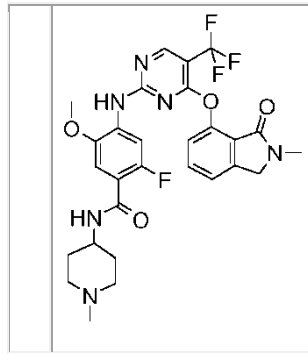
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 de la fórmula



- o una sal por adición de ácidos farmacológicamente aceptable del mismo.

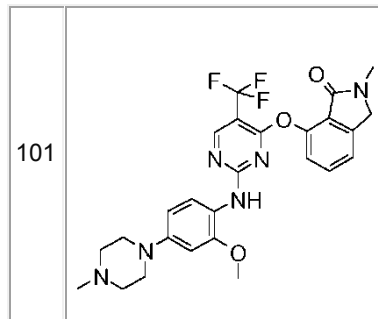
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 de la fórmula





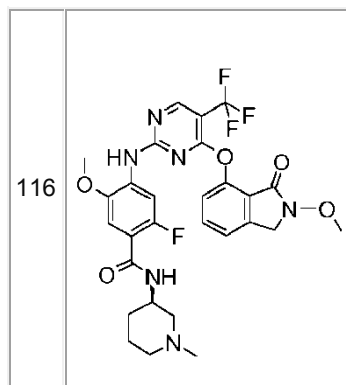
- o una sal por adición de ácidos farmacológicamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 de la fórmula



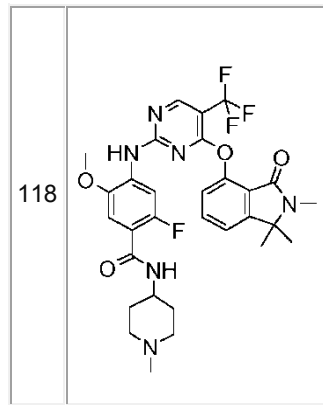
5 - o una sal por adición de ácidos farmacológicamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 de la fórmula



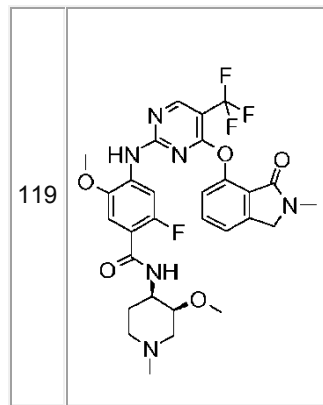
- o una sal por adición de ácidos farmacológicamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 de la fórmula



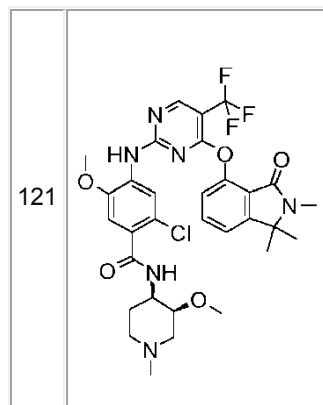
- o una sal por adición de ácidos farmacológicamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 de la fórmula



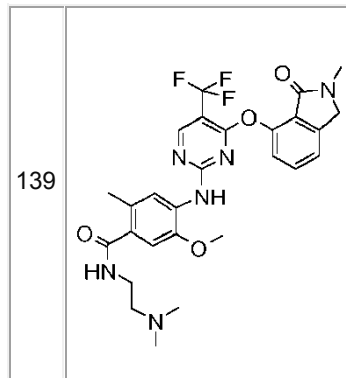
5 - o una sal por adición de ácidos farmacológicamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 de la fórmula



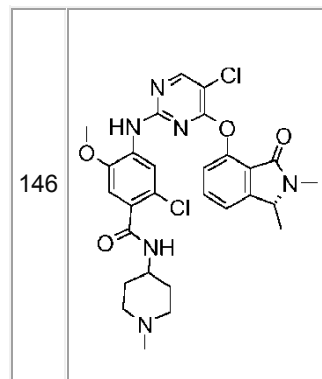
- o una sal por adición de ácidos farmacológicamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 de la fórmula



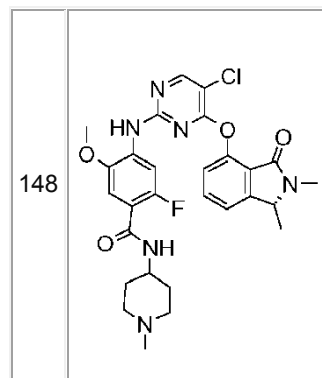
- o una sal por adición de ácidos farmacológicamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 de la fórmula



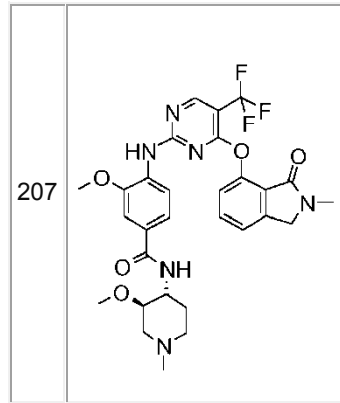
5 - o una sal por adición de ácidos farmacológicamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 de la fórmula



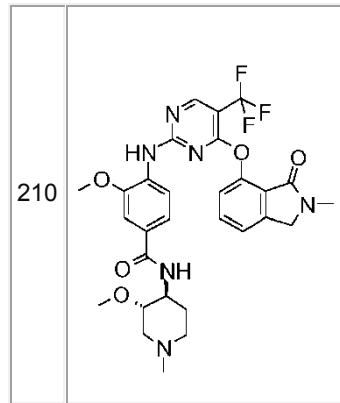
- o una sal por adición de ácidos farmacológicamente aceptable del mismo.

10 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 de la fórmula



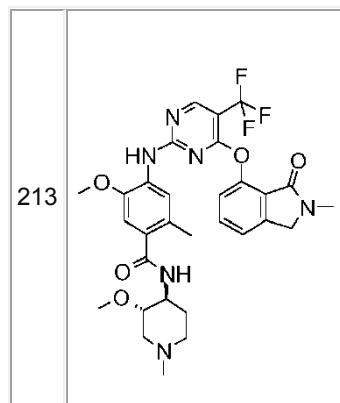
- o una sal por adición de ácidos farmacológicamente aceptable del mismo.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 de la fórmula



5 - o una sal por adición de ácidos farmacológicamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 de la fórmula



- o una sal por adición de ácidos farmacológicamente aceptable del mismo.

10 22. Un compuesto - o las sales farmacéuticamente eficaces del mismo - de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 21 para uso como medicamento.

23. Un compuesto - o las sales farmacéuticamente eficaces del mismo - de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 21 para preparar un medicamento con una actividad antiproliferativa y/o pro-apoptótica.

24. Preparación farmacéutica, que contiene como sustancia activa uno o más compuestos de fórmulas generales **(1a)**, **(1b)**, **(1c)** o **(1d)** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 21 o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, opcionalmente en combinación con excipientes y/o soportes convencionales.
- 5 25. Uso de un compuesto de fórmula general **(1a)**, **(1b)**, **(1c)** o **(1d)** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 21 para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, infecciones, inflamaciones y enfermedades autoinmunes.
- 10 26. Preparación farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula general **(1a)**, **(1b)**, **(1c)** o **(1d)** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 21 y al menos una sustancia activa citostática o citotóxica diferente de la fórmula **(1a)**, **(1b)**, **(1c)** o **(1d)**, opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, o las sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables de los mismos.