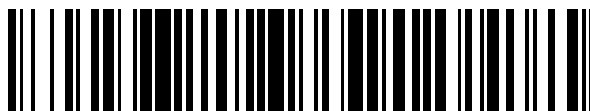


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 341**

51 Int. Cl.:

C07D 239/47 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.11.2009 PCT/EP2009/065762**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.05.2010 WO10058030**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2009 E 09756511 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2367799**

54 Título: **Derivados de 2-amino-5-trifluorometil-pirimidina y su uso como inhibidores de la quinasa PTK2**

30 Prioridad:

24.11.2008 EP 08169805

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.11.2018

73 Titular/es:

**IPHARMA (H.K.) LIMITED (100.0%)
13/F Times Tower 391-407 Jaffe Road
Wanchai, Hong Kong, HK**

72 Inventor/es:

**STADTMUELLER, HEINZ;
BETZEMEIER, BODO y
SAPOUNTZIS, IOANNIS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

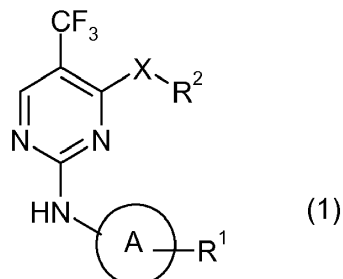
ES 2 690 341 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-amino-5-trifluorometil-pirimidina y su uso como inhibidores de la quinasa PTK2

La presente invención se refiere a nuevas pirimidinas de fórmula general (1)



- 5 en donde los grupos **A**, **X**, **R¹** y **R²** tienen los significados proporcionados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, a los isómeros de los mismos, a los procedimientos para preparar estas pirimidinas y a su uso como medicamentos.

Antecedentes de la invención

- 10 Las células tumorales que adquieren propiedades para la invasión y la metastatización requieren señales de supervivencia específicas. Estas señales les permiten superar los mecanismos de apoptosis especiales (anoikis) que se desencadenan, entre otros, por la pérdida de adherencia celular. En este proceso, la quinasa de adherencia focal (FAK/PTK2) es una de las moléculas señalizadoras esenciales que por una lado controla las interacciones célula-matriz a través de lo que se denomina 'adherencias focales' y por otro lado confiere resistencia a anoikis. La interferencia con estos mecanismos por la unión a PTK2 puede conducir a la muerte celular apoptótica de las células tumorales y limitar el crecimiento invasivo y metastatizante de los tumores. Además, la quinasa de adherencia focal tiene una importancia fundamental para el crecimiento, la migración y la supervivencia de las células endoteliales asociadas a tumores. Por lo tanto también se puede lograr una actividad anti-angiogénica inhibiendo la PTK2.

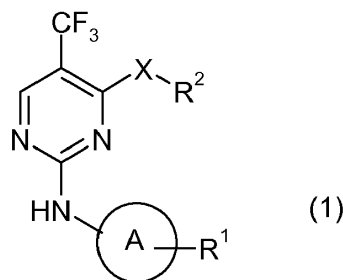
- 15 Las pirimidinas se conocen generalmente como inhibidores de quinasas. Así, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Internacional WO 2008038011, las pirimidinas se describen como inhibidores de la Aurora Quinasa, teniendo estas pirimidinas un grupo oximetilpiperidino en la posición 4 y flúor en la posición 5 como sustituyentes. El documento EP 1598343 describe pirimidinas sustituidas como inhibidores de PLK1.

El propósito de la presente invención es indicar nuevas sustancias activas que se puedan utilizar para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anormal.

Descripción detallada de la invención

- 25 Se ha descubierto que, sorprendentemente, los compuestos de fórmula general (1), en donde los grupos **A**, **X**, **R¹** y **R²** tienen los significados proporcionados más abajo, actúan como inhibidores de tirosina quinasas específicas. De este modo, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar por ejemplo para el tratamiento de enfermedades vinculadas con la actividad de tirosina quinasas específicas y caracterizadas por caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anormal.

- 30 La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula general (1)



en donde

A indica fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más, **R¹** idénticos o diferentes;

X indica O;

R¹ indica hidrógeno o un grupo seleccionado entre **R^a**, **R^b** y **R^a** sustituidos con uno o más, **R^c** y/o **R^b** idénticos o diferentes;

R² es un grupo seleccionado entre arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5 a 12 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más **R^b** y/o **R^c** idénticos o diferentes;

5 cada uno de **R^a** se selecciona independientemente entre sí entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₄-C₁₆, arilo C₆-C₁₀, arilaquilo C₇-C₁₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 12 miembros y heteroarilalquilo de 6 a 18 miembros;

cada uno de **R^b** es un grupo adecuado y cada uno de se selecciona independientemente entre =O, -OR^c, haloalquiloxi C₁-C₃, -OCF₃, =S, -SR^c, =NR^c, =NOR^c, =NNR^cR^c, =NN(R⁹)C(O)NR^cR^c, -NR^cR^c, -ONR^cR^c, -N(OR^c)R^c, -N(R⁹)NR^cR^c, halogen, -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(R⁹)NR^cR^c, -C(O)N(R⁹)OR^c, -C(NR⁹)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(NR⁹)NR^cR^c, -SC(O)R^c, -SC(O)OR^c, -SC(O)NR^cR^c, -SC(NR⁹)NR^cR^c, -N(R⁹)C(O)R^c, -N[C(O)R^c]₂, -N(OR⁹)C(O)R^c, -N(R⁹)C(NR⁹)R^c, -N(R⁹)N(R⁹)C(O)R^c, -N[C(O)R^c]NR^cR^c, -N(R⁹)C(S)R^c, -N(R⁹)S(O)R^c, -N(R⁹)S(O)OR^c, -N(R⁹)S(O)₂R^c, -N[S(O)₂R^c]₂, -N(R⁹)S(O)₂OR^c, -N(R⁹)S(O)₂NR^cR^c, -N(R⁹)[S(O)₂]₂R^c, -N(R⁹)C(O)OR^c, -N(R⁹)C(O)SR^c, -N(R⁹)C(O)NR^cR^c, -N(R⁹)C(O)NR^cNR^cR^c, -N(R⁹)N(R⁹)C(O)NR^cR^c, -N(R⁹)C(S)NR^cR^c, -[N(R⁹)C(O)]₂R^c, -N(R⁹)C(O)]₂R^c, -N[[C(O)]₂R^c]₂, -N(R⁹)C(O)]₂OR^c, -N(R⁹)C(O)]₂NR^cR^c, -N[[C(O)]₂OR^c]₂, -N[[C(O)]₂NR^cR^c]₂, -N[[C(O)]₂OR^c]₂NR^cR^c, -N(R⁹)C(NR⁹)OR^c, -N(R⁹)C(NOH)R^c, -N(R⁹)C(NR⁹)SR^c y -N(R⁹)C(NR⁹)NR^cR^c,

20 cada uno de **R^c** independientemente entre sí indica hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más, idénticos o diferentes R^d y/o R^e seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₄-C₁₁, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 12 miembros y heteroarilalquilo de 6 a 18 miembros;

cada uno de **R^d** es un grupo adecuado y cada uno de se selecciona independientemente entre =O, -OR^e, haloalquiloxi C₁-C₃, -OCF₃, =S, -SR^e, =NR^e, =NOR^e, =NNR^eR^e, =NN(R⁹)C(O)NR^eR^e, -NR^eR^e, -ONR^eR^e, -N(R⁹)NR^eR^e, halogen, -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(R⁹)NR^eR^e, -C(O)N(R⁹)OR^e, -C(NR⁹)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(NR⁹)NR^eR^e, -SC(O)R^e, -SC(O)OR^e, -SC(O)NR^eR^e, -SC(NR⁹)NR^eR^e, -N(R⁹)C(O)R^e, -N[C(O)R^e]₂, -N(OR⁹)C(O)R^e, -N(R⁹)C(NR⁹)R^e, -N(R⁹)N(R⁹)C(O)R^e, -N[C(O)R^e]NR^eR^e, -N(R⁹)C(S)R^e, -N(R⁹)S(O)R^e, -N(R⁹)S(O)OR^e, -N(R⁹)S(O)₂R^e, -N[S(O)₂R^e]₂, -N(R⁹)S(O)₂OR^e, -N(R⁹)S(O)₂NR^eR^e, -N(R⁹)[S(O)₂]₂R^e, -N(R⁹)C(O)OR^e, -N(R⁹)C(O)SR^e, -N(R⁹)C(O)NR^eR^e, -N(R⁹)C(O)NR^eNR^eR^e, -N(R⁹)N(R⁹)C(O)NR^eR^e, -N(R⁹)C(S)NR^eR^e, -N[[C(O)]₂OR^e]₂, -N[[C(O)]₂NR^eR^e]₂, -N[[C(O)]₂OR^e]₂NR^eR^e, -N(R⁹)C(NR⁹)OR^e, -N(R⁹)C(NOH)R^e, -N(R⁹)C(NR⁹)SR^e y -N(R⁹)C(NR⁹)NR^eR^e, cada uno de **R^e** independientemente entre sí indica hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más, idénticos o diferentes R^f y/o R⁹ seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilalquilo C₄-C₁₁, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 12 miembros y heteroarilalquilo de 6 a 18 miembros;

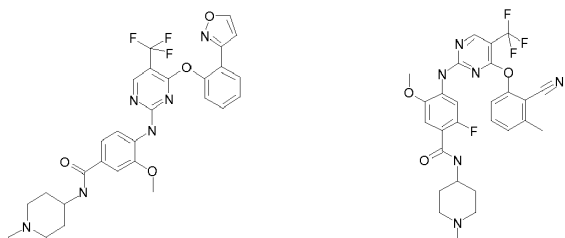
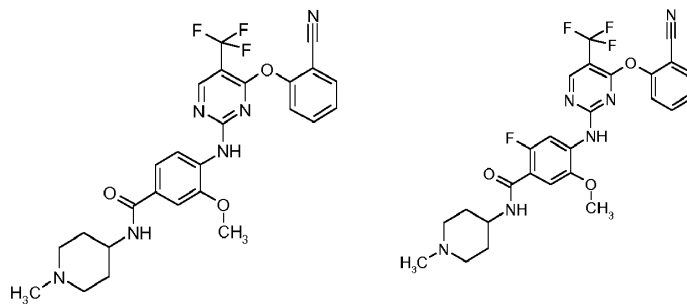
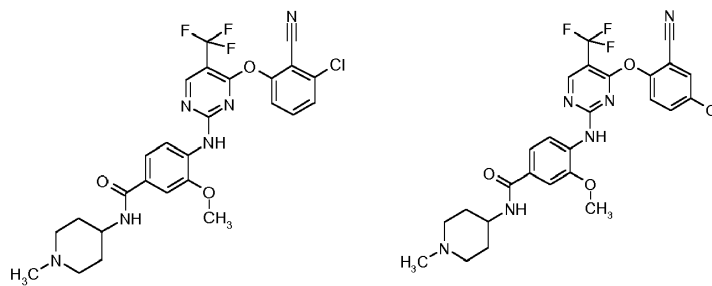
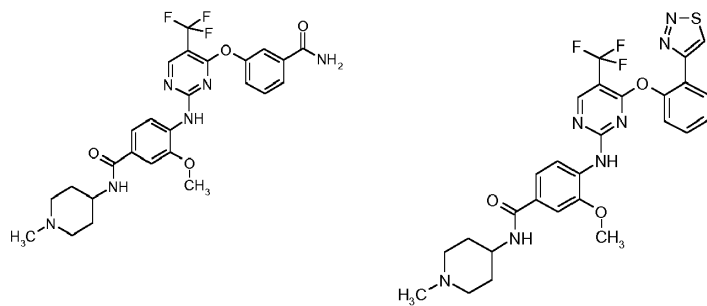
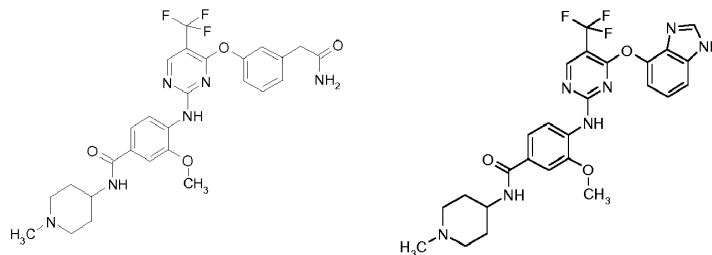
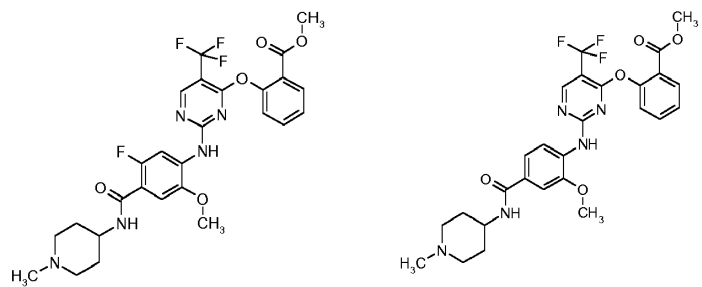
cada uno de **R^f** es un grupo adecuado y cada uno de se selecciona independientemente entre halógeno y -CF₃; y

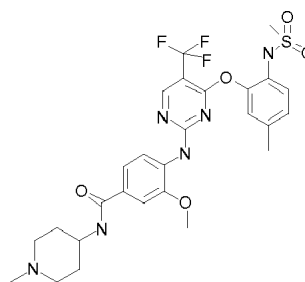
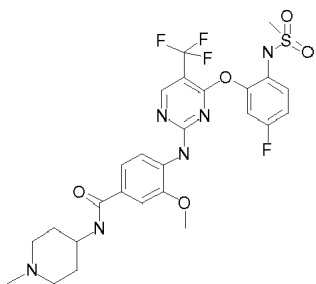
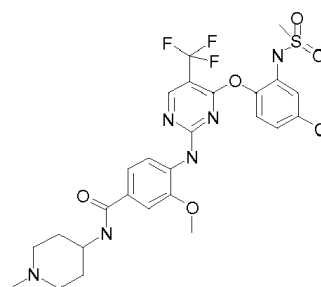
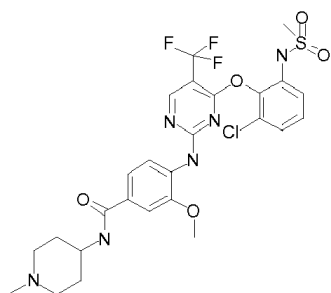
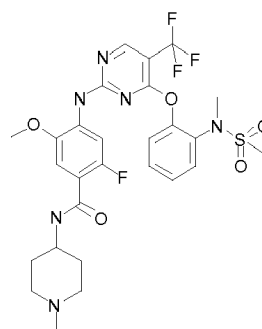
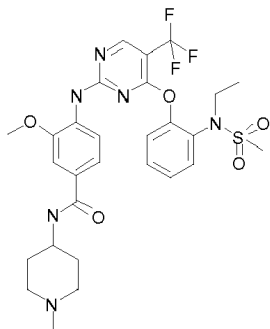
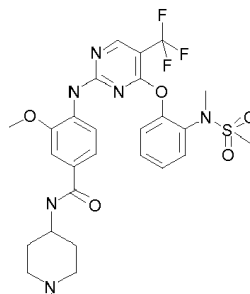
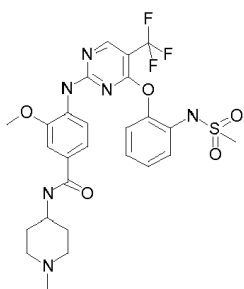
40 cada uno de **R⁹** independientemente entre sí indica hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilalquilo C₄-C₁₁, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 12 miembros o heteroarilalquilo de 6 a 18 miembros;

opcionalmente en forma de tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos;

45 con la condición de que el compuesto no es éster bencílico de ácido 4-[4-(4-nitro-fenoxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-benzoico.

En otro aspecto la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (1) seleccionados del grupo que consiste en





5 En otro aspecto la invención se refiere a compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de fórmula general **(1)** para su uso como medicamentos.

En otro aspecto la invención se refiere a compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de fórmula general **(1)** para preparar un medicamento con actividad antiproliferativa y/o anti-apoptífica.

10 En otro aspecto la invención se refiere a preparaciones farmacéuticas, que contienen como sustancia activa uno o más compuestos de fórmula general **(1)** o sus sales fisiológicamente aceptables opcionalmente combinadas con excipientes y/o portadores convencionales.

En otro aspecto la invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula general **(1)** para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, infecciones, infecciones inflamatorias o autoinmunitarias.

15 En otro aspecto la invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula general **(1)** y al menos una sustancia activa citostática o citotóxica adicional, diferente de la fórmula **(1)**,

opcionalmente en forma de tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos.

Definiciones

Según se utilizan en la presente memoria, se aplican las siguientes definiciones, a no ser que se indique lo contrario:

- 5 Alquilo está formado por los subgrupos de cadenas hidrocarbonadas saturadas y cadenas hidrocarbonadas insaturadas, mientras que el último 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 enlace triple, por definición pertenecería al subgrupo alquino. Todos los subgrupos mencionados anteriormente pueden dividirse adicionalmente en cadena lineal (no ramificada) y ramificada. Si se sustituye un alquilo, la sustitución puede ser mono- o polisustitución en cada caso, en todos los átomos de carbono portadores de hidrógeno, independientemente entre sí. Los ejemplos representativos de subgrupos individuales se enumeran a continuación.

Cadenas hidrocarbonadas saturadas lineales (no ramificadas) o ramificadas

- 15 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.

- 20 Alqueno de cadena lineal (no ramificada) o ramificada:

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-metiliden-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.

Alquino de cadena lineal (no ramificada) o ramificada:

etinilo; prop-1-inilo; prop-2-inilo; but-1-inilo; but-2-inilo; but-3-inilo; 1-metil-prop-2-inilo, etc.

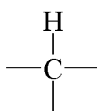
- 30 Los términos propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., sin ninguna definición adicional, se refieren a grupos hidrocarbonados saturados con el número correspondiente de átomos de carbono, estando incluidas todas las formas isoméricas.

35 Los términos propeno, buteno, penteno, hexeno, hepteno, octeno, noneno, deceno, etc. sin ninguna definición adicional se refieren a grupos de hidrocarburos insaturados con el número correspondiente de átomos de carbono y un doble enlace, estando incluidas todas las formas isoméricas, es decir, isómeros (Z)/(E), cuando corresponda.

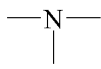
Los términos butadieno, pentadieno, hexadieno, heptadieno, octadieno, nonadieno, decadeno, etc., sin ninguna definición adicional, se refieren a grupos hidrocarbonados insaturados con el número correspondiente de átomos de carbono y dos enlaces dobles, estando incluidas todas las formas isoméricas, es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

- 40 Los términos propino, butino, pentino, hexino, heptino, octino, nonino, decino, etc., sin ninguna definición adicional, se refieren a grupos hidrocarbonados insaturados con el número correspondiente de átomos de carbono y un triple enlace, estando incluidas todas las formas isoméricas.

45 El término heteroalquilo se refiere a grupos que se pueden obtener a partir de los grupos alquilo definidos anteriormente en su sentido más amplio si, en las cadenas hidrocarbonadas, uno o más de los grupos -CH₃ son reemplazados independientemente entre sí por los grupos -OH, -SH o -NH₂, uno o más de los grupos -CH₂- son reemplazados independientemente entre sí por los grupos -O-, -S- o -NH-, uno o más de los grupos



son reemplazados por el grupo



5 uno o más de los grupos =CH- son reemplazados por el grupo =N-, uno o más de los grupos =CH₂ son reemplazados por el grupo =NH o uno o más de los grupos ≡CH son 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 uno de azufre y el grupo en su conjunto debe ser químicamente estable.

10 De la definición/obtención indirecta de alquilo, resulta inmediatamente evidente que el heteroalquilo está formado por subgrupos de cadenas hidrocarbonadas saturadas con heteroátomos, heteroalqueno y heteroalquino, y se puede llevar a cabo una subdivisión adicional en cadena lineal (no ramificada) y ramificada. Si un heteroalquilo está sustituido, la sustitución puede ser mono- o polisustitución en cada caso, en todos los átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno y/o carbono que portan hidrógeno, independientemente entre sí. El propio heteroalquilo se puede unir a la molécula como un sustituyente tanto a través de un átomo de carbono como a través de un heteroátomo.

Los ejemplos típicos se enumeran a continuación:

15 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); diisopropilaminoetil (1-diisopropilaminoetilo, 2-diisopropilaminoetilo); bis-2-metoxietilamino; [2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-metilo; 3-[2-(dimetilamino-etil)-etilamino]-propilo; hidroximetilo; 2-hidroxietilo; 3-hidroxi-propilo; metoxi; etoxi; propoxi; metoximetilo; 2-metoxietilo etc.

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

25 El haloalquilo se obtiene a partir de alquilo como se definió anteriormente en su sentido más amplio, cuando uno o más átomos de hidrógeno de la cadena hidrocarbonada se reemplazan independientemente entre sí por átomos de halógeno, que pueden ser idénticos o diferentes. Se apreciará inmediatamente a partir de la definición/obtención indirecta de alquilo que el haloalquilo está constituido por los subgrupos de cadenas de hidrocarburo saturadas, haloalqueno y haloalquino, y se puede llevar a cabo una subdivisión adicional en cadena lineal (no ramificada) y ramificada. Si un haloalquilo está sustituido, la sustitución puede ser mono- o polisustitución en cada caso, en todos los átomos de carbono portadores de hidrógeno, independientemente entre sí.

Los ejemplos típicos incluyen -CF₃; -CHF₂; -CH₂F; -CF₂CF₃; -CHFCH₃; -CH₂CF₃; -CF₂CH₃; -CHFCH₃; -CF₂CF₂CF₃; -CF₂CH₂CH₃; -CF=CF₂; -CCl=CH₂; -CBr=CH₂; -Cl=CH₂; -C≡C-CF₃; -CHFCH₂CH₃; y -CHFCH₂CF₃.

30 El cicloalquilo está formado por los subgrupos de anillos hidrocarbonados monocíclicos, anillos hidrocarbonados bicíclicos y anillos espiro-hidrocarbonados, mientras que cada subgrupo puede subdividirse adicionalmente en saturado e insaturado (cicloalqueno). El término insaturado significa que en el sistema anular en cuestión hay al menos un doble enlace, pero no se forma ningún sistema aromático. En los anillos hidrocarbonados bicíclicos, se conectan dos anillos están unidos de forma que tengan al menos dos átomos de carbono en común. En los anillos espiro-hidrocarbonados, un átomo de carbono (átomo espiro) es compartido por dos anillos. Si un cicloalquilo está sustituido, la sustitución puede ser mono- o polisustitución en cada caso, en todos los átomos de carbono portadores de hidrógeno, independientemente entre sí. El cicloalquilo en sí mismo se puede unir a la molécula como sustituyente a través de cualquier posición adecuada del sistema anular.

Los ejemplos típicos de subgrupos individuales se enumeran a continuación.

40 Anillos hidrocarbonados saturados monocíclicos:

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

Anillos hidrocarbonados insaturados monocíclicos:

45 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 hidrocarbonados bicíclicos saturados e insaturados:

50 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 (norborn-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 espiro-hidrocarbonados saturados e insaturados:

espiro[2,5]octilo, espiro[3,3]heptilo, espiro[4,5]dec-2-eno, etc.

5 Cicloalquilalquilo indica la combinación de los grupos alquilo y cicloalquilo definidos anteriormente, en cada caso en su sentido más amplio. El grupo alquilo como sustituyente está conectado directamente a la molécula y a su vez está sustituido con un grupo cicloalquilo. El alquilo y el cicloalquilo se pueden conectar en ambos grupos a través de cualquier átomo de carbono adecuado para este fin. Los respectivos subgrupos de alquilo y cicloalquilo también se incluyen en la combinación de los dos grupos.

10 Arilo indica anillos de carbono mono-, bi- o tricíclicos con al menos un anillo aromático. Si se sustituye un arilo, la sustitución puede ser mono- o polisustitución en cada caso, en todos los átomos de carbono portadores de hidrógeno, independientemente entre sí. El propio arilo se puede conectar a la molécula como sustituyente a través de cualquier posición adecuada del sistema anular.

Los ejemplos típicos incluyen fenilo, naftilo, indanilo (2,3-dihidroindenilo), 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y fluorenilo.

15 Arilalquilo indica 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 se conecta directamente a la molécula y a su vez está sustituido por un grupo arilo. El alquilo y el arilo se pueden conectar 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.

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

20 Heteroarilo indica anillos aromáticos monocíclicos o anillos policíclicos con al menos un anillo aromático que, en comparación con el arilo o cicloalquilo correspondientes, contiene en lugar de uno o más átomos de carbono uno o más heteroátomos idénticos o diferentes, seleccionados independientemente entre sí entre nitrógeno, azufre y oxígeno, mientras que el grupo resultante debe ser químicamente estable. Si se sustituye un heteroarilo, la sustitución puede ser mono- o polisustitución en cada caso, en todos los átomos de carbono y/o nitrógeno que portan hidrógeno, independientemente entre sí. El propio heteroarilo como sustituyente se puede conectar a la molécula a través de cualquier posición adecuada del sistema anular, tanto carbono como nitrógeno.

Los ejemplos típicos se enumeran a continuación.

heteroarilos monocíclicos:

30 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:

35 indolilo; isoindolilo; benzofurilo; benzotienilo; benzoxazolilo; benzotiazolilo; benzisoxazolilo; benzisotiazolilo; benzimidazolilo; indazolilo; isoquinolinilo; quinolinilo; quinoxalinilo; cinnolinilo; 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; benzopirranilo; benzotipirranilo; cumarinilo; isocumarinilo; cromanilo; 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; benzimidazolil-*N*-óxido; benzo-tiopirranil-*S*-óxido y benzotiopirranil-*S*,*S*-dioxido etc.

45 Heteroarilalquilo indica la combinación de los grupos alquilo y heteroarilo definidos anteriormente, en cada caso en su sentido más amplio. El grupo alquilo como sustituyente se conecta directamente a la molécula y a su vez está sustituido por un grupo heteroarilo. La conexión del alquilo y el heteroarilo se puede conseguir en el lado alquílico a través de cualquier átomo de carbono adecuado para este fin y en el lado heteroarílico 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.

50 El término heterocicloalquilo se refiere a grupos que se obtienen a partir del cicloalquilo como se ha definido anteriormente si en los anillos hidrocarbonados uno o más de los grupos -CH₂- se reemplazan independientemente entre sí por los grupos -O-, -S- o -NH- o uno o más de los grupos =CH- se reemplazan por el grupo =N-, si bien 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 átomo de oxígeno y uno azufre y el grupo completo

debe ser químicamente estable. Los heteroátomos pueden estar presentes simultáneamente en todas las fases de oxidación posibles (azufre → sulfóxido -SO-, sulfona -SO₂-; nitrógeno → N-óxido). De la definición/obtención indirecta del cicloalquilo resulta inmediatamente evidente que el heterocicloalquilo está compuesto por los subgrupos de heteroanillos monocíclicos, heteroanillos bicíclicos y anillos espiro-heterocíclicos, mientras que cada subgrupo también se puede subdividir adicionalmente en saturado e insaturado (heterocicloalqueno). El término insaturado significa que en el sistema anular en cuestión hay al menos un doble enlace, pero no se forma ningún sistema aromático. En los heteroanillos bicíclicos, dos anillos se conectan de tal forma que tienen al menos dos átomos en común. En los anillos espiro-heterocíclicos un átomo de carbono (átomo espiro) es compartido por dos anillos. Si se sustituye un heterocicloalquilo, la sustitución puede ser mono- o polisustitución en cada caso, en todos los átomos de carbono y/o nitrógeno que portan hidrógeno, independientemente entre sí. El propio heterocicloalquilo como sustituyente se puede conectar a la molécula a través de cualquier posición adecuada del sistema anular. Los ejemplos típicos de subgrupos individuales se enumeran a continuación.

heteroanillos monocíclicos (saturados e insaturados):

tetrahidrofurilo; pirrolidinilo; pirrolinilo; imidazolidinilo; tiazolidinilo; imidazolinilo; pirazolidinilo; pirazolinilo; piperidinilo; piperazinilo; oxiranilo; aziridinilo; azetidino; 1,4-dioxanilo; azepanilo; diazepanilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; homomorfolinilo; homopiperidinilo; homopiperazinilo; homotiomorfolinilo; tiomorfolinil-S-óxido; tiomorfolinil-S,S-dioxido; 1,3-dioxolanilo; tetrahidropiranilo; tetrahidrotiopiranilo; [1,4]-oxazepanilo; tetrahidrotienilo; homotiomorfolinil-S,S-dioxido; oxazolidinonilo; dihidropirazolilo; dihidropirrolilo; dihidropirazinilo; dihidropiridilo; dihidro-pirimidinilo; dihidrofurilo; dihidropiranilo; tetrahidrotienil-S-óxido; tetrahidrotienil-S,S-dioxido; homotiomorfolinil-S-óxido; 2,3-dihidroazet; 2*H*-pirrolilo; 4*H*-piranilo; 1,4-dihidropiridinilo etc.

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-diazabicyclo[4,2,1]nonilo; 2,6-diaza-bicyclo[3,2,2]nonilo; hexahidro-furo[3,2-b]furilo; etc.

anillos espiro-heterocíclicos (saturados e insaturados):

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 indica la combinación de los grupos alquilo y heterocicloalquilo definidos anteriormente, en cada caso en su sentido más amplio. El grupo alquilo como sustituyente se conecta directamente a la molécula y a su vez está sustituido por un grupo heterocicloalquilo. La conexión del alquilo y heterocicloalquilo se puede conseguir en el lado alquílico a través de cualquier átomo de carbono adecuado para este fin y en el lado heterocicloalquílico 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.

El término "sustituyente adecuado" se refiere a un sustituyente que, por un lado, se ajusta a causa de su valencia y, por otro lado, conduce a un sistema con estabilidad química.

Lista de abreviaturas

ab.	absoluto, anhidro
Ac	acetilo
Bn	bencilo
40 Boc	terc-butiloxicarbonilo
Bu	butilo
c	concentración
chex	ciclohexano
d	día o días
45 TLC	cromatografía en capa fina
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DIPEA	N-etil-N,N-diisopropilamina (base de Hünig)
DMF	N,N-dimetilformamida
50 DMSO	dimetilsulfóxido
EE	acetato de etilo (acetato de etilo)
equivalente	equivalente o equivalentes
ESI	ionización por electrospray
Et	etilo
55 EtOH	etanol
h	hora
HATU	Tetrafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio
Hex	hexilo

	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
	i	iso
	IR	espectroscopía infrarroja
	cat.	catalizador, catalítica
5	conc.	concentrado
	p.f.	punto de ebullición
	LC	cromatografía líquida
	Soln.	solución
	Me	metilo
10	Metanol	MeOH
	min	minutos
	MPLC	Cromatografía líquida a media presión
	MS	Espectrometría de masas
	NMP	N-metilpirrolidona
15	NP	fase normal
	Ph	fenilo
	Pr	propilo
	Py	piridina
	rac	racémico
20	R _f (Rf)	factor de retención
	RP	fase inversa
	RT	Temperatura ambiente
	TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio
	temp.	temperatura
25	terc.	terciario
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	t _{Ret.}	tiempo de retención (HPLC)
	UV	ultravioleta
30	Las características y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de los siguientes Ejemplos detallados que ilustran los fundamentos de la invención a modo de ejemplo, sin restringir su alcance:	

Preparación de los compuestos de acuerdo con la invención

General

35 Todas las reacciones se llevan a cabo - a menos que se indique lo contrario - en aparatos obtenibles comercialmente utilizando métodos convencionalmente empleados en laboratorios clínicos.

Las sustancias de partida sensibles al aire y/o la humedad se almacenan en gas protector y las correspondientes reacciones y manipulaciones en las que se utilizan se llevan a cabo en gas protector (nitrógeno o argón).

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

40 Cromatografía

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

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

50 La cromatografía preparativa de alta presión (HPLC) se lleva a cabo utilizando columnas fabricadas por Waters (denominadas: XTerra Prep MS C18, 5 µm, 30 × 100 mm o XTerra Prep. MS C18, 5 µm, 50 × 100 mm OBD o Symmetrie C18, 5 µm, 19 × 100 mm o Sunfire C18 OBD, 19 × 100 mm, 5 µm o Sunfire Prep C 10 µm OBD 50 × 150 mm o X-Bridge Prep C18 5 µm OBD 19 × 50 mm), Agilent (denominada: Zorbax SB-C8 5 µm PrepHT 21,2 × 50 mm) y Phenomenex (denominada: Gemini C18 5 µm AXIA 21,2 × 50 mm o Gemini C18 10 µm 50 × 150 mm), la HPLC analítica (control de reacción) se lleva a cabo con columnas fabricadas por Agilent (denominadas: Zorbax SB-C8, 5 µm, 21,2 × 50 mm o Zorbax SB-C8 3,5 µm 2,1 × 50 mm) y Phenomenex (denominada: Gemini C18 3 µm 2 × 30 mm).

Espectroscopia de masa HPLC/Espectrometría UV

55 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 masas) fabricado por Agilent. A los compuestos que eluyen

ES 2 690 341 T3

con el pico de inyección se les asigna el tiempo de retención $t_{Ret.} = 0,00$

Método A:

Columna:	Waters, Xterra MS C18, 2,5 μ m, 2,1 x 30 mm, Núm. Part. 186000592	
Eluyente:	A: H ₂ O con HCOOH al 0,1%; B: acetonitrilo (grado HPLC)	
Detección:	MS: Modo positivo y negativo	
Rango de masas:	120 - 900 m/z	
Fragmentador:	120	
Ganancia EMV:	1; Umbral: 150; Incremento: 0,25; UV: 254 nm; Ancho de banda: 1	
Inyección:	Vol. Inyec. 5 μ L	
Separación:	Flujo 1,10 mL/min	
Temp. columna:	40°C	
Gradiente:	0,00 min:	Disolvente B al 5 %
	0,00 - 2,50 min:	Disolvente B al 5 % → 95 %
	2,50 - 2,80 min:	Disolvente B al 95 %
	2,81 - 3,10 min:	95 % → Disolvente B al 5 %

Método B:

Columna:	Waters, Xterra MS C18, 2,5 μ m, 2,1 x 50 mm, Núm. Part. 186000594	
Eluyente:	A: H ₂ O con HCOOH al 0,1%; B: acetonitrilo con HCOOH al 0,1%	
Detección:	MS: Modo positivo y negativo	
Rango de masas:	100 - 1200 m/z	
Fragmentador:	70	
Ganancia EMV:	Umbral: 1 mAU; Incremento: 2 nm; UV: 254 nm así como 230 nm	
Inyección:	Patrón 1 μ L	
Flujo:	0,6 mL/min	
Temp. columna:	35°C	
Gradiente:	0,00 min: Disolvente B al 5 %	
	0,00 - 2,50 min: Disolvente B al 5 % → 95 %	

ES 2 690 341 T3

	2,50 - 4,00 min: Disolvente B al 95 %
	4,00 - 4,50 min: 95 % → Disolvente B al 5 %
	4,50 - 6,00 min: Disolvente A al 95%

Método C:

Columna:	Waters, X-Bridge C18, 3,5 µm, 2,1 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
Rango de masas:	100 - 800 m/z
Fragmentador:	70
Ganancia EMV:	Umbral: 1 mAU; Incremento: 2 nm; UV: 220-320 nm
Inyección:	Patrón 1 µL
Flujo:	0,8 mL/min
Temp. columna:	25°C
Gradiente:	0,00 min: Disolvente B al 2 %
	0,00 - 4,00 min: Disolvente B al 2 % → 98 %
	4,00 - 6,00 min: Disolvente B al 98%

Método D:

Columna:	Waters, X-Bridge C18, 3,5 µm, 2,1 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
Rango de masas:	100 - 800 m/z
Fragmentador:	70
Ganancia EMV:	Umbral: 1 mAU; Incremento: 2 nm; UV: 220-320 nm
Inyección:	Patrón 1 µL
Flujo:	0,8 mL/min
Temp. columna:	35°C

ES 2 690 341 T3

Gradiente:	0,00 min: Disolvente B al 2 %
	0,00 - 4,00 min: Disolvente B al 2% → 98%
	4,00 - 6,00 min: Disolvente B al 98%

Método E:

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
Rango de masas:	100 - 800 m/z
Fragmentador:	70
Ganancia EMV:	Umbral: 1 mAU; Incremento: 2 nm; UV: 220-320 nm
Inyección:	Patrón 1 µL
Flujo:	1,0 mL/min
Temp. columna:	35°C
Gradiente:	0,00 min: Disolvente B al 2 %
	0,00 - 3,50 min: Disolvente B al 2% → 98%
	3.50 - 6,00 min: Disolvente B al 98%

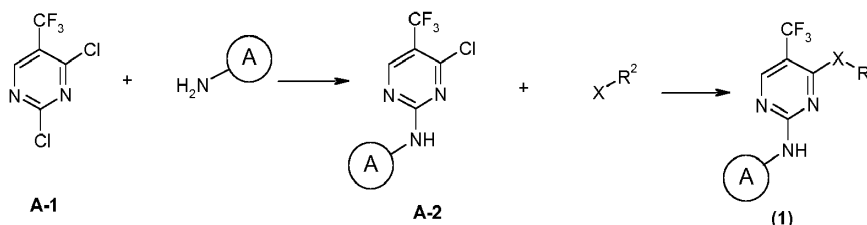
Método F:

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
Rango de masas:	100 - 800 m/z
Fragmentador:	70
Ganancia EMV:	Umbral: 1 mAU; Incremento: 2 nm; UV: 220-320 nm
Inyección:	Patrón 1 µL
Flujo:	1,0 mL/min
Temp. columna:	35°C

Gradiente:	0,00 min: Disolvente B al 2 %
	0,00 - 3.50 min: Disolvente B al 2% → 98%
	3,50 - 6,00 min: Disolvente B al 95 %

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención se preparan mediante los métodos de síntesis descritos a continuación, en los que los sustituyentes de las fórmulas generales tienen los significados especificados anteriormente. Se pretende que estos métodos ilustren 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, estos se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar análogamente a los compuestos o métodos conocidos descritos en la presente memoria. Las sustancias descritas en la bibliografía se preparan de acuerdo con los métodos de síntesis publicados.

Esquema de Reacción A



- 10 X = O, S

Los compuestos de ejemplo de **tipo (1)** se preparan a partir de 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina **A-1** mediante sustitución aromática nucleófila del cloro en la posición 2 de la pirimidina utilizando una amina A-NH₂ y posterior intercambio del segundo cloro con un alcohol OR² o un sulfuro SR² o mediante acoplamiento de haluros metálicos de bencilo HalmetR². A y R² son ambos grupos adecuados para llegar a los compuestos de ejemplo.

- 15 Las sustituciones nucleofílicas aromáticas en **A-1** y **A-2** se llevan a cabo utilizando métodos conocidos de la bibliografía en disolventes comunes, tales como, por ejemplo, THF, DCM, NMP, tolueno, DMSO o DMF utilizando una base, tal como por ejemplo DIPEA, LiOH, Cs₂CO₃, o KOtBu, un ácido tal como HCl o un ácido de Lewis tal como ZnCl₂. Las aminas A-NH₂, los alcoholes OR², los sulfuros SR² y los compuestos organometálicos utilizados son obtenibles comercialmente o se pueden sintetizar utilizando métodos conocidos de la bibliografía. Las 2-amino-4-oxo-5-trifluorometilpirimidinas o los compuestos análogos tio o carbo de **tipo (1)** que se pueden obtener directamente por medio de estos métodos de reacción se pueden modificar adicionalmente en **A** y **R²** en un punto adecuado de una manera conocida a partir de la bibliografía o de una manera análoga a la misma para formar otros derivados de **tipo (1)**. Así, por ejemplo, los grupos **A** y **R²** de las 2-amino-4-oxo-5-trifluorometilpirimidinas o 2-amino-4-tio-5-trifluorometilpirimidinas directamente accesibles de **tipo (1)**, que consisten en un ácido carboxílico, el ácido sulfónico, el arilo o heteroarilo sustituido con halógeno o amino, se puede convertir mediante reacciones de sustitución (en el propio heteroarilo), alquilación, acilación, aminación o adición.

Sustancias de partida

- 30 Las sustancias de partida, si no se describe la preparación de las mismas, son obtenibles comercialmente, conocidas a partir de la bibliografía o fácilmente obtenibles por el experto en la técnica utilizando métodos generales, por ejemplo.

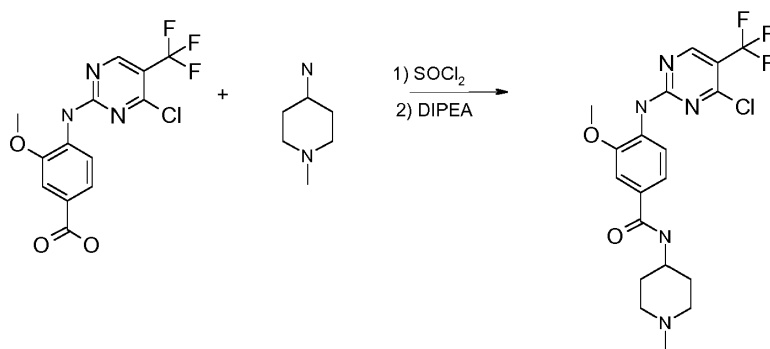
Ácido 4-amino-2-fluoro-5-metoxi-benzoico (documento WO 2008040951),

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

Ácido 4-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico,

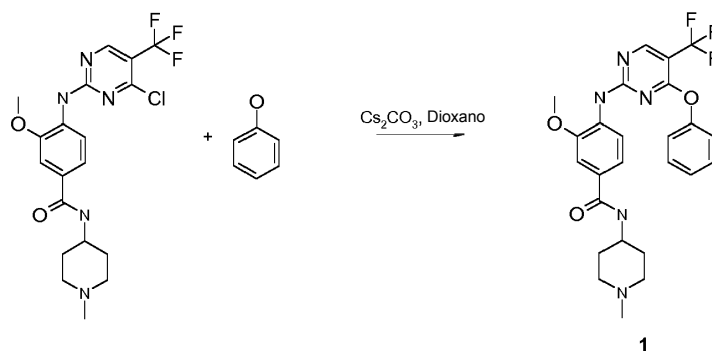
- 35 **Ácido 4-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxibenzoico,** (análogamente al documento WO 2007003596).

Ejemplo 1: 3-metoxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-(4-fenoxi-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida a) Síntesis de 4-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida



5 El ácido 4-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico (5 g) se suspende en tolueno (150 ml) y se combina con cloruro de tionilo (1,77 ml), se agita durante 2 h a 110°C y después de enfriar, el disolvente se elimina a vacío. El residuo se recoge en THF (50 ml), se enfría a 0°C y se le añade gota a gota una solución de 4-amino-1-metilpiperidina (1,396 g) y diisopropiletilamina (4,19 ml). A continuación, la mezcla de reacción se deja calentando a TA y se agita durante la noche. Después de filtrar, el residuo se seca durante la noche a 50°C.

b) Síntesis de 3-metoxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-(4-fenoxi-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida



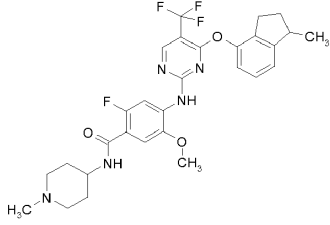
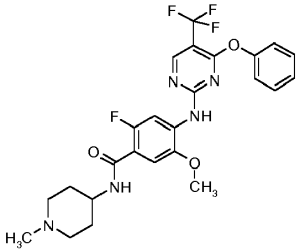
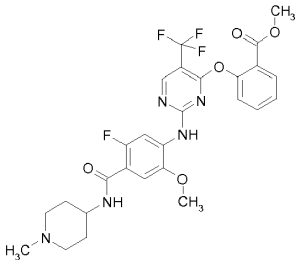
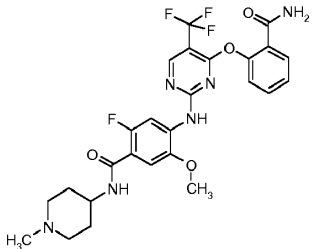
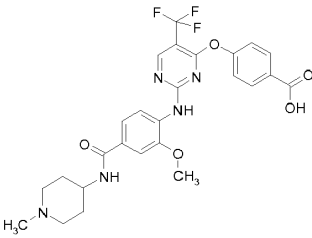
10 La 4-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida (50 mg) y fenol (21,3 mg) se disuelven en dioxano (0,3 ml). Se añaden piridina (36,4 µL) y Cs₂CO₃ (235 mg) y la suspensión se agita durante la noche a 80°C. A continuación, la mezcla de reacción se diluye con metanol (5 ml) y se mezcla con Isolute. El disolvente se elimina a vacío y a continuación la mezcla se purifica mediante HPLC preparativa.

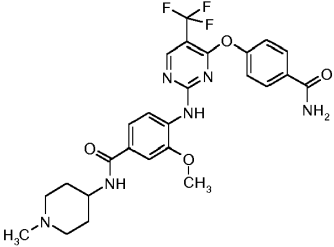
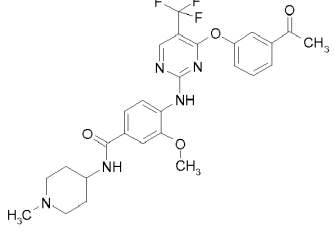
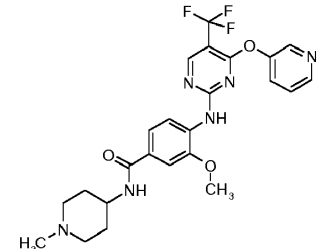
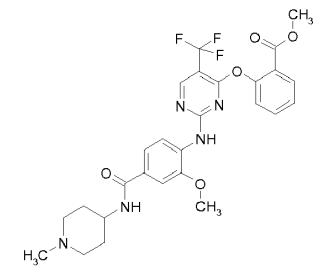
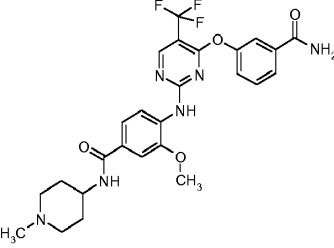
(PTK2 IC₅₀ = 35 nmoles)

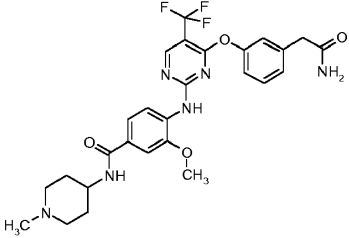
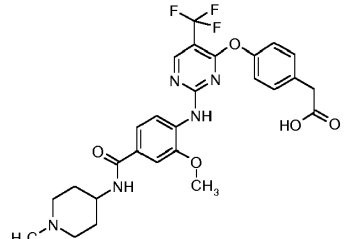
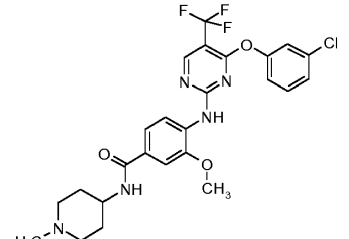
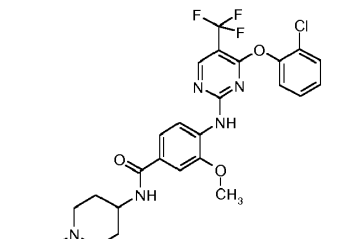
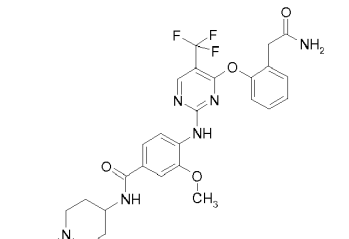
15 Los siguientes compuestos 2 a 51 se sintetizan análogamente, con las correspondientes 4-cloro-5-trifluorometilpirimidinas como eductos:

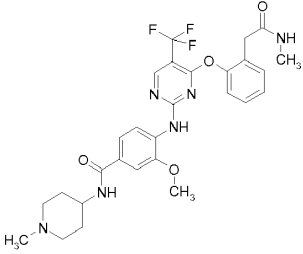
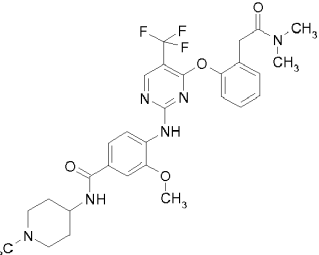
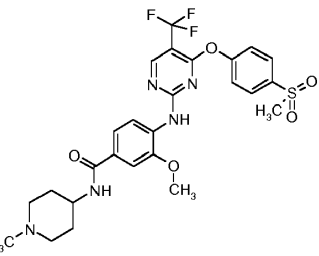
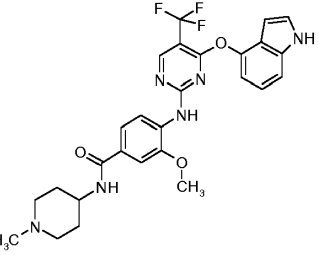
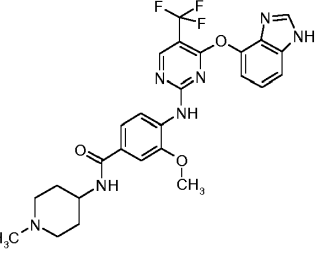
Ejemplos 2 - 49; Ejemplos de Referencia 50/51

Núm.	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
2		2,35	556	88

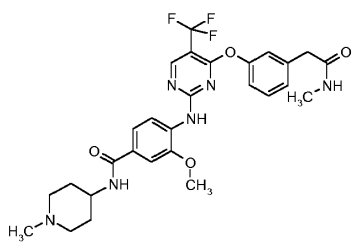
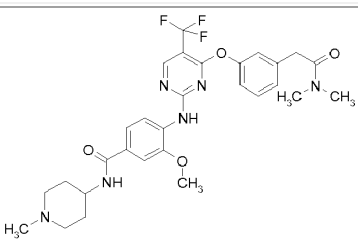
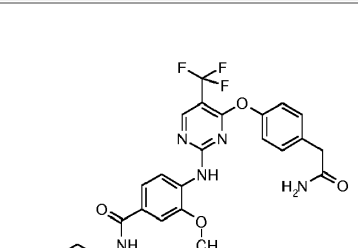
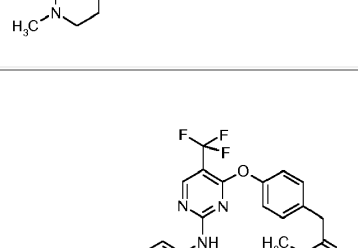
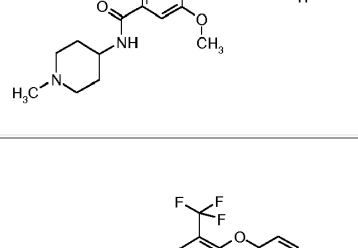
Núm.	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
3		2,43	574	99
4		2,03	520	48
5		1,89	462	11
6		1,20	563	52
7		1,21	546	400

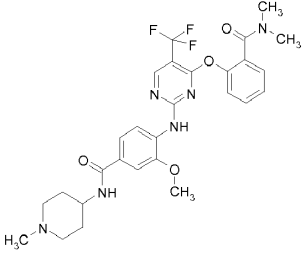
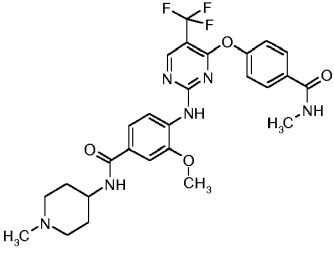
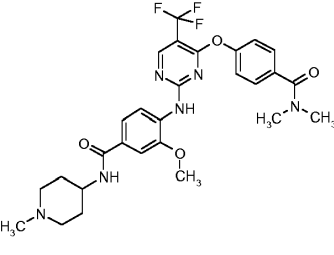
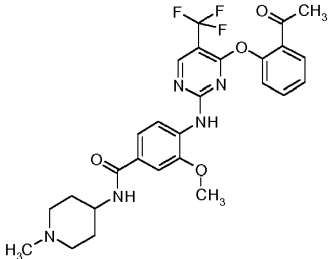
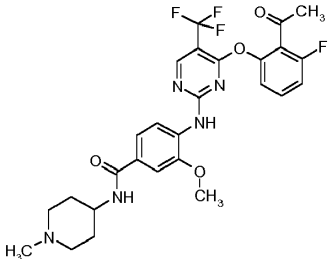
Núm.	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
8		1,65	545	30
9		1,87	544	47
10		1,69	503	64
11		1,88	560	8
12		1,64	545	25

Núm.	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
13		1,61	559	17
14		1,24	560	89
15		2,04	536	64
16		1,98	536	85
17		1,63	559	78

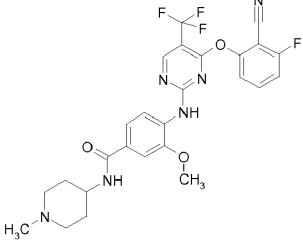
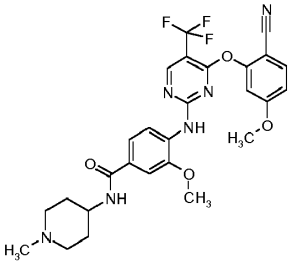
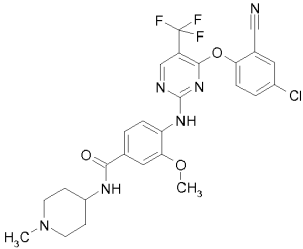
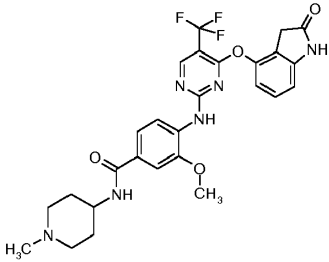
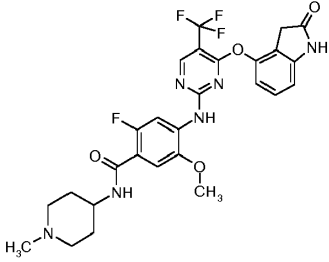
Núm.	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
18		1,64	573	392
19		1,76	587	82
20		1,76	580	114
21		1,87	541	43
22		1,66	542	19

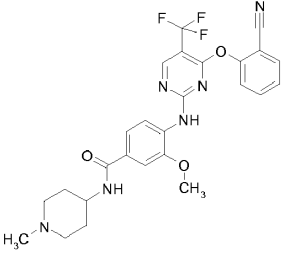
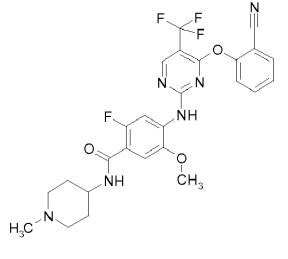
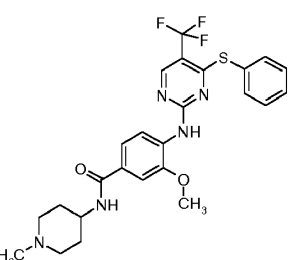
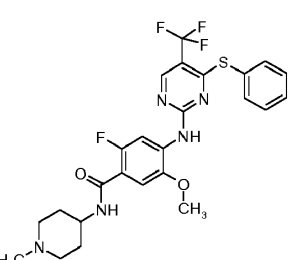
Núm.	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
23		1,65	542	38
24		1,75	545	25
25		1,79	559	74
26		1,82	573	67
27		1,73	559	

Núm.	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
28		1,76	573	36
29		1,84	587	41
30		1,81	559	39
31		1,78	573	49
32		1,88	587	36

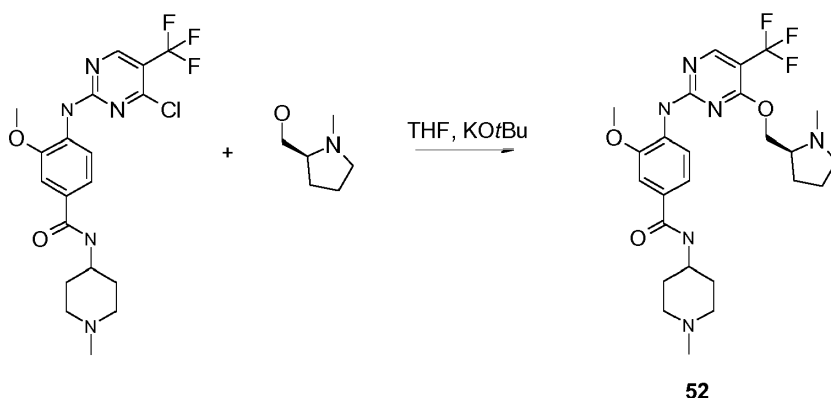
Núm.	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
33		1,77	573	238
34		1,74	559	62
35		1,85	573	65
36		1,89	544	58
37		1,75	562	139

Núm.	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
38		2,17	568	81
39		2,07	586	12
40		2,09	605	30
41		2,09	605	30
42		2,05	561	8

Núm.	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
43		2,03	545	31
44		1,96	557	47
45		2,04	561	20
46		1,88	557	69
47		1,92	575	150

Núm.	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
48		2,03	527	6
49		2,10	545	7
50		2,01	518	64
51		2,10	536	70

Ejemplo de Referencia 52: 3-metoxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-[4-((S)-1-metilpirrolidin-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-benzamida

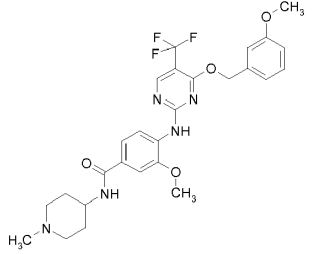
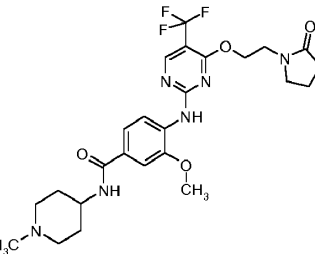
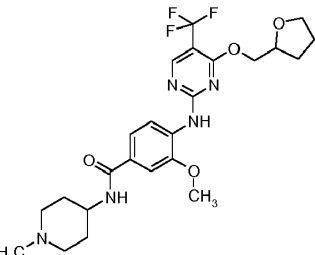
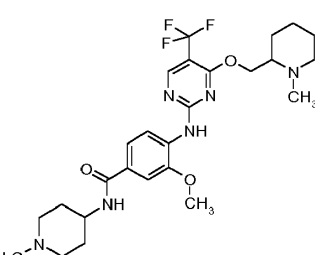
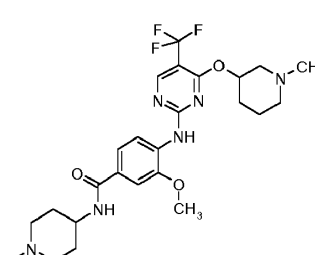


5 La (S)-(-)-2-hidroximetil-1-metilpirrolidina (19,5 mg) se suspende en THF y a 0°C se le añade una solución de KOtBu (1 mol/L en tBuOH, 0,29 ml) y (4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metil-piperidin-4-il) - benzamida (50 mg, véase el Ejemplo 1, etapa a). Después de 30 min a RT, se añade más KOtBu (1 mol/l en tBuOH, 0,29 ml) y la mezcla de reacción se calienta a 80°C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava 3 veces con solución de HCl 0,1 N. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío. La purificación final se lleva a cabo mediante HPLC preparativa. (PTK2 Cl_{50} = 35 nmoles).

Los siguientes compuestos 53 a 84 se sintetizan análogamente, con las correspondientes 4-cloro-5-trifluorometilpirimidinas como eductos:

10 **Ejemplos de Referencia 53 - 65; Ejemplos 66 - 84**

Núm.	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 Cl_{50} [nM]
53		2,35	500	7852
54		2,42	542	3054
55		2,29	494	3295

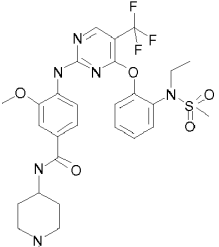
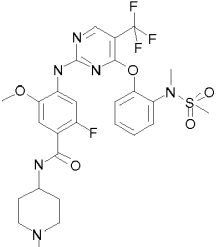
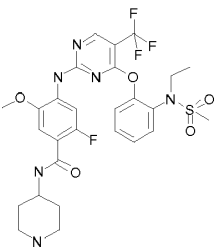
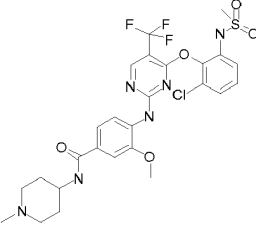
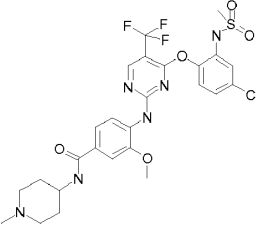
Núm.	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
56		2,17	546	16
57		1,75	537	39
58		1,97	510	15
59		2,06	537	56
60		2,04	523	74

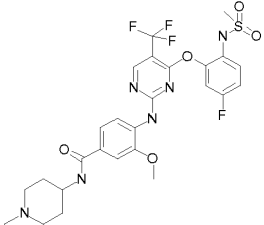
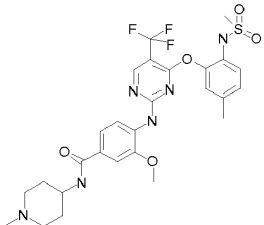
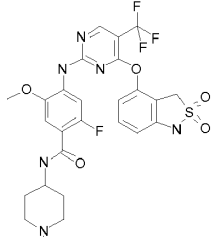
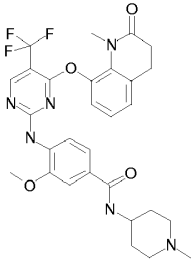
Núm.	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
61		2,21	590	104
62		2,18	576	36
63		2,10	524	40
64		2,44	522	225
65		1,83	498	61

ES 2 690 341 T3

Núm.	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
66		1,92	585	222
67		2,07	615	10000
68		1,92	569	19
69		2,07	559	161
70		2,05	559	9

Núm.	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 Cl ₅₀ [nM]
71		1,28	487	400
72		1,90	559	127
73		1,40	595	3
74		1,30	593	365
75		1,81	609	10

Núm.	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 Cl ₅₀ [nM]
76		1,90	623	27
77		1,88	627	12
78		1,94	641	38
79		1,35	629	6
80		1,35	629	10

Núm.	Estructura	t _{Ret} (HPLC) [min]	MS (M+H) ⁺	PTK2 CI ₅₀ [nM]
81		1,36	613	4
82		1,56	609	12
83		1,36	611	400
84		1,90	585	245

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

Prueba de enzima PTK2

- 5 Esta prueba 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, Núm.: 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 10 µL de cada dilución se dispensan por pocillo en una placa de microtitulación de 96 pocillos (placa base transparente en forma de U, Greiner Núm. 650101) (los inhibidores se prueban por duplicado) y se mezclan con 10 L/pocillo de quinasa PTK2 (0,01 µg/pocillo). La quinasa PTK2 se diluye previamente con 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 prueba y la quinasa PTK2 se preincubaron durante 1 h a temperatura ambiente y se agitaron 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 Inhibidor de Fosfatasa 1 (Sigma, Núm.: P2850), ATP 50 µM (Sigma, Núm.: A3377; solución de partida 15 mM)). La reacción se inicia mediante la adición de 10 L/pocillo de sustrato poli(Glu, Tyr) (25 µg/pocillo de poli(Glu,Tyr), 0,05 g/pocillo de poli(Glu,Tyr) disuelto en TRIS/HCl 250 mM de 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 somete a agitación orbital durante 5 min más a RT (500 U/min) .

Se transfieren 55 µl de la mezcla de reacción a una placa de estreptavidina (Strepta Well High Bind (transparente, 96 pocillos) fabricada por Roche, Núm.: 11989685001) y se incuban durante 1 ha RT (agitación orbital a 500 rpm). A continuación, la placa de microtitulación se lava tres veces con 200 µL/pocillo de D-PBS (Invitrogen, Núm.: 14190). A continuación, se añaden 100 µl de anticuerpo DELFIA Eu-N1 Anti-Fosfotirosina PY20 diluido 1:2000 (Perkin Elmer, Núm.: AD0038, 1:2000 diluido en tampón de prueba DELFIA (Perkin Elmer, Núm.: 1244-111)) y se incuba durante 1 ha RT (agitación a 500 rpm). A continuación, la placa se lava tres veces con 200 µl/pocillo de tampón de lavado DELFIA (Perkin Elmer, Núm.: 1244-114), se añaden 200 µl/pocillo de solución de refuerzo (Perkin Elmer, Núm.: 1244-105) y el conjunto se incuba durante 10 minutos a RT (agitación a 300 rpm).

A continuación se mide la fluorescencia de Europio diferida 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 prueba) y muestran una actividad quinasa no inhibida. Los pocillos que contienen tampón de prueba en lugar de enzima actúan como control de la actividad de la quinasa de fondo.

Los valores de CI_{50} se determinan a partir de análisis de concentración-actividad por cálculo iterativo utilizando un algoritmo de análisis de la curva sigmoidea (FIFTY, basado en GraphPad Prism versión 3.03) con un coeficiente variable de Hill.

Ensayo en Agar Blando

Esta prueba 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 de anclaje"). Después de un tiempo de incubación de dos semanas, la vitalidad celular se demuestra mediante tinción con azul de Alamar (resazurina).

Las células PC-3 (ATCC CRL-1435) se cultivan en matraces de cultivo celular (175 cm²) con Medio F12 de Kaighn (Gibco, Núm.: 21127) que había sido complementado con suero de ternera fetal al 10% (Invitrogen, Núm.: 16000-044). Los cultivos se incuban en la incubadora a 37°C y CO₂ al 5% y se ejecutan dos veces a la semana. La prueba se lleva a cabo en placas de microtitulación (Greiner, Núm.: 655185) y consiste en una capa inferior compuesta por 90 µL de medio con agarosa al 1,2% (Invitrogen, gel de agarosa al 4% 1x líquido 40 mL, Núm.: 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 prueba (sin la adición de agarosa). Para preparar la capa inferior, la agarosa al 4% se somete a decocción con 10 × D-PBS (Gibco, Núm.: 14200) y H₂O y por lo tanto se prediluye en agarosa al 3% en 1 × D-PBS. La última se ajusta con medio de cultivo (Medio F12 de Kaighn/FCS al 10%) y FCS hasta una dilución final de 1,2% de agarosa en Medio F12 de Kaighn con FCS al 10%. A cada pocillo de una placa de microtitulación se le suministran 90 µL de la suspensión para la capa inferior y se enfría a RT durante 1 h. Para la capa celular, las células PC-3 se separan utilizando tripsina (Gibco, 0,05%; Núm.: 25300), se cuentan y se siembran en 60 µL de Medio 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 prueba (30 µL de diluciones en serie) se agregan para mediciones cuádruples. La concentración de los compuestos de ensayo generalmente cubre un rango de prueba de entre 10 µM y 0,3 nM. Los compuestos (solución de partida: 10 mM en 100% de DMSO) se prediluyen en Medio F12 de Kaighn + DMSO al 6%, para obtener una concentración final de DMSO al 1%. Las células se incuban a 37°C y CO₂ al 5% en una atmósfera saturada de vapor de agua durante 14 días. La actividad metabólica de las células vivas se demuestra a continuación con el colorante Alamar Blue (AbD Serotec, Núm.: BUF012B). Para realizar esto, se añaden 18 µL/pocillo de una suspensión de Alamar Blue y el conjunto se incuba durante aprox. 8 h en la incubadora a 37°C. El control positivo consiste en pocillos vacíos que se cargan con una mezcla de 18 µL de Alamar Blue 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 las concentraciones-análisis de actividad por cálculo iterativo utilizando un algoritmo de análisis de la curva sigmoidea (FIFTY, basado en GraphPad Prism versión 3.03) con un coeficiente variable de Hill.

55 Ensayo de Fosfo-PTK2 (pY397)

Esta prueba celular se utiliza para determinar la influencia de los inhibidores de PTK2 en el estado de la fosforilación de PTK2 en tirosina 397 (pY397).

Las células PC-3 (carcinoma de próstata, ATCC CRL-1435) se cultivan en matraces de cultivo celular (175 cm²) con

Medio F12 de Kaighn (Gibco, Núm.: 21127) con la adición de suero de ternera fetal al 10% (Invitrogen, Núm.: 16000-044). Los cultivos se incuban en la incubadora a 37°C y CO₂ al 5% y se ejecutan dos veces a la semana.

5 Para la prueba, se siembran 2 x 10⁴ células por pocillo/90 µL de medio en placas de microtitulación de 96 pocillos (Costar, Núm.: 3598) y se incuban durante la noche en la incubadora a 37°C y CO₂ al 5%. Los compuestos de prueba usualmente cubre un rango de 50 µM y 0,8 nM. Los compuestos de ensayo (solución de partida: 10 mM en DMSO al 100%) se diluyen en medio/medio DMSO al 10% de manera que la concentración final es DMSO al 1%. Las células se incuban en la incubadora a 37°C y CO₂ al 5% durante 2 h. A continuación, se retira el sobrenadante del cultivo y las células se fijan con 150 µl de formaldehído al 4% en D-PBS durante 20 min a temperatura ambiente. 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 a continuación se incuba durante 90 min con tampón de bloqueo (leche desnatada en polvo al 5% (Maresi Fixmilch) en TBST (25 mM) Tris/HCl, 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, Núm.: 44-625G), que se diluye 1:200 en tampón de bloqueo. Para fines de control, alternativamente se utiliza un anticuerpo para PTK2 [total] (clon 4.47 monoclonal de ratón, Upstate, Núm.: 05-537), diluido 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 L/pocillo de segundo anticuerpo. Con el fin de detectar el anticuerpo para fosfo-PTK2 [pY397] unido se utiliza un anticuerpo de cabra-anti-conejo que se acopla con peroxidasa de rábano picante (Dako, Núm.: P0448; dilución 1:500 en tampón de bloqueo). Para detectar anticuerpos [total] para PTK2 unidos se utiliza un anticuerpo de conejo anti-ratón, que también se acopla con peroxidasa de rábano picante (Dako, Núm.: PO161; dilución 1:1000 en tampón de bloqueo). Esta incubación se lleva a cabo durante 1 h a RT con agitación orbital suave. El césped celular se lava de nuevo cinco veces con 100 µL de Tween al 0,1% en D-PBS durante 5 minutos 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 TMB (KPL, Núm.: 50-76-02) y solución de peroxidasa B (H₂O₂) (KPL, Núm.: 50-65-02). El desarrollo de la mancha tiene lugar durante 10-30 minutos 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). Se utiliza la inhibición de la tinción inmunológica anti-fosfo PTK2 [pY397] para determinar los valores de CE₅₀. La tinción con anticuerpos anti-PTK2 [total] tiene finalidad de control y debe permanecer constante bajo la influencia del inhibidor. Los valores de CE₅₀ se determinan a partir de los análisis de concentración-actividad mediante cálculo iterativo con la ayuda de un algoritmo de análisis de la curva sigmoidea (FIFTY, basado en GraphPAD Prism Version 3.03) con un coeficiente variable de Hill.

Las sustancias de la presente invención son inhibidores de la quinasa PTK2. En vista de sus propiedades biológicas, los nuevos compuestos de fórmula general (1), sus isómeros y sus sales fisiológicamente aceptables son adecuados para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anormal.

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

Por ejemplo, los siguientes cánceres se pueden tratar con compuestos de acuerdo con la invención, sin estar restringidos a los mismos:

45 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 y astrocitoma infantil desmoplásico; linfomas del cerebro, metástasis cerebrales, tumor hipofisario tal como prolactinoma, incidentaloma hipofisario, adenoma que produce HGH (hormona del crecimiento humano) 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 glómico-carotídeo, 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 de recto, colon, ano y duodeno; tumores palpebrales (basaloma o adenocarcinoma del aparato palpebral); retinoblastoma; carcinoma de páncreas; carcinoma de la vejiga; tumores de pulmón (carcinoma bronquial - cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) tales como, por ejemplo, carcinomas epiteliales en placa de células fusiformes, adenocarcinomas (acinares, parietales, bronquioloalveolares) y carcinoma bronquial de células grandes (carcinoma de células gigantes, carcinoma de células claras)); cáncer de mama tal como carcinoma ductal, lobular, mucinoso o tubular, carcinoma de Paget; linfomas no Hodgkin (NHL linfático B o linfático T) tal como, por ejemplo, leucemia de células pilosas, linfoma de Burkitt o mucositis fungoide; enfermedad de Hodgkin; cáncer uterino (carcinoma de cuerpo uterino o carcinoma endometrial); síndrome CUP (Cáncer de Origen

Primario Desconocido); cáncer de ovario (carcinoma ovárico-cistoma mucinoso o seroso, tumores endometriodeales, 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 germinativas o no germinativas); cáncer de laringe tales como, por ejemplo, tumores supraglótico, glótico y subglótico de las cuerdas vocales; cáncer de hueso tal como, por ejemplo, osteocondroma, condroma, condroblastoma, fibroma condromixoide, 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 la cavidad oral (carcinoma de los labios, la lengua, la cavidad oral), carcinoma nasofaríngeo (tumores del nariz, linfoepitelioma), carcinoma faríngeo, carcinomas orofaríngeos, carcinomas de las amígdalas (malignoma de las amígdalas) y (base de) lengua, carcinoma hipofaríngeo, carcinoma laríngeo (cáncer de la laringe), tumores de los senos paranasales y la cavidad nasal, tumores de las glándulas salivales y las orejas; 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 (papilar, adenocarcinoma tubular o mucinoso, carcinoma adenoescamoso, escamoso o indiferenciado; melanomas malignos tales como, por ejemplo, superficial diseminado (SSM), nodular (NMM), lentigo-maligno (LMM), lentiginoso acral (ALM) o melanoma amelanótico (AMM); cáncer renal tal como, por ejemplo, carcinoma de células renales (hiper nefroma o tumor de Grawitz); cáncer de esófago; cáncer de pene; cáncer de próstata; cáncer vaginal o carcinoma vaginal; carcinomas tiroideos tales como, por ejemplo, carcinoma tiroideo papilar, folicular, medular o anaplásico; carcinoma de timo (timoma); cáncer de la uretra (carcinoma de la uretra, carcinoma urotelial) y cáncer de la vulva.

Los nuevos compuestos se pueden utilizar para la prevención, el tratamiento a corto o largo plazo de las enfermedades mencionadas anteriormente, opcionalmente también combinados con radioterapia u otros compuestos de "estado de la técnica", tales como, por ejemplo, sustancias citostáticas o citotóxicas, inhibidores de la proliferación celular, sustancias antiangiogénicas, esteroides o anticuerpos.

Los compuestos de fórmula general (1) se pueden utilizar solos o combinados con otras sustancias activas de acuerdo con la invención, opcionalmente también combinados con otras sustancias farmacológicamente activas.

Los agentes quimioterapéuticos que se pueden administrar combinados con los compuestos de acuerdo con la invención incluyen, sin restringirse a, 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, octreótido), inhibidores de aromataza (p.ej. anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano), agonistas y antagonistas de LHRH (p.ej. acetato de goserelina, leuprolida), inhibidores de factores de crecimiento (factores de crecimiento tales como, por ejemplo, "factor de crecimiento derivado de plaquetas" y "factor de crecimiento de hepatocitos", los inhibidores son por ejemplo anticuerpos contra el "factor de crecimiento", anticuerpos contra el "receptor del factor de crecimiento" e inhibidores de tirosina quinasa, tales como, por ejemplo, gefitinib, lapatinib y trastuzumab); inhibidores de la señal de transducción (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., antraciclina tales como doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina); derivados de platino (p.ej., cisplatino, oxaliplatino, carboplatino); agentes de alquilación (p.ej., estramustina, mecloretamina, melfalán, clorambucilo, busulfano, dacarbacina, 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, mitoxantrona) y diversos agentes quimioterapéuticos tales como amifostina, anagrelido, clodronato, filgrastina, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazona, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfímero.

Las preparaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones - particularmente soluciones para inyectables (s.c., i.v., i.m.) e infusión - elixires, emulsiones o polvos dispersables. El contenido de compuesto o compuestos farmacéuticamente activos debe estar en el intervalo de 0,1 a 90% en peso, preferiblemente de 0,5 a 50% en peso de la composición total, es decir, en cantidades suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación. especificado a continuación. Las dosis especificadas pueden administrar, si fuera necesario, varias veces al día.

Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando la sustancia o 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 alginico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para retrasar la liberación, tales como carboximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

Los comprimidos recubiertos se pueden preparar por lo tanto recubriendo núcleos producidos análogamente para los

5 comprimidos con sustancias normalmente utilizadas para recubrimientos de comprimidos, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr una liberación retardada o prevenir incompatibilidades, el núcleo también puede consistir en varias capas. De forma similar, el recubrimiento de comprimidos puede consistir en varias capas para conseguir una liberación retardada, posiblemente utilizando los excipientes mencionados anteriormente para las comprimidos.

10 Los 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, glicerol o azúcar y un potenciador del sabor, p.ej., un aromatizante tal como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener coadyuvantes o espesantes de suspensión 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.

15 Las soluciones para inyección e infusión se preparan de la manera habitual, por ejemplo, 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 se utiliza agua como diluyente, por ejemplo, se pueden utilizar opcionalmente disolventes orgánicos como agentes solvatantes o coadyuvantes de disolución, y se pueden transferir a viales de inyección o ampollas o botellas de infusión.

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

20 Se pueden preparar supositorios adecuados, por ejemplo, mediante mezcla con portadores proporcionados para este fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

25 Los excipientes que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como parafinas (p.ej., fracciones de petróleo), aceites vegetales (p.ej., aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (p.ej., etanol o glicerol), portadores tales como p.ej., polvos minerales naturales (p.ej., caolines, arcillas, talco, creta), 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 gastados al sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (p.ej., estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

30 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 portadores mencionados anteriormente, 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, se pueden utilizar al mismo tiempo lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco para el procedimiento 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, se pueden utilizar soluciones de las sustancias activas con vehículos líquidos adecuados.

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

40 Sin embargo, a veces puede ser necesario apartarse de las cantidades especificadas, dependiendo del peso corporal, la vía de administración, la respuesta del individuo al medicamento, la naturaleza de su formulación y el tiempo o intervalo en que se administra el medicamento. Por lo tanto, en algunos casos puede ser suficiente utilizar menos de la dosis mínima indicada anteriormente, 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.

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

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

A)

Comprimidos	por comprimido
sustancia activa de acuerdo con la fórmula (1)	100 mg
lactosa	140 mg

ES 2 690 341 T3

Comprimidos	por comprimido
almidón de maíz	240 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
estearato de magnesio	5 mg
	500 mg

5 La sustancia activa finamente molida, la lactosa y parte del almidón de maíz se mezclan. La mezcla se tamiza, a continuación 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.

B)

Comprimidos	por comprimido
sustancia activa de acuerdo con la fórmula (1)	80 mg
lactosa	55 mg
almidón de maíz	190 mg
celulosa microcristalina	35 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
sal de sodio de carboximetil almidón	23 mg
estearato de magnesio	2 mg
	400 mg

10 La sustancia activa finamente molida, parte del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza y se trabaja con el almidón de maíz restante y el agua para formar un producto granulado que se seca y se tamiza. La sal de sodio de carboximetil almidón y el estearato de magnesio se añaden y se mezclan y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño adecuado.

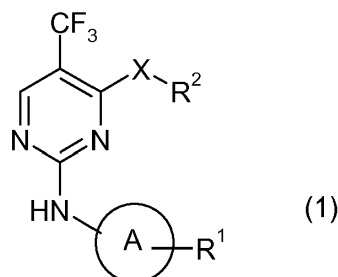
C) Solución de ampolla

sustancia activa de acuerdo con la fórmula (1)	50 mg
cloruro de sodio	50 mg
agua para inyectables	5 mL

15 La sustancia activa se disuelve en agua a su propio pH u opcionalmente a un pH de 5,5 a 6,5 y se añade cloruro de sodio para que sea isotónica. La solución obtenida se filtra libre de pirógenos y el producto filtrado se transfiere en condiciones asépticas en ampollas que a continuación se esterilizan y sellan por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de sustancia activa.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (1)



en donde

5 **A** indica fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más **R¹** idénticos o diferentes;

X indica O;

R¹ indica hidrógeno o un grupo seleccionado entre **R^a**, **R^b** y **R^c** sustituidos con uno o más **R^c** y/o **R^b** idénticos o diferentes;

10 **R²** es un grupo seleccionado entre arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5 a 12 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más **R^b** y/o **R^c** idénticos o diferentes;

cada uno de **R^a** se selecciona independientemente entre sí entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₄-C₁₆, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 12 miembros y heteroarilalquilo de 6 a 18 miembros;

15 cada uno de **R^b** es un grupo adecuado y cada uno de se selecciona independientemente entre =O, -OR^c, haloalquiloxi C₁-C₃, -OCF₃, =S, -SR^c, =NR^c, =NOR^c, =NNR^cR^c, =NN(R⁹)C(O)NR^cR^c, -NR^cR^c, -ONR^cR^c, -N(OR^c)R^c, -N(R⁹)NR^cR^c, halogen, -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(R⁹)NR^cR^c, -C(O)N(R⁹)OR^c, -C(NR⁹)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(NR⁹)NR^cR^c, -SC(O)R^c, -SC(O)OR^c, -SC(O)NR^cR^c, -SC(NR⁹)NR^cR^c, -N(R⁹)C(O)R^c, -N[C(O)R^c]₂, -N(OR⁹)C(O)R^c, -N(R⁹)C(NR⁹)R^c, -N(R⁹)N(R⁹)C(O)R^c, -N[C(O)R^c]₂NR^cR^c, -N(R⁹)C(S)R^c, -N(R⁹)S(O)R^c, -N(R⁹)S(O)OR^c, -N(R⁹)S(O)₂R^c, -N[S(O)₂R^c]₂, -N(R⁹)S(O)₂OR^c, -N(R⁹)S(O)₂NR^cR^c, -N(R⁹)S(O)₂NR^cR^c, -N(R⁹)C(O)OR^c, -N(R⁹)C(O)SR^c, -N(R⁹)C(O)NR^cR^c, -N(R⁹)C(O)NR⁹NR^cR^c, -N(R⁹)N(R⁹)C(O)NR^cR^c, -N(R⁹)C(S)NR^cR^c, -N(R⁹)C(O)₂R^c, -N(R⁹)C(O)₂NR^cR^c, -N[C(O)₂R^c]₂, -N(R⁹)C(O)₂OR^c, -N(R⁹)C(O)₂NR^cR^c, -N[C(O)₂OR^c]₂, -N[C(O)₂NR^cR^c]₂, -N(R⁹)C(O)₂OR^c, -N(R⁹)C(NR⁹)OR^c, -N(R⁹)C(NOH)R^c, -N(R⁹)C(NR⁹)SR^c y -N(R⁹)C(NR⁹)NR^cR^c;

25 cada uno de **R^c** independientemente entre sí indica hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^d** y/o **R^e** idénticos o diferentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₄-C₁₁, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 12 miembros y heteroarilalquilo de 6 a 18 miembros;

30 cada uno de **R^d** es un grupo adecuado y cada uno de se selecciona independientemente entre =O, -OR^e, haloalquiloxi C₁-C₃, -OCF₃, =S, -SR^e, =NR^e, =NOR^e, =NNR^eR^e, =NN(R⁹)C(O)NR^eR^e, -NR^eR^e, -ONR^eR^e, -N(R⁹)NR^eR^e, halogen, -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(R⁹)NR^eR^e, -C(O)N(R⁹)OR^e, -C(NR⁹)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(NR⁹)NR^eR^e, -SC(O)R^e, -SC(O)OR^e, -SC(O)NR^eR^e, -SC(NR⁹)NR^eR^e, -N(R⁹)C(O)R^e, -N[C(O)R^e]₂, -N(OR⁹)C(O)R^e, -N(R⁹)C(NR⁹)R^e, -N(R⁹)N(R⁹)C(O)R^e, -N[C(O)R^e]₂NR^eR^e, -N(R⁹)C(S)R^e, -N(R⁹)S(O)R^e, -N(R⁹)S(O)OR^e, -N(R⁹)S(O)₂R^e, -N[S(O)₂R^e]₂, -N(R⁹)S(O)₂OR^e, -N(R⁹)S(O)₂NR^eR^e, -N(R⁹)S(O)₂NR^eR^e, -N(R⁹)C(O)OR^e, -N(R⁹)C(O)SR^e, -N(R⁹)C(O)NR^eR^e, -N(R⁹)C(O)NR⁹NR^eR^e, -N(R⁹)N(R⁹)C(O)NR^eR^e, -N(R⁹)C(S)NR^eR^e, -N(R⁹)C(O)₂R^e, -N(R⁹)C(O)₂NR^eR^e, -N[C(O)₂R^e]₂, -N(R⁹)C(O)₂OR^e, -N(R⁹)C(O)₂NR^eR^e, -N[C(O)₂OR^e]₂, -N[C(O)₂NR^eR^e]₂, -N(R⁹)C(O)₂OR^e, -N(R⁹)C(NR⁹)OR^e, -N(R⁹)C(NOH)R^e, -N(R⁹)C(NR⁹)SR^e y -N(R⁹)C(NR⁹)NR^eR^e;

45 cada uno de **R^e** independientemente entre sí indica hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^f** y/o **R^g** idénticos o diferentes seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilalquilo C₄-C₁₁, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₆, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 12 miembros y heteroarilalquilo de 6 a 18 miembros;

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

cada uno de R^9 independientemente entre sí indica hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilalquilo C_4-C_{11} , arilo C_6-C_{10} , arilalquilo C_7-C_{16} , heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 12 miembros o heteroarilalquilo de 6 a 18 miembros;

- 5 en donde alquilo está formado por los subgrupos de cadenas hidrocarbonadas saturadas y cadenas hidrocarbonadas insaturadas, mientras que el último puede subdividirse adicionalmente en cadenas hidrocarbonadas con un doble enlace (alquenilo) y cadenas hidrocarbonadas con un triple enlace (alquinilo);

en donde cicloalquilo está formado por los subgrupos de anillos hidrocarbonados monocíclicos, anillos hidrocarbonados bicíclicos y anillos espiro-hidrocarbonados, mientras que cada subgrupo puede subdividirse adicionalmente en saturado e insaturado (cicloalquenilo);

- 10 en donde heterocicloalquilo se refiere a grupos que se obtienen a partir del cicloalquilo si en los anillos hidrocarbonados uno o más de los grupos $-CH_2-$ se reemplazan independientemente entre sí por los grupos $-O-$, $-S-$ o $-NH-$ o uno o más de los grupos $=CH-$ se reemplazan por el grupo $=N-$, si bien 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 átomo de oxígeno y uno azufre;

- 15 en donde arilo indica anillos de carbono mono-, bi- o tricíclicos con al menos un anillo aromático;

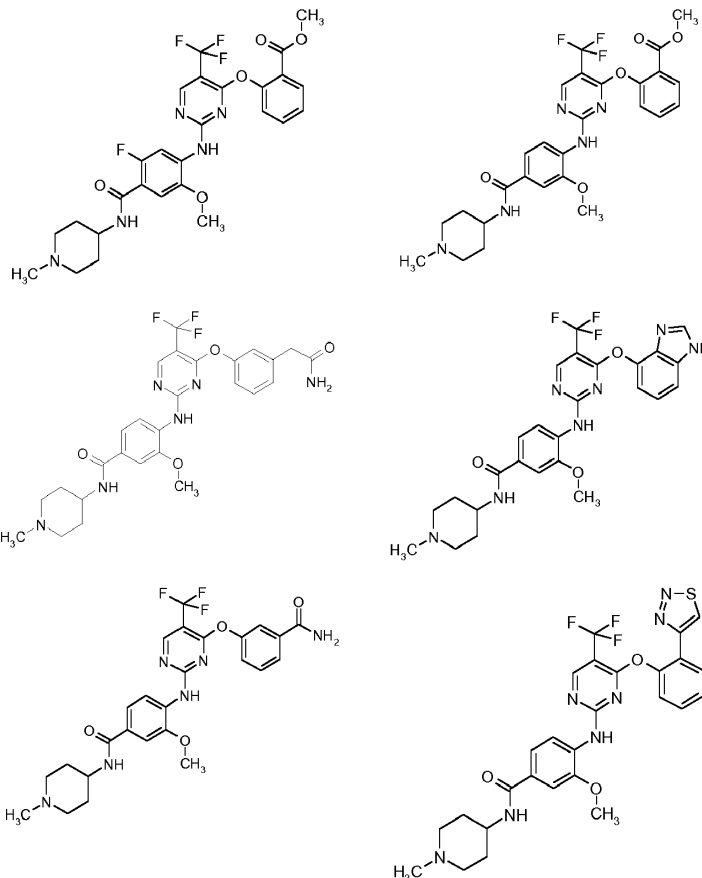
en donde heteroarilo indica anillos aromáticos monocíclicos o anillos policíclicos con al menos un anillo aromático que, en comparación con el arilo o cicloalquilo correspondientes, contiene en lugar de uno o más átomos de carbono uno o más heteroátomos idénticos o diferentes, seleccionados independientemente entre sí entre nitrógeno, azufre y oxígeno;

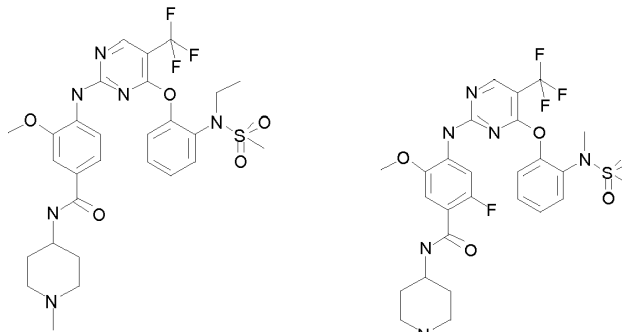
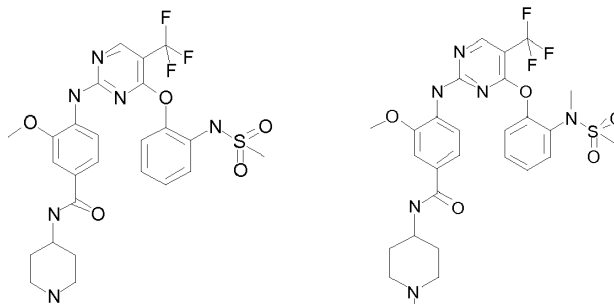
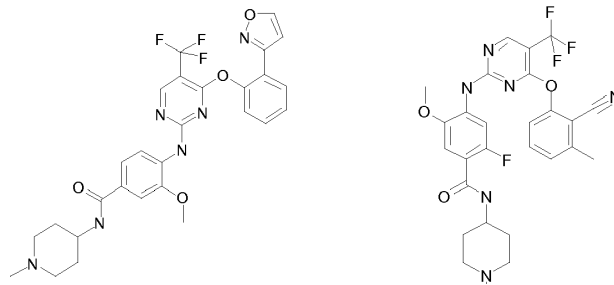
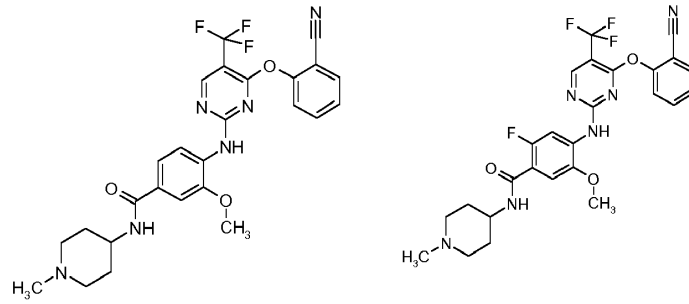
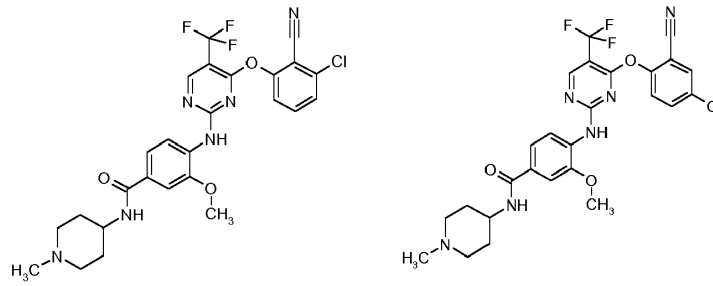
- 20 opcionalmente en forma de tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos

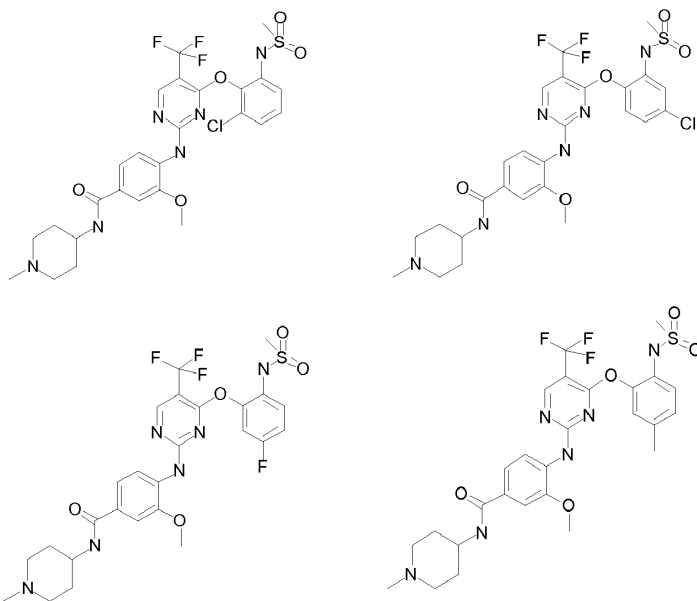
con la condición de que el compuesto no sea éster bencílico de ácido 4-[4-(4-nitro-fenoxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-benzoico.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo que consiste en

25







- 5 3. Compuestos - o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para su uso como medicamentos.
4. Compuestos - o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para preparar un medicamento con actividad antiproliferativa y/o anti-apoptótica.
- 10 5. Preparaciones farmacéuticas, que contienen como sustancia activa uno o más compuestos de fórmula general **(1)** de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2 o sus sales fisiológicamente aceptables opcionalmente combinados con excipientes y/o portadores convencionales.
6. El uso de los compuestos de fórmula general **(1)** de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención del cancer, infecciones, inflamaciones y enfermedades autoinmunitarias.
- 15 7. Una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general **(1)** de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 y al menos una sustancia activa citostática o citotóxica adicional diferente de fórmula **(1)**, opcionalmente en forma de tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos.