QF

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-063881- -00000-0000
Fecha: 2011-05-24 13:47:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 226

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y
INVENTAR

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

11-63881

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS ÙTILES EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES TALES COMO CÀNCER

SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DIRECCIÓN: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 23 de Mayo de 2011

P2011/000109

24-05-2011

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASO

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-063881- -00000-0000
Fecha: 2011-05-24 13:47:47 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 226

PETITORIO - FORMULARIO
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2011/000109**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein
Nacionalidad o Domicilio: Alemania
Lugar de Constitución: Alemania
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá, Colombia
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: **1.** Heinz Standtmueller **2.** Ioannis Sapountzis
Dirección: Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein , Alemania
Nacionalidad o Domicilio: **1.** Alemana, **2.** Griega

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/065768 Fecha Noviembre 24, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/058032 Fecha Mayo 27, 2010

(6) **Título (54)** **PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES TALES COMO CÁNCER**

Clasificación Internacional (51) C07D 239/47, C07D 401/12, C07D 403/12, C07D 405/12, C07D 405/14, A61K 31/506, A61P 35/00, C07D 413/14

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Noviembre 24, 2008	08169807.8
EP	Septiembre 7, 2009	09169654.2

(9) **Comprobante de pago No.** 11- **Fecha** Mayo de 2011

Recibido 2011-05-24 12h20

(10) **ANEXOS**

[x]	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
[x]	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
[x]	Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No. 11-009.242
[x]	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaraciòn bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.G
[ ]	Declaraciones.
[x]	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[x]	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[ ]	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
[ ]	Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
[ ]	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
[ ]	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
[ ]	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
[ ]	Arte final 12 x 12.
[ ]	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
[ ]	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
[x]	Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0048923

Bogotá D.C., Mayo 20 de 2011 - 16:30:31

RECIBIDO DE : OLARTERAISBECK NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	444403245	20/05/2011	4.568.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-063881- -00000-0000
Fecha: 2011-05-24 13:47:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 226

TESTIMONIO

ESCRITURA: 001416
MINUTA: 000657

K: 007735

DELEGACION DE PODER
QUE OTORGA
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
REPRESENTADO POR
JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS
A FAVOR DE
CARLOS REINALDO OLARTE

&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&

INTRODUCCION ==

EN LA CIUDAD DE LIMA AL VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, ANTE MI; MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, NOTARIO DE ESTA CAPITAL. ==

COMPARECEN: ==

JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS, QUIEN MANIFIESTA SER DE NACIONALIDAD: PERUANA, DE ESTADO CIVIL CASADA, DE PROFESION U OCUPACIÓN: ABOGADA Y DOMICILIAR EN AVENIDA REPUBLICA DE PANAMA 3531, OFICINA 1203, DISTRITO DE SAN ISIDRO PROVINCIA Y DEPARTAMENTO DE LIMA, DEBIDAMENTE IDENTIFICADA CON DOCUMENTO NACIONAL DE IDENTIDAD NUMERO 29562321, QUIEN PROCEDE EN REPRESENTACION DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, CUYAS FACULTADES CONSTAN EN EL PODER OTORGADO CON FECHA QUINCE DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES ESTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, QUE SE INSERTA. ==== LA COMPARECIENTE ES INTELIGENTE EN EL IDIOMA CASTELLANO, QUIEN SE OBLIGA CON CAPACIDAD, LIBERTAD Y CONOCIMIENTO SUFICIENTE DE CONFORMIDAD CON EL EXAMEN QUE LE HE EFECTUADO DE LO QUE DOY FE; Y ME ENTREGO UNA MINUTA QUE ARCHIVO EN SU LEGAJO RESPECTIVO BAJO EL NUMERO DE ORDEN CORRESPONDIENTE Y CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE: ==

MINUTA: ==

SEÑOR NOTARIO: ==

SÍRVASE EXTENDER EN SU REGISTRO DE ESCRITURAS PÚBLICAS UNA DE DELEGACION DE PODER QUE OTORGA LA SEÑORA IVETTE LUQUE CARDENAS, IDENTIFICADA CON DNI N° 29562321, DE NACIONALIDAD PERUANA, ESTADO CIVIL CASADA, OCUPACIÓN ABOGADO Y CON DOMICILIO EN AV. REPÚBLICA DE PANAMÁ N° 3531, OFICINA 1203, SAN ISIDRO, QUIEN ACTÚA EN REPRESENTACIÓN DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, SEGÚN PODER OTORGADO CON FECHA 13 DE OCTUBRE DE 2009, Y A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL PODERDANTE; A FAVOR DEL SEÑOR CARLOS REINALDO OLARTE, IDENTIFICADO CON CÉDULA N° 79.782.747, A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL APODERADO; EN LOS SIGUIENTES TÉRMINOS Y CONDICIONES: ==

PRIMERO: CON FECHA 15 DE JULIO DE 2010, LA EMPRESA BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, OTORGÓ PODER A FAVOR DE EL PODERDANTE, EL CUAL USTED SEÑOR NOTARIO SE SERVIRÁ INSERTAR. ==

SEGUNDO: POR EL PRESENTE DOCUMENTO, EL PODERDANTE DELEGA PODER A FAVOR DE EL APODERADO PARA QUE REPRESENTE EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA A LA SOCIEDAD BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, TAL COMO CONSTA EN EL PODER ADJUNTO, ANTE CUALQUIER AUTORIDAD ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, INCLUYENDO LA SECRETARÍA Y TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, PARA EL INICIO, TRAMITACIÓN, OBTENCIÓN, DEFENSA Y HACER RESPETAR TODAS Y CUALQUIERA DE LAS PATENTES DE INVENCIÓN, MODELOS DE UTILIDAD, DISEÑOS INDUSTRIALES, MARCAS, LEMAS COMERCIALES, NOMBRES COMERCIALES, PROTECCIÓN DE DATOS DE PRUEBA, PROTECCIÓN DE SECRETOS EMPRESARIALES, DERECHOS DE AUTOR, REGISTRO DE NOMBRES DE DOMINIO, O SEGUIMIENTO DE PROCEDIMIENTOS EN MATERIAS TALES COMO PROPIEDAD INTELECTUAL. ==

AUTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL
27 ENE 2011

1022

TESTIMONIO

EL APODERADO ACTUANDO EN FORMA INDIVIDUAL PODRÁ DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENCIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE SOLICITUDES, RECURSOS, RESPUESTAS U OPOSICIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE RECURSOS DE IMPUGNACIÓN, PRESENTAR DECLARACIONES, JURADAS O NO, PRESENTAR CUALQUIER OTRO RECURSO O REMEDIO PROCESAL PERMITIDO POR LEY, PAGAR IMPUESTOS Y ANUALIDADES, SOLICITAR TESTIMONIOS; RENUNCIAR A LOS DERECHOS DE REGISTRO SOBRE UN ELEMENTO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SOLICITAR Y EJECUTAR MEDIDAS CAUTELARES ASÍ COMO VISITAS INSPECTIVAS, RATIFICAR LOS ACTOS JURÍDICOS PROCESALES SUSCRITOS CON ANTERIORIDAD AL OTORGAMIENTO Y/O PRESENTACIÓN DEL PRESENTE PODER, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN, REVOCAR LOS PODERES OTORGADOS, RECIBIR NOTIFICACIONES EN NOMBRE DE LA COMPAÑÍA Y LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. ==========
AGREGUE USTED SEÑOR NOTARIO, LAS CLÁUSULAS DE LEY, E INSERTE EL PODER AL QUE SE HA HECHO REFERENCIA. =======
LIMA, 21 DE JULIO DE 2010. ==========
FIRMADO.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- ==========
ABOGADO QUE AUTORIZA, UN SELLO QUE DICE.- JURGEN STROBACH FLORIAN.- ABOGADO.- C.A.L. 30548.- UNA FIRMA ILEGIBLE.-
INSERTO UNO: TRADUCCIÓN OFICIAL ==========
MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, ABOGADO NOTARIO DE LIMA, CERTIFICO QUE HE TENIDO A LA VISTA LA TRADUCCION OFICIAL DEL PODER ESPECIAL, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE: ==========

TRADUCCIÓN OFICIAL

TRA. Nº TOI.0077.10

Primera página del documento original:

PODER ESPECIAL de fecha 15 de Julio de 2010 redactado en idioma castellano e inglés.

Segunda página del documento original:

UR. Nr. 1446/2010

Por la presente se certifica que las firmas que anteceden de:

- Dr. Michael Kompter, nacido el 11 de mayo de 1955, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
- Dr. Christian Hauke, nacido el 31 de agosto de 1947, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,

a quienes he conocido en persona, han sido estampadas en mi presencia

Asimismo, certifico que Boehringer Ingelheim International GmbH es una sociedad debidamente constituida bajo las leyes de la República Federal de

Mary Ann Benvenuto Medina
Traductora Pública Matrícula
Registro Nº 116

Estados Unidos 586 - Lima 11 - Perú - Telfs. (511) 460-1659 / (511) 463-1167 - Fax: (511) 463-1548
mgbenm@terra.com.pe

AUTENTICACIÓN DE COPIA DE ORIGINAL
27 ENE 2011
NOTARIA 30 DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro
Central: 719 – 1667 / 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Alemania, con domicilio en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania.

Dicha sociedad se encuentra inscrita en el Registro Mercantil del Juzgado de Distrito de Bingen, bajo el número HR B 1063 desde el 14 de mayo de 1968. Dicha inscripción ha sido transferida por ley al Registro Mercantil del Juzgado de Distrito de Mainz, donde se encuentra inscrita bajo el número HR B 21063 desde el 28 de diciembre de 2005.

Asimismo, certifico que los doctores Michael Kompter y Christian Hauke, han sido autorizados para firmar el documento que antecede y actualmente se encuentran debidamente autorizados para firmar a nombre de Boehringer Ingelheim International GmbH en calidad de apoderados.

Ingelheim am Rhein, 15 de julio de 2010

(firmado ilegible)

Notario Público

Mary Ann Montealegre Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro N° 1405

Estados Unidos 880 - Lima 11 - Perú - Tels. (511) 430-1659 • (511) 463-1167 • Fax (511) 463-4548
interno@tierra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro
Central: 719 – 1667 / 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

LA PRESENTE COPIA CONCUERDA FIELMENTE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
27 SET 2011

TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Reverso de la segunda página del documento original:

(sello en idioma extranjero distinto al inglés, de fecha 16 de julio de 2010)

(sello en idioma castellano del Consulado del Perú, de fecha 20 de julio de 2010)

(sello) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR

Legalización N° 092720

Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a) Alfredo Arecco-Sablich sin juzgar el contenido del documento

Lima, 23 de julio de 2010

(fdo.) Maribel del Rosario LUYO JAVIER

Departamento de Legalizaciones

Dirección de Trámites Consulares/sello

La infrascrita, Traductora Pública Juramentada, certifica que la presente traducción es fiel y correcta del texto original en idioma Castellano adjunto. Esta traducción no debe interpretarse como reconocimiento de la autenticidad del documento traducido.
En fe de lo cual, firmo y sello en Lima a los 26 días del mes de julio de 2010.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización Nº
Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

CONSULADO DEL PERÚ
Lima
Lydia Adela Monasterio de Dueñas
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL. 2010

Mary Ann Montesquieu Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro JVT Nº 105

Estados Unidos 868 - Lima 11 - Perú - Telfs.: (511) 460-1859 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
maamm@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro
Central: 719 – 1667 / 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

27 JUL 2011

TESTIMONIO

FERNÁNDEZ - DÁVILA & BUENO
ABOGADOS

PODER ESPECIAL

Conste por el presente documento el Poder Especial que otorga *[insertar nombre de poderdante]*, domiciliada en *[insertar domicilio]* constituida de acuerdo a las leyes de *[insertar país de constitución]*, representada por su *[insertar cargo en la cía.]* Sr.(a) *[insertar nombre del representante de la cía.]*, a favor de FERNÁNDEZ-DÁVILA ABOGADOS S.A.C., CARLOS FERNÁNDEZ DAVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS y/o CLARISA SILES VASCONES, domiciliados en Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, para que la representen en la República de Perú, República de Bolivia, República de Chile, República de Colombia, República de Ecuador y República Bolivariana de Venezuela, ante cualquier autoridad administrativa o judicial, incluyendo la Secretaría y Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, para el inicio, tramitación, obtención, defensa y hacer respetar todos y cualquiera de las patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas, lemas comerciales, nombres comerciales, protección de datos de prueba, protección de secretos empresariales, derechos de autor, registro de nombres de dominio, o seguimiento de procedimientos en materias tales como Propiedad Intelectual.

Los apoderados podrán ejercer el presente poder actuando en forma individual e indistinta, y gozarán de las siguientes facultades, tales como demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones, presentar todo tipo de solicitudes, recursos, respuestas u oposiciones, presentar todo tipo de recursos de impugnación, presentar declaraciones, juradas o no, presentar cualquier otro recurso o remedio procesal permitido por ley, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, renunciar a los derechos de registro sobre un elemento de la propiedad industrial, desistirse del proceso y de la pretensión, allanarse a la pretensión, conciliar, transigir, someter a arbitraje las pretensiones controvertidas en el proceso, solicitar y ejecutar medidas cautelares así como visitas inspectivas, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal, revocar los poderes otorgados, recibir notificaciones en nombre de la compañía y los demás actos que exprese la ley.

Suscrito en ..... el ..... de ..... de 2010

ESTE PODER REQUIERE DE LEGALIZACIÓN NOTARIAL (PRECISANDO QUE EL REPRESENTANTE TIENE LAS FACULTADES PARA OTORGARLO Y QUE ESTUVO PRESENTE AL MOMENTO DE HACERLO) Y DE CONSUL PERUANO (CUANDO ES OTORGADO EN EL EXTRANJERO)

SPECIAL POWER OF ATTORNEY

By means of this Special Power of Attorney *Boehringer Ingelheim International GmbH* with address in *Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany* and incorporated under the laws of *Germany* duly represented by its *Authorized Signatories* Dr. Michael KOMPTER and Dr. Christian HAUKE, grants to FERNÁNDEZ-DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DAVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS and/or CLARISA SILES VASCONES, with address at Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, the powers to represent in the Republic of Perú, the Republic of Bolivia, Republic of Chile, Republic of Colombia, Republic of Ecuador and the Bolivarian Republic of Venezuela before any administrative or judicial authority of any class, including the Andean Secretariat and the Andean Court of Justice to initiate, prosecution, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Invention, Utility Models, Industrial Designs, Trademarks, Trade Names, Commercial Emblems, Test Data Protection, Protection of Trade Secrets, Copyrights, Registration of Domain names and handle proceedings related to Intellectual Property,

The empowered representatives will exert this power of attorney acting individually and indistinctively with the following powers, having authority to claim, to counter-claim, to answer complaints and counter-claims, to file petitions, recourses, replies and oppositions, to withdraw the registration of an industrial property element, to abandon the action and the requested relief, to defend a suit, to file standard or sworn declarations, to file all sort of petitions, appeal and motions permitted by law, pay taxes and annuities, request testimonies, to accept in total or part the demanded pretensions, conciliate, settle, submit to arbitration the controvertidad pretensions in the process, to require and execute precautionary measures and inspections among others, to ratify all the acts in regular procedures and proceedings entered into before the granting and/or presentation of this document, substitute or delegate the representation, revoke such substitutions, receive notifications on behalf of the Company and for the rest of the acts which the law provides.

Executed in Ingelheim, on 15th July of 2010

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
ppa.

Dr. Michael KOMPTER
Authorized Signatory

ppa.

Dr. Christian HAUKE
Authorized Signatory

THIS POWER OF ATTORNEY REQUIRES LEGALIZATION OF A NOTARY (STATING THAT THE REPRESENTATIVE HAS ENOUGH POWERS TO GRANT IT AND APPEARED AND EXECUTED IT PERSONALLY) AND OF A PERUVIAN CONSUL (WHEN GRANTED ABROAD)

27 JUL 2011

Mario Caro Benvenuto Morelli
ABOGADO NOTARIO DE LIMA

TESTIMONIO

UR Nr. 1446/2010

It is herewith certified that above signatures of:

- Dr. Michael **K o m p t e r**, born 11th day of May 1955, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
- Dr. Christian **H a u k e**, born 31st day of August 1947, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,

personally known,
were duly given in my presence.

It is herewith certified that **Boehringer Ingelheim International GmbH** is a corporation duly organized and existing under the laws of the Federal Republic of Germany having its principal place of business at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

It had been entered into the Commercial Register of the District Court of Bingen under HR B 1063 as of 14th day of May 1968. This registration was transferred by law to the Commercial Register of the District Court of Mainz, where it has been registered under HR B 21063 since 28th day of December 2005.

Furthermore, I certify that Dr. Michael Kompter and Dr. Christian Hauke were authorized to sign the foregoing document and still are duly authorized to sign on behalf as procurists of **Boehringer Ingelheim International GmbH**.

Ingelheim am Rhein, the 15th day of July 2010/Ge

Notary public

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro
Central: 719 – 1667 / 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

27 ENE 2011

TESTIMONIO

AL DORSO: ==========

910 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Horst Heintskill in Ingelheim am Rhein
und die Echtheit des beigedruckten Dienstsiegels
werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, dass der
Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Präsidentin des Landgerichts Mainz

Kostenrechnung:
Gebühr für die Erteilung
der Legalisation
Wert: 50.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 33,00 €
Mainz, 16.07.10

Heppes-Schwarz
Amtsinspektorin

Präsidentin des Landgerichts 2 Mainz

Mainz, den 16. Juli 2010
Die Präsidentin des Landgerichts
In Vertretung

Dr. Matthias Friedrich
Vorsitzender Richter am Landgericht

CONSULADO GENERAL DEL PERU
FRANCFORT DEL MENO

Se legaliza la firma de: DR. MATTHIAS FRIEDRICH

Quien desempeña el cargo de: REPRESENTANTE DEL PRESIDENTE DEL JUZGADO REGIONAL EN MAINZ

Nº de Orden: 0363
Nº de Acreedor: 4474
Nº de Tarifa: 22.2
Derechos percibidos: S/C 80.-
€ 42.-

Fráncfort del Meno, 20 de Julio de 2010

ALFREDO ARECCO SABLICH
Cónsul General del Perú

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización Nº 222420
Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)
Alfredo Arecco Sablich
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

María del Rosario Linyo Javier
Representante de Legalizaciones
Dirección de Tramites Consulares

LIMA 23 JUL 2010

27 ENE 2011

TESTIMONIO

INSERTO. ==========

DE CONFORMIDAD CON LA LEY DEL NOTARIADO, ARTICULO 59, INCISO D), TRANSCRIBO: ==========

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 74°.- FACULTADES GENERALES.- LA REPRESENTACIÓN JUDICIAL CONFIERE AL REPRESENTANTE LAS ATRIBUCIONES Y POTESTADES GENERALES QUE CORRESPONDEN AL REPRESENTADO, SALVO AQUELLAS PARA LAS QUE LA LEY EXIGE FACULTADES EXPRESAS. LA REPRESENTACIÓN SE ENTIENDE OTORGADA PARA TODO EL PROCESO, INCLUSO PARA LA EJECUCIÓN DE LA SENTENCIA Y EL COBRO DE COSTAS Y COSTOS, LEGITIMANDO AL REPRESENTANTE PARA SU INTERVENCIÓN EN EL PROCESO Y REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS DEL MISMO, SALVO AQUELLOS QUE REQUIERAN LA INTERVENCIÓN PERSONAL Y DIRECTA DEL REPRESENTADO." ==========

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 75°.- FACULTADES ESPECIALES.- SE REQUIERE EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES PARA REALIZAR TODOS LOS ACTOS DE DISPOSICIÓN DE DERECHOS SUSTANTIVOS Y PARA DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENCIONES, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN PROCESAL Y PARA LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES SE RIGE POR EL PRINCIPIO DE LITERALIDAD. NO SE PRESUME LA EXISTENCIA DE FACULTADES ESPECIALES NO CONFERIDAS EXPLÍCITAMENTE." ==========

CONCLUSION: ==========

FORMALIZADO EL INSTRUMENTO LA COMPARECIENTE LE DIO LECTURA, DESPUES DE LO CUAL SE AFIRMA Y RATIFICA EN SU CONTENIDO, DECLARANDO QUE SE TRATA DE UN ACTO VALIDO Y NO SIMULADO, MANIFESTANDO IGUALMENTE CONOCER LOS ANTECEDENTES Y/O TITULOS QUE SE ORIGINAN POR EL PRESENTE INSTRUMENTO Y DECLARANDO RECONOCER COMO SUYA LA FIRMA DE LA MINUTA QUE LA ORIGINA. ==========

DEJO CONSTANCIA DE HABER ADVERTIDO A LA INTERESADA DE LOS EFECTOS LEGALES DEL PRESENTE INSTRUMENTO NOTARIAL. ==========

LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA SE INICIA EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B N°0706090 Y CONCLUYE EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B N°0706093(VUELTA), DE LO QUE DOY FE. ==========

FIRMADO: JANNÉ IVETTE LUQUE CARDENAS.- UNA HUELLA DIGITAL.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- FIRMÓ EL VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ.- ==========

EL PROCESO DE FIRMAS CONCLUYO EL: VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ.- ==========

FIRMADO: DR. MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA. ABOGADO - NOTARIO DE LIMA. ==========

ES TRANSCRIPCION DE LA ESCRITURA PUBLICA QUE CORRE EN EL REGISTRO CON FECHA VEINTISEIS DIAS DEL MES DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ DE FOJAS 004590 A FOJAS 004593(VUELTA), Y A SOLICITUD DE PARTE INTERESADA EXPIDO EL PRESENTE, DE ACUERDO A LEY EL QUE RUBRICO EN CADA UNA DE SUS HOJAS, SELLO, SIGNO Y FIRMO EN LIMA, VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ. ==========

MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA
ABOGADO
NOTARIO DE LIMA

C DE NOTARIOS DE LIMA CERTIFICA:
ai y sellos que anteceden en esta foja
en al (la) Notario(a) de Lima,
Benvenuto Murguia
e N° 116756 Fecha: 26 JUL 2010
irma del Notario(a) más no el contenido

Juan Gutiérrez Apolaya
FISCAL
27 ENE 2011

Av. Juan de Arona N° 645 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro
Central: 719 – 1667 / 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

8

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Lima – Perú

No. 1793

Lima, 02 Agosto 2010

El suscrito Cónsul General Consulares hace constar que el(a) señor (a) JULIA ADELA MOREANO DE DUEÑAS - DIRECION DE TRAMITES CONSULARES. Cuya firma aparece al pie del presente documento desempeñaba las funciones allí indicadas.
El suscrito Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

Pago Impuesto de Timbre US$10.00
Y derechos consulares US$15.00

JAIRO MONTES MORENO
Cónsul General

Dirección: Jorge Basadre 1580 TEL. (511) 4410530- 4410954 Fax: 2213661-4416922-4218029
Sitio Web: http://www.embajadacolombia.org.pe/html/ - consuladogeneral@embajadacolombia.org.pe
Perú no es miembro del convenio de Apostilla.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

TAIRO MONTES
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESENMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2 6 4 8 7 5

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

2010 AUG 31 A 1:51

27 ENE 2011

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

In relation to international application no. PCT/EP2009065768,

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

(i) Heinz STADTMUELLER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Ioannis SAPOUNTZIS, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Greece
are the inventors for the subject matter for which protection is sought by way of this application.

(ii) BOEHRINGER INGELHEIM RCV GMBH & CO KG is entitled as employer of the inventors Heinz STADTMUELLER and Ioannis SAPOUNTZIS,

(iii) An agreement between BOEHRINGER INGELHEIM RCV GMBH & CO KG and BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH having an effective date of January 01, 2006.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
27 May 2010 (27.05.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/058032 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 239/47 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/065768

(22) International Filing Date:
24 November 2009 (24.11.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08169807.8 24 November 2008 (24.11.2008) EP
09169654.2 7 September 2009 (07.09.2009) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **STADTMUELLER, Heinz** [DE/DE]; BOEHRINGER INGELHEIM GMBH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **SAPOUNTZIS, Ioannis** [GR/DE]; BOEHRINGER INGELHEIM GMBH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(74) Agent: **HAMMANN, Heinz**; BOEHRINGER INGELHEIM GMBH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

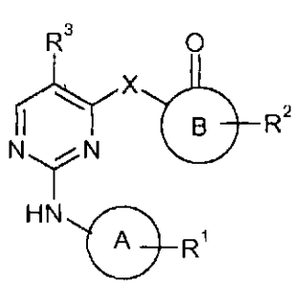
Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*

(54) Title: NEW COMPOUNDS



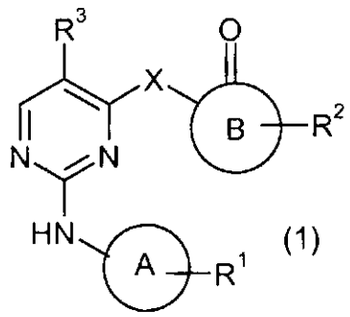
(1)

(57) Abstract: The present invention encompasses compounds of general formula (1) wherein A, B, X, R^1 to R^3 are defined as in claim 1, which are suitable for the treatment of diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation, and their use for preparing a medicament having the above-mentioned properties.

WO 2010/058032 A2

New compounds

The present invention relates to new pyrimidines of general formula (1)



(1)

wherein the groups A, B, X, R^1 to R^3 have the meanings given in the claims and specification, the isomers thereof, processes for preparing these pyrimidines and their use as medicaments.

Background to the invention

Tumour cells that acquire the properties for invasion and metastasisation require specific survival signals. These signals allow them to overcome special apoptosis mechanisms (anoikis) which are triggered, inter alia, by the loss of cell adhesion. In this process, focal adhesion kinase (FAK/PTK2) is one of the essential signal molecules which on the one hand controls cell-matrix interactions through so-called 'focal adhesions' and on the other hand imparts anoikis resistance. Interference with these mechanisms by inhibiting PTK2 may lead to the apoptotic cell death of tumour cells and limit the invasive and metastasising growth of tumours. In addition, focal adhesion kinase has major significance for the growth, migration and survival of tumour-associated endothelial cells. An anti-angiogenic activity may therefore also be achieved by inhibiting PTK2.

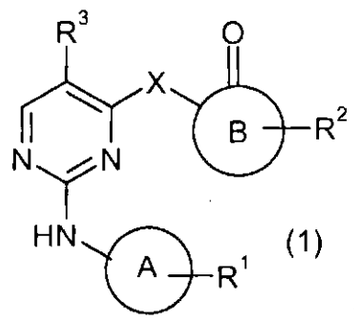
Pyrimidines are generally known as inhibitors of kinases. Thus, for example, International Patent Application WO 2008038011 describes pyrimidines as aurora kinase inhibitors, these pyrimidines having, as substituents, an oxy-methyl-piperidine group in the 4 position and fluorine in the 5 position.

The aim of the present invention is to indicate new active substances which can be used for the prevention and/or treatment of diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation.

Detailed description of the invention

It has been found that, surprisingly, compounds of general formula (1), wherein the groups A, B, X and R^1 - R^3 have the meanings given below, act as inhibitors of specific tyrosine-kinases. Thus, the compounds according to the invention may be used for example for treating diseases connected with the activity of specific tyrosine-kinases and characterised by excessive or abnormal cell proliferation.

The present invention relates to compounds of general formula (1)



(1)

wherein

A denotes a group, optionally substituted by one or more identical or different R^1, selected from among C_{3-10}cycloalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, C_{6-15}aryl and 5-12 membered heteroaryl;

B denotes a 9-11 membered carbo- or heterobicyclic ring system, optionally substituted by one or more identical or different R^2,

X denotes O, S or CH_2;

$\mathbf{R^1}$ and $\mathbf{R^2}$ each independently of one another denote hydrogen or a group selected from among R^a, R^b and R^a substituted by one or more identical or different R^c and/or R^b

$\mathbf{R^3}$ denotes a group selected from among hydrogen, halogen, $-OR^c$, $-OCF_3$, $-SR^c$, $-NR^cR^c$, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}haloalkyl and C_{1-3}haloalkyloxy;

each $\mathbf{R^a}$ is selected independently of one another from among C_{1-6}alkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-16}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered

heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each $\mathbf{R^b}$ is a suitable group and is independently selected from among =O, $-OR^c$, C_{1-3}haloalkyloxy, $-OCF_3$, =S, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ and $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,

each $\mathbf{R^c}$ independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^d and/or R^e selected from among C_{1-6}alkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-11}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each $\mathbf{R^d}$ is a suitable group and is independently selected from among =O, $-OR^e$, C_{1-3}haloalkyloxy, $-OCF_3$, =S, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^g)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$,

$-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$ $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ and $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,

each **R^c** independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^f and/or R^g selected from among C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{4-11}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

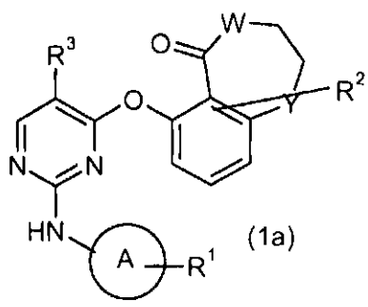
each **R^f** is a suitable group and is independently selected from among halogen and $-CF_3$; and

each **R^g** independently of one another denotes hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{4-11}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkyl, 5-12 membered heteroaryl or 6-18 membered heteroarylalkyl;

optionally in the form of the tautomers, the racemates, the enantiomers, the diastereomers and the mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

In one aspect the invention relates to compounds of general formula (1), wherein X denotes oxygen.

In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1a),



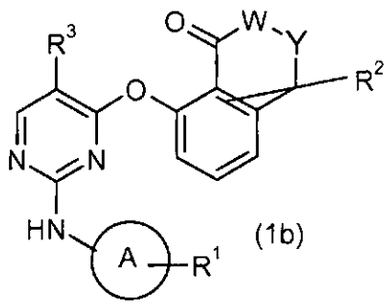
(1a)

wherein

W and Y independently of one another represent CH_2, O, N-R^e or N-OR^e, and

A, R^1, R^2 and R^3 are defined as in claim 1.

In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1b),



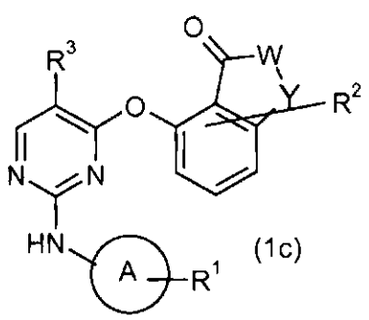
(1b)

wherein

W and Y independently of one another represent CH_2, O, N-R^e or N-OR^e, and

A, R^1, R^2 and R^3 are defined as in claim 1.

In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1c),



(1c)

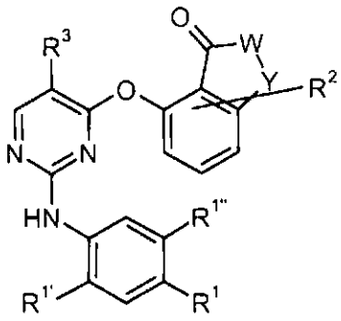
wherein

W and Y independently of one another represent CH_2, O, N-R^e or N-OR^e, and

A, R^1, R^2 and R^3 are defined as in claim 1.

In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1), (1a), (1b) or (1c), wherein A is phenyl.

In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1d),



(1d)

wherein

W and Y each independently of one another represent CH_2, O, N-R^c or N-OR^c, and

R^1 denotes hydrogen or a group selected from among R^a, R^b and R^a substituted by one or more identical or different R^c and/or R^b

each **R^a** is selected independently of one another from among C_{1-6}alkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-16}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each **R^b** is a suitable group and is independently selected from among =O, $-OR^c$, C_{1-3}haloalkyloxy, $-OCF_3$, =S, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ and $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,

each $\mathbf{R^c}$ independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^d and/or R^e selected from among C_{1-6}alkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-11}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each $\mathbf{R^d}$ is a suitable group and is independently selected from among =O, $-OR^e$, C_{1-3}haloalkyloxy, $-OCF_3$, =S, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^g)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)R^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)R^e$, $-N(R^g)S(O)R^e$, $-N(R^g)S(O)OR^e$ $-N(R^g)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$ and $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$,

each $\mathbf{R^e}$ independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^f and/or R^g selected from among C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{4-11}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each $\mathbf{R^f}$ is a suitable group and is independently selected from among halogen and $-CF_3$; and

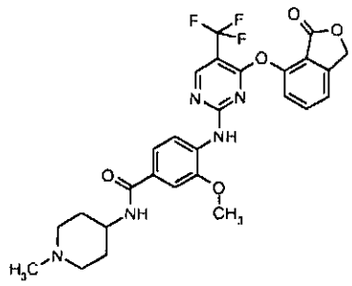
each $\mathbf{R^g}$ independently of one another denotes hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, and

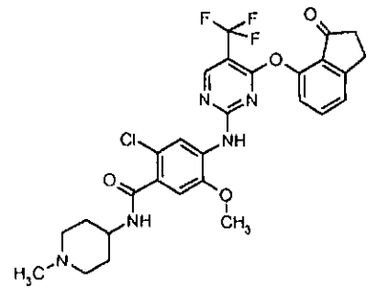
$\mathbf{R^{1'}}$ and $\mathbf{R^{1''}}$ each independently of one another denote a group selected from among hydrogen, halogen and $-OR^e$, and

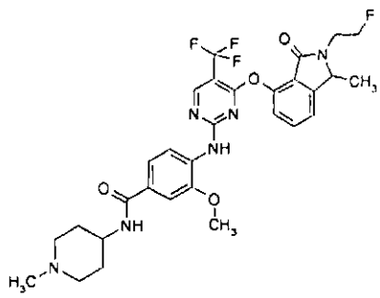
$\mathbf{R^2}$ and $\mathbf{R^3}$ are defined as in claim 1.

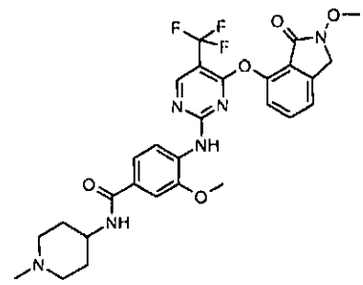
In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1), (1a), (1b), (1c) or (1d), wherein R^3 is Cl or CF_3.

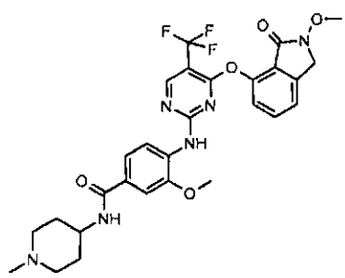
In another aspect the invention relates to a compound selected from the group consisting of,

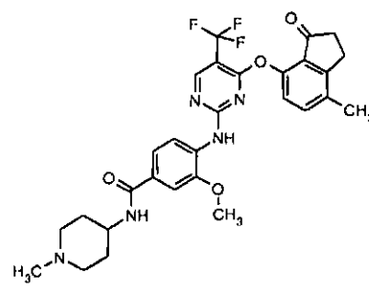


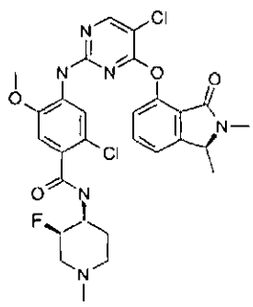


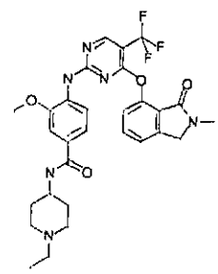


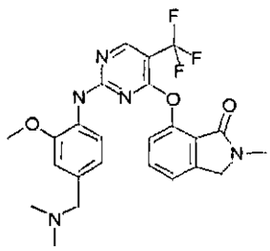


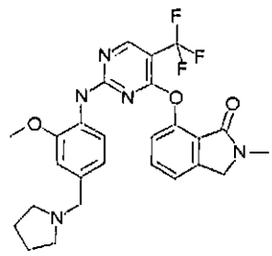


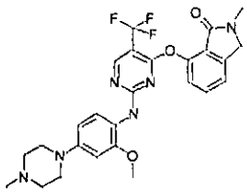


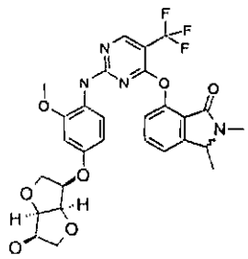


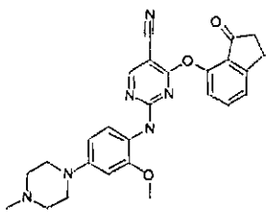


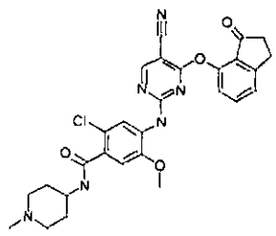


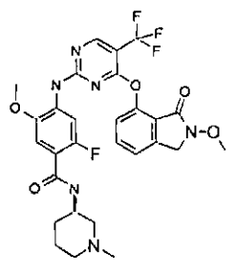


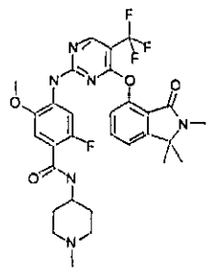


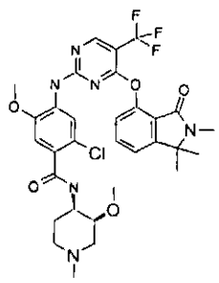


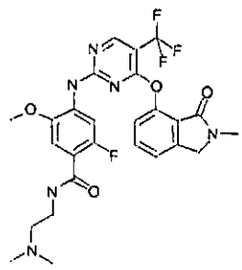












In another aspect the invention relates to pharmaceutical preparations containing as active substance one or more compounds of general formula (1), (1a), (1b), (1c) or (1d) or the physiologically acceptable salts thereof optionally in combination with conventional excipients and/or carriers.

In another aspect the invention relates to the use of compounds of general formula (1), (1a), (1b), (1c) or (1d) for preparing a medicament for the treatment and/or prevention of cancer, infections, inflammations or autoimmune diseases.

In another aspect the invention relates to pharmaceutical preparations comprising a compound of general formula (1), (1a), (1b), (1c) or (1d) and at least one further cytostatic or cytotoxic active substance, different from formula (1), (1a), (1b), (1c) or (1d), optionally in the form of the tautomers, the racemates, the enantiomers, the diastereomers and the mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

Definitions

As used herein, the following definitions apply, unless stated otherwise:

Alkyl is made up of the sub-groups saturated hydrocarbon chains and unsaturated hydrocarbon chains, while the latter may be further subdivided into hydrocarbon chains with a double bond (alkenyl) and hydrocarbon chains with a triple bond (alkynyl). Alkenyl contains at least one double bond, alkynyl contains at least one triple bond. If a hydrocarbon chain were to carry both at least one double bond and also at least one triple bond, by definition it would belong to the alkynyl sub-group. All the sub-groups mentioned above may further be divided into straight-chain (unbranched) and branched. If an alkyl is substituted, the substitution may be mono- or polysubstitution in each case, at all the hydrogen-carrying carbon atoms, independently of one another.

Examples of representatives of individual sub-groups are listed below.

Straight-chain (unbranched) or branched saturated hydrocarbon chains:

methyl; ethyl; *n*-propyl; isopropyl (1-methylethyl); *n*-butyl; 1-methylpropyl; isobutyl (2-methylpropyl); *sec.*-butyl (1-methylpropyl); *tert.*-butyl (1,1-dimethylethyl); *n*-pentyl;

1-methylbutyl; 1-ethylpropyl; isopentyl (3-methylbutyl); neopentyl (2,2-dimethyl-propyl); *n*-hexyl; 2,3-dimethylbutyl; 2,2-dimethylbutyl; 3,3-dimethylbutyl; 2-methyl-pentyl; 3-methylpentyl; *n*-heptyl; 2-methylhexyl; 3-methylhexyl; 2,2-dimethylpentyl; 2,3-dimethylpentyl; 2,4-dimethylpentyl; 3,3-dimethylpentyl; 2,2,3-trimethylbutyl; 3-ethylpentyl; *n*-octyl; *n*-nonyl; *n*-decyl etc.

Straight-chain (unbranched) or branched alkenyl:

vinyl (ethenyl); prop-1-enyl; allyl (prop-2-enyl); isopropenyl; but-1-enyl; but-2-enyl; but-3-enyl; 2-methyl-prop-2-enyl; 2-methyl-prop-1-enyl; 1-methyl-prop-2-enyl; 1-methyl-prop-1-enyl; 1-methylidenepropyl; pent-1-enyl; pent-2-enyl; pent-3-enyl; pent-4-enyl; 3-methyl-but-3-enyl; 3-methyl-but-2-enyl; 3-methyl-but-1-enyl; hex-1-enyl; hex-2-enyl; hex-3-enyl; hex-4-enyl; hex-5-enyl; 2,3-dimethyl-but-3-enyl; 2,3-dimethyl-but-2-enyl; 2-methylidene-3-methylbutyl; 2,3-dimethyl-but-1-enyl; hexa-1,3-dienyl; hexa-1,4-dienyl; penta-1,4-dienyl; penta-1,3-dienyl; buta-1,3-dienyl; 2,3-dimethylbuta-1,3-diene etc.

Straight-chain (unbranched) or branched alkynyl:

ethynyl; prop-1-ynyl; prop-2-ynyl; but-1-ynyl; but-2-ynyl; but-3-ynyl; 1-methyl-prop-2-ynyl etc.

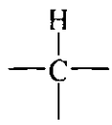
By the terms propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl etc. without any further definition are meant saturated hydrocarbon groups with the corresponding number of carbon atoms, all the isomeric forms being included.

By the terms propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, decenyl etc. without any further definition are meant unsaturated hydrocarbon groups with the corresponding number of carbon atoms and a double bond, all the isomeric forms, i.e. (*Z*)/(*E*) isomers, being included where applicable.

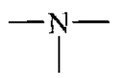
By the terms butadienyl, pentadienyl, hexadienyl, heptadienyl, octadienyl, nonadienyl, decadienyl etc. without any further definition are meant unsaturated hydrocarbon groups with the corresponding number of carbon atoms and two double bonds, all the isomeric forms, i.e. (*Z*)/(*E*) isomers, being included where applicable.

By the terms propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl, nonynyl, decynyl etc. without any further definition are meant unsaturated hydrocarbon groups with the corresponding number of carbon atoms and a triple bond, all the isomeric forms being included.

By the term heteroalkyl are meant groups which can be derived from the alkyl as defined above in its broadest sense if, in the hydrocarbon chains, one or more of the groups $-CH_3$ are replaced independently of one another by the groups –OH, –SH or $-NH_2$, one or more of the groups $-CH_2-$ are replaced independently of one another by the groups –O–, –S– or –NH– , one or more of the groups



are replaced by the group



,

one or more of the groups =CH– are replaced by the group =N–, one or more of the groups $=CH_2$ are replaced by the group =NH or one or more of the groups ≡CH are replaced by the group ≡N, while overall there may only be a maximum of three heteroatoms in a heteroalkyl, there must be at least one carbon atom between two oxygen atoms and between two sulphur atoms or between one oxygen and one sulphur atom and the group as a whole must be chemically stable.

It is immediately apparent from the indirect definition/derivation from alkyl that heteroalkyl is made up of the sub-groups saturated hydrocarbon chains with heteroatom(s), heteroalkenyl and heteroalkynyl, and one further subdivision may be carried out into straight-chain (unbranched) and branched. If a heteroalkyl is substituted, the substitution may be mono- or polysubstitution in each case, at all the hydrogen-carrying oxygen, sulphur, nitrogen and/or carbon atoms, independently of one another. Heteroalkyl itself may be linked to the molecule as a substituent both via a carbon atom and via a heteroatom.

Typical examples are listed below:

dimethylaminomethyl; dimethylaminoethyl (1- dimethylaminoethyl; 2-dimethyl-aminoethyl); dimethylaminopropyl (1-dimethylaminopropyl, 2-dimethylaminopropyl, 3-dimethylaminopropyl); diethylaminomethyl; diethylaminoethyl (1-diethylaminoethyl, 2-diethylaminoethyl); diethylaminopropyl (1-diethylaminopropyl, 2- diethylamino-propyl, 3-diethylaminopropyl); diisopropylaminoethyl (1-diisopropylaminoethyl, 2-di-isopropylaminoethyl); bis-2-methoxyethylamino; [2-(dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-methyl; 3-[2-(dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-propyl; hydroxymethyl; 2-hydroxy-ethyl; 3-hydroxypropyl; methoxy; ethoxy; propoxy; methoxymethyl; 2-methoxyethyl etc.

Halogen denotes fluorine, chlorine, bromine and/or iodine atoms.

Haloalkyl is derived from alkyl as hereinbefore defined in its broadest sense, when one or more hydrogen atoms of the hydrocarbon chain are replaced independently of one another by halogen atoms, which may be identical or different. It is immediately apparent from the indirect definition/derivation from alkyl that haloalkyl is made up of the sub-groups saturated halohydrocarbon chains, haloalkenyl and haloalkynyl, and further subdivision may be made into straight-chain (unbranched) and branched. If a haloalkyl is substituted, the substitution may be mono- or polysubstitution in each case, at all the hydrogen-carrying carbon atoms, independently of one another.
Typical examples include $-CF_3$; $-CHF_2$; $-CH_2F$; $-CF_2CF_3$; $-CHFCF_3$; $-CH_2CF_3$; $-CF_2CH_3$; $-CHFCH_3$; $-CF_2CF_2CF_3$; $-CF_2CH_2CH_3$; $-CF=CF_2$; $-CCl=CH_2$; $-CBr=CH_2$; $-Cl=CH_2$; $-C\equiv C-CF_3$; $-CHFCH_2CH_3$; and $-CHFCH_2CF_3$.

Cycloalkyl is made up of the sub-groups monocyclic hydrocarbon rings, bicyclic hydrocarbon rings and spirohydrocarbon rings, while each sub-group may be further subdivided into saturated and unsaturated (cycloalkenyl). The term unsaturated means that in the ring system in question there is at least one double bond, but no aromatic system is formed. In bicyclic hydrocarbon rings two rings are linked such that they have at least two carbon atoms in common. In spirohydrocarbon rings one carbon atom (spiroatom) is shared by two rings. If a cycloalkyl is substituted, the substitution may be mono- or

polysubstitution in each case, at all the hydrogen-carrying carbon atoms, independently of one another. Cycloalkyl itself may be linked to the molecule as substituent via any suitable position of the ring system.

Typical examples of individual sub-groups are listed below.

monocyclic saturated hydrocarbon rings:

cyclopropyl; cyclobutyl; cyclopentyl; cyclohexyl; cycloheptyl etc.

monocyclic unsaturated hydrocarbon rings:

cycloprop-1-enyl; cycloprop-2-enyl; cyclobut-1-enyl; cyclobut-2-enyl; cyclopent-1-enyl; cyclopent-2-enyl; cyclopent-3-enyl; cyclohex-1-enyl; cyclohex-2-enyl; cyclohex-3-enyl; cyclohept-1-enyl; cyclohept-2-enyl; cyclohept-3-enyl; cyclohept-4-enyl; cyclobuta-1,3-dienyl; cyclopenta-1,4-dienyl; cyclopenta-1,3-dienyl; cyclopenta-2,4-dienyl; cyclohexa-1,3-dienyl; cyclohexa-1,5-dienyl; cyclohexa-2,4-dienyl; cyclohexa-1,4-dienyl; cyclohexa-2,5-dienyl etc.

saturated and unsaturated bicyclic hydrocarbon rings:

bicyclo[2.2.0]hexyl; bicyclo[3.2.0]heptyl; bicyclo[3.2.1]octyl; bicyclo[2.2.2]octyl; bicyclo[4.3.0]nonyl (octahydroindenyl); bicyclo[4.4.0]decyl (decahydronaphthalene); bicyclo[2,2,1]heptyl (norbornyl); (bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dienyl (norborna-2,5-dienyl); bicyclo[2,2,1]hept-2-enyl (norbornenyl); bicyclo[4.1.0]heptyl (norcaranyl); bicyclo-[3.1.1]heptyl (pinanyl) etc.

saturated and unsaturated spirohydrocarbon rings:

spiro[2.5]octyl, spiro[3.3]heptyl, spiro[4.5]dec-2-ene etc.

Cycloalkylalkyl denotes the combination of the above-defined groups alkyl and cycloalkyl, in each case in their broadest sense. The alkyl group as substituent is directly linked to the molecule and is in turn substituted by a cycloalkyl group. The alkyl and cycloalkyl may be linked in both groups via any carbon atoms suitable for this purpose. The respective sub-groups of alkyl and cycloalkyl are also included in the combination of the two groups.

Aryl denotes mono-, bi- or tricyclic carbon rings with at least one aromatic ring. If an aryl is substituted, the substitution may be mono- or polysubstitution in each case, at all the hydrogen-carrying carbon atoms, independently of one another. Aryl itself may be linked to the molecule as substituent via any suitable position of the ring system.

Typical examples include phenyl, naphthyl, indanyl (2,3-dihydroindenyl), 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl and fluorenyl.

Carbo-bicyclic ring systems include for example indanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl and 6,7,8,9-tetrahydrobenzocycloheptyl.

Arylalkyl denotes the combination of the groups alkyl and aryl as hereinbefore defined, in each case in their broadest sense. The alkyl group as substituent is directly linked to the molecule and is in turn substituted by an aryl group. The alkyl and aryl may be linked in both groups via any carbon atoms suitable for this purpose. The respective sub-groups of alkyl and aryl are also included in the combination of the two groups.

Typical examples include benzyl; 1-phenylethyl; 2-phenylethyl; phenylvinyl; phenylallyl etc.

Heteroaryl denotes monocyclic aromatic rings or polycyclic rings with at least one aromatic ring, which, compared with corresponding aryl or cycloalkyl, contain instead of one or more carbon atoms one or more identical or different heteroatoms, selected independently of one another from among nitrogen, sulphur and oxygen, while the resulting group must be chemically stable. If a heteroaryl is substituted, the substitution may be mono- or polysubstitution in each case, at all the hydrogen-carrying carbon and/or nitrogen atoms, independently of one another. Heteroaryl itself as substituent may be linked to the molecule via any suitable position of the ring system, both carbon and nitrogen.

Typical examples are listed below.

<u>monocyclic heteroaryls:</u>

furyl; thienyl; pyrrolyl; oxazolyl; thiazolyl; isoxazolyl; isothiazolyl; pyrazolyl; imidazolyl; triazolyl; tetrazolyl; oxadiazolyl; thiadiazolyl; pyridyl; pyrimidyl; pyridazinyl; pyrazinyl;

triazinyl; pyridyl-*N*-oxide; pyrrolyl-*N*-oxide; pyrimidinyl-*N*-oxide; pyridazinyl-*N*-oxide; pyrazinyl-*N*-oxide; imidazolyl-*N*-oxide; isoxazolyl-*N*-oxide; oxazolyl-*N*-oxide; thiazolyl-*N*-oxide; oxadiazolyl-*N*-oxide; thiadiazolyl-*N*-oxide; triazolyl-*N*-oxide; tetrazolyl-*N*-oxide etc.

polycyclic heteroaryls:

indolyl; isoindolyl; benzofuryl; benzothienyl; benzoxazolyl; benzothiazolyl; benzisoxazolyl; benzisothiazolyl; benzimidazolyl; indazolyl; isoquinolinyl; quinolinyl; quinoxalinyl; cinnolinyl; phthalazinyl; quinazolinyl; benzotriazinyl; indolizinyl; oxazolopyridyl; imidazopyridyl; naphthyridinyl; indolinyl; isochromanyl; chromanyl; tetrahydroisoquinolinyl; isoindolinyl; isobenzotetrahydrofuryl; isobenzotetrahydrothienyl; isobenzothienyl; benzoxazolyl; pyridopyridyl; benzotetrahydrofuryl; benzotetrahydrothienyl; purinyl; benzodioxolyl; phenoxazinyl; phenothiazinyl; pteridinyl; benzothiazolyl; imidazopyridyl; imidazothiazolyl; dihydrobenzisoxazinyl; benzisoxazinyl; benzoxazinyl; dihydrobenzisothiazinyl; benzopyranyl; benzothiopyranyl; cumarinyl; isocumarinyl; chromonyl; chromanonyl; tetrahydroquinolinyl; dihydroquinolinyl; dihydroquinolinonyl; dihydroisoquinolinonyl; dihydrocumarinyl; dihydroisocumarinyl; isoindolinonyl; benzodioxanyl; benzoxazolinonyl; quinolinyl-*N*-oxide; indolyl-*N*-oxide; indolinyl-*N*-oxide; isoquinolyl-*N*-oxide; quinazolinyl-*N*-oxide; quinoxalinyl-*N*-oxide; phthalazinyl-*N*-oxide; indolizinyl-*N*-oxide; indazolyl-*N*-oxide; benzothiazolyl-*N*-oxide; benzimidazolyl-*N*-oxide; benzo-thiopyranyl-*S*-oxide and benzothiopyranyl-*S,S*-dioxide etc.

Hetero-bicyclic ring systems include for example dihydrobenzofuryl, dihydroisobenzofuryl, dihydroindolyl dihydroisoindolyl, dihydrobenzthiophenyl, dihydroisobenzthiophenyl, dihydroindazolyl, 1,2-benzisoxazolyl, 1*H*-1,2-benzisoxazolyl, 1,2 benzthiazolyl, 2,3-tetrahydro-1*H*-isoquinolinyl, 3,4-tetrahydro-2*H*-isoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, chromanyl, isochromanyl, isochromenyl, thiochromanyl, thiochromenyl, dihydro-2*H*-phthalazinyl, tetrahydrocinnolinyl, tetrahydroquinazolinyl, tetrahydrobenzodiazepinyl and tetrahydrobenzoxazepinyl.

Heteroarylalkyl denotes the combination of the alkyl and heteroaryl groups defined hereinbefore, in each case in their broadest sense. The alkyl group as substituent is directly

linked to the molecule and is in turn substituted by a heteroaryl group. The linking of the alkyl and heteroaryl may be achieved on the alkyl side via any carbon atoms suitable for this purpose and on the heteroaryl side by any carbon or nitrogen atoms suitable for this purpose. The respective sub-groups of alkyl and heteroaryl are also included in the combination of the two groups.

By the term heterocycloalkyl are meant groups which are derived from the cycloalkyl as hereinbefore defined if in the hydrocarbon rings one or more of the groups $-CH_2-$ are replaced independently of one another by the groups –O–, –S– or –NH– or one or more of the groups =CH– are replaced by the group =N–, while not more than five heteroatoms may be present in total, there must be at least one carbon atom between two oxygen atoms and between two sulphur atoms or between one oxygen and one sulphur atom and the group as a whole must be chemically stable. Heteroatoms may simultaneously be present in all the possible oxidation stages (sulphur → sulphoxide –SO–, sulphone $-SO_2-$; nitrogen → N-oxide). It is immediately apparent from the indirect definition/derivation from cycloalkyl that heterocycloalkyl is made up of the sub-groups monocyclic hetero-rings, bicyclic hetero-rings and spirohetero-rings, while each sub-group can also be further subdivided into saturated and unsaturated (heterocycloalkenyl). The term unsaturated means that in the ring system in question there is at least one double bond, but no aromatic system is formed. In bicyclic hetero-rings two rings are linked such that they have at least two atoms in common. In spirohetero-rings one carbon atom (spiroatom) is shared by two rings. If a heterocycloalkyl is substituted, the substitution may be mono- or polysubstitution in each case, at all the hydrogen-carrying carbon and/or nitrogen atoms, independently of one another. Heterocycloalkyl itself as substituent may be linked to the molecule via any suitable position of the ring system.

Typical examples of individual sub-groups are listed below.

<u>monocyclic heterorings (saturated and unsaturated):</u>

tetrahydrofuryl; pyrrolidinyl; pyrrolinyl; imidazolidinyl; thiazolidinyl; imidazolinyl; pyrazolidinyl; pyrazolinyl; piperidinyl; piperazinyl; oxiranyl; aziridinyl; azetidinyl; 1,4-dioxanyl; azepanyl; diazepanyl; morpholinyl; thiomorpholinyl; homomorpholinyl; homopiperidinyl; homopiperazinyl; homothiomorpholinyl; thiomorpholinyl-*S*-oxide;

thiomorpholinyl-*S,S*-dioxide; 1,3-dioxolanyl; tetrahydropyranyl; tetrahydrothiopyranyl; [1,4]-oxazepanyl; tetrahydrothienyl; homothiomorpholinyl-*S,S*-dioxide; oxazolidinonyl; dihydropyrazolyl; dihydropyrrolyl; dihydropyrazinyl; dihydropyridyl; dihydropyrimidinyl; dihydrofuryl; dihydropyranyl; tetrahydrothienyl-*S*-oxide; tetrahydrothienyl-*S,S*-dioxide; homothiomorpholinyl-*S*-oxide; 2,3-dihydroazet; 2*H*-pyrrolyl; 4*H*-pyranyl; 1,4-dihydropyridinyl etc.

bicyclic heterorings (saturated and unsaturated):

8-azabicyclo[3.2.1]octyl; 8-azabicyclo[5.1.0]octyl; 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptyl; 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octyl; 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octyl; 2,5-diaza-bicyclo-[2.2.1]heptyl; 1-aza-bicyclo[2.2.2]octyl; 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octyl; 3,9-diaza-bicyclo[4.2.1]nonyl; 2,6-diaza-bicyclo[3.2.2]nonyl; hexahydro-furo[3,2-b]furyl; etc.

spiro-heterorings (saturated and unsaturated):

1,4-dioxa-spiro[4.5]decyl; 1-oxa-3,8-diaza-spiro[4.5]decyl; and 2,6-diaza-spiro[3.3]heptyl; 2,7-diaza-spiro[4.4]nonyl; 2,6-diaza-spiro[3.4]octyl; 3,9-diaza-spiro[5.5]undecyl; 2,8-diaza-spiro[4.5]decyl etc.

Heterocycloalkylalkyl denotes the combination of the alkyl and heterocycloalkyl groups defined hereinbefore, in each case in their broadest sense. The alkyl group as substituent is directly linked to the molecule and is in turn substituted by a heterocycloalkyl group. The linking of the alkyl and heterocycloalkyl may be achieved on the alkyl side via any carbon atoms suitable for this purpose and on the heterocycloalkyl side by any carbon or nitrogen atoms suitable for this purpose. The respective sub-groups of alkyl and heterocycloalkyl are also included in the combination of the two groups.

By the term "suitable substituent" is meant a substituent that on the one hand is fitting on account of its valency and on the other hand leads to a system with chemical stability.

By "prodrug" is meant an active substance in the form of its precursor metabolite. A distinction may be made between partly multi-part carrier-prodrug systems and biotransformation systems. The latter contain the active substance in a form that requires

chemical or biological metabolisation. The skilled man will be familiar with prodrug systems of this kind (Sloan, Kenneth B.; Wasdo, Scott C. The role of prodrugs in penetration enhancement. Percutaneous Penetration Enhancers (2nd Edition) (2006).51-64; Lloyd, Andrew W. Prodrugs. Smith and Williams' Introduction to the Principles of Drug Design and Action (4th Edition) (2006), 211-232; Neervannan, Seshadri. Strategies to impact solubility and dissolution rate during drug lead optimization: salt selection and prodrug design approaches. American Pharmaceutical Review (2004), 7(5), 108.110-113). A suitable prodrug contains for example a substance of the general formulae which is linked via an enzymatically cleavable linker (e.g. carbamate, phosphate, N-glycoside or a disulphide group to a dissolution-improving substance (e.g. tetraethyleneglycol, saccharides, amino acids). Carrier-prodrug systems contain the active substance as such, bound to a masking group which can be cleaved by the simplest possible controllable mechanism. The function of masking groups according to the invention in the compounds according to the invention is to neutralise the charge for improving cell uptake. If the compounds according to the invention are used with a masking group, these may also additionally influence other pharmacological parameters, such as for example oral bioavailability, tissue distribution, pharmacokinetics and stability against non-specific phosphatases. The delayed release of the active substance may also involve a sustained-release effect. In addition, modified metabolisation may occur, thus resulting in a higher efficiency of the active substance or organic specificity. In the case of a prodrug formulation, the masking group or a linker that binds the masking group to the active substance is selected such that the prodrug is sufficiently hydrophilic to be dissolved in the blood serum, has sufficient chemical and enzymatic stability to reach the activity site and is also sufficiently hydrophilic to ensure that it is suitable for diffusion-controlled membrane transport. Furthermore, it should allow chemically or enzymatically induced release of the active substance within a reasonable period and, it goes without saying, the auxiliary components released should be non-toxic. Within the scope of the invention, however, the compound without a mask or linker, and a mask, may be regarded as a prodrug which first of all has to be prepared in the cell from the ingested compound by enzymatic and biochemical processes.

List of abbreviations

abs.	absolute, anhydrous
Ac	acetyl
Bn	benzyl
Boc	*tert.*-butyloxycarbonyl
Bu	butyl
c	concentration
cHex	cyclohexane
d	day(s)
TLC	thin layer chromatography
DCM	dichloromethane
DEA	diethylamine
DIPEA	*N*-ethyl-*N*,*N*-diisopropylamine (Hünig base)
DMF	*N*,*N*-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulphoxide
ESI	electron spray ionization
Et	ethyl
EtOH	ethanol
h	hour(s)
HATU	*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyl-uronium tetrafluorophosphate
hex	hexyl
HPLC	high performance liquid chromatography
i	iso
IR	infra red spectroscopy
conc.	concentrated
LC	liquid chromatography
Me	methyl
MeOH	methanol
min	minute(s)
MPLC	medium pressure liquid chromatography

MS	mass spectrometry
NMP	*N*-methylpyrrolidone
NP	normal phase
Pd_2dba_3	tris (dibenzylideneacetone)dipalladium(0)
Ph	phenyl
Pr	propyl
Py	pyridine
rac	racemic
R_f (Rf)	retention factor
RP	reversed phase
RT	ambient temperature
TBTU	*O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyl-uronium tetrafluoroborate
Temp.	temperature
tert.	tertiary
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
$t_{Ret.}$	retention time (HPLC)
UV	ultraviolet
X-Phos	2-dicyclohexylphosphiono-2',4', 6' triisopropyl -1,1'-biphenyl

Features and advantages of the present invention will become apparent from the following detailed Examples which illustrate the fundamentals of the invention by way of example, without restricting its scope:

5

Preparation of the compounds according to the invention

General

All the reactions are carried out – unless stated otherwise - in commercially obtainable apparatus using methods conventionally used in chemical laboratories.

Air- and/or moisture-sensitive starting materials are stored under protective gas and corresponding reactions and manipulations using them are carried out under protective gas (nitrogen or argon).

Microwave reactions are carried out in an Initiator made by Biotage or an Explorer made by CEM in sealed containers (preferably 2, 5 or 20 mL), preferably with stirring.

Chromatography

For the preparative medium pressure chromatography (MPLC, normal phase) silica gel is used which is made by Millipore (named: Granula Silica Si-60A 35-70 µm) or C-18 RP-silica gel (RP-phase) made by Macherey Nagel (named: Polygoprep 100-50 C18).

The thin layer chromatography is carried out on ready-made silica gel 60 TLC plates on glass (with fluorescence indicator F-254) made by Merck.

The preparative high pressure chromatography (HPLC) is carried out using columns made by Waters (named: XTerra Prep. MS C18, 5 µM, 30 x 100 mm or XTerra Prep. MS C18, 5 µm, 50 x 100 mm OBD or Symmetrie C18, 5 µm, 19 x 100 mm or Sunfire C18 OBD, 19 x 100 mm, 5 µm or Sunfire Prep C 10 µm OBD 50 x 150 mm or X-Bridge Prep C18 5 µm OBD 19 x 50 mm), Agilent (named: Zorbax SB-C8 5 µm PrepHT 21.2 x 50 mm) and Phenomenex (named: Gemini C18 5 µm AXIA 21.2 x 50 mm or Gemini C18 10 µm 50 x 150 mm), the analytical HPLC (reaction control) is carried out with columns made by Agilent (named: Zorbax SB-C8, 5 µm, 21.2 x 50 mm or Zorbax SB-C8 3.5 µm 2.1 x 50 mm) and Phenomenex (named: Gemini C18 3 µm 2 x 30 mm).

HPLC mass spectroscopy/UV spectrometry

The retention times/MS-ESI$^+$ for characterising the examples are obtained using an HPLC-MS apparatus (high performance liquid chromatography with mass detector) made by Agilent. Compounds that elute with the injection peak are given the retention time $t_{Ret.}$ = 0.00.

Method A:

Column:	Waters, Xterra MS C18, 2.5 µm, 2.1 x 30 mm, Part.No. 186000592
Eluant:	A: H_2O with 0.1% HCOOH; B: acetonitrile (HPLC grade)
Detection:	MS: Positive and negative mode
Mass range:	120 – 900 m/z
Fragmentor:	120
Gain EMV:	1; Threshold: 150; Stepsize: 0.25; UV: 254 nm ; Bandwidth: 1
Injection:	Inj. Vol. 5 µL
Separation:	Flow 1.10 mL/min
Column temp.:	40°C
Gradient:	0.00 min: 5 % solvent B
	0.00 – 2.50 min: 5 % → 95 % solvent B
	2.50 – 2.80 min: 95 % solvent B
	2.81 – 3.10 min: 95 % → 5 % solvent B

Method B:

Column:	Waters, Xterra MS C18, 2.5 µm, 2.1 x 50 mm, Part.No. 186000594
Eluant:	A: H_2O with 0.1 % HCOOH; B: acetonitrile with 0.1 % HCOOH
Detection:	MS: Positive and negative mode
Mass range:	100 – 1200 m/z
Fragmentor:	70
Gain EMV:	Threshold: 1 mAU; Stepsize: 2 nm; UV: 254 nm as well as 230 nm
Injection:	Standard 1 µL
Flow:	0.6 mL/min
Column temp.:	35°C
Gradient:	0.00 min: 5 % solvent B
	0.00 – 2.50 min: 5 % → 95 % solvent B
	2.50 – 4.00 min: 95 % solvent B
	4.00 – 4.50 min: 95 % → 5 % solvent B
	4.50 – 6.00 min: 95 % solvent A

Method C:

Column:	Waters, X-Bridge C18, 3.5 µm, 2.1 x 50 mm,

Eluant:	A: H_2O with 10mM NH_3; B: acetonitrile with 10nM NH_3
Detection:	MS: Positive and negative mode
Mass range:	100 – 800 m/z
Fragmentor:	70
Gain EMV:	Threshold: 1 mAU; Stepsize: 2 nm; UV: 220-320 nm
Injection:	Standard 1 µL
Flow:	0.8 mL/min
Column temp.:	25°C
Gradient:	0.00 min: 2 % solvent B
	0.00 – 4.00 min: 2 % → 98 % solvent B
	4.00 – 6.00 min: 98 % solvent B

Method D:

Column:	Waters, X-Bridge C18, 3.5 µm, 2.1 x 50 mm,
Eluant:	A: H_2O with 0.1 % HCOOH; B: acetonitrile with 0.1 % HCOOH
Detection:	MS: Positive and negative mode
Mass range:	100 – 800 m/z
Fragmentor:	70
Gain EMV:	Threshold: 1 mAU; Stepsize: 2 nm; UV: 220-320 nm
Injection:	Standard 1 µL
Flow:	0.8 mL/min
Column temp.:	35°C
Gradient:	0.00 min: 2 % solvent B
	0.00 – 4.00 min: 2 % → 98 % solvent B
	4.00 – 6.00 min: 98 % solvent B

Method E:

Column:	Phenomenex Gemini C18, 3.0 µm, 2.0 x 50 mm,
Eluant:	A: H_2O with 10mM NH_3; B: acetonitrile with 10nM NH_3
Detection:	MS: Positive and negative mode
Mass range:	100 – 800 m/z
Fragmentor:	70
Gain EMV:	Threshold: 1 mAU; Stepsize: 2 nm; UV: 220-320 nm

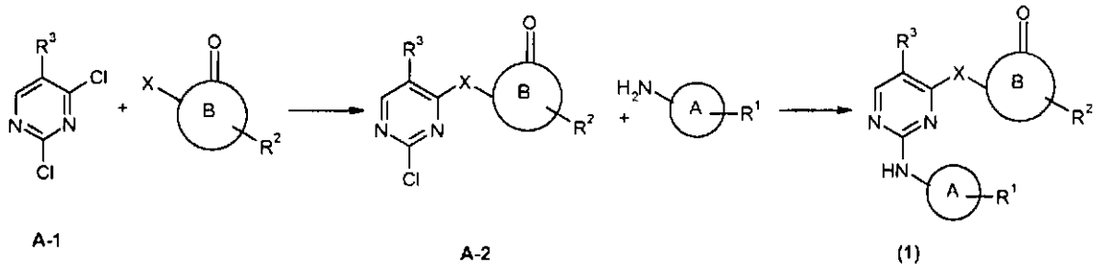
Injection:	Standard 1 µL
Flow:	1.0 mL/min
Column temp.:	35°C
Gradient:	0.00 min: 2 % solvent B
	0.00 – 3.50 min: 2 % → 98 % solvent B
	3.50 – 6.00 min: 98 % solvent B

Method F:

Column:	Phenomenex Gemini C18, 3.0 µm, 2.0 x 50 mm,
Eluant:	A: H_2O with 0.1 % HCOOH; B: acetonitrile with 0.1 % HCOOH
Detection:	MS: Positive and negative mode
Mass range:	100 – 800 m/z
Fragmentor:	70
Gain EMV:	Threshold: 1 mAU; Stepsize: 2 nm; UV: 220-320 nm
Injection:	Standard 1 µL
Flow:	1.0 mL/min
Column temp.:	35°C
Gradient:	0.00 min: 2 % solvent B
	0.00 – 3.50 min: 2 % → 98 % solvent B
	3.50 – 6.00 min: 95 % solvent B

The compounds according to the invention are prepared by the methods of synthesis described below, in which the substituents of the general formulae have the meanings specified hereinbefore. These methods are intended to illustrate the invention without restricting it to their content or limiting the scope of the compounds claimed to these Examples. Where the preparation of the starting compounds is not described, they are commercially obtainable or may be prepared analogously to known compounds or methods described herein. Substances described in the literature are prepared according to the published methods of synthesis.

Reaction scheme A



A-1 A-2 (1)

Example compounds of **type (1)** are prepared from 2,4-dichloro-pyrimidines **A-1 by** nucleophilic aromatic substitution of the chlorine in the 4 position of the pyrimidine with a phenol OR^2, a thiophenol SR^2 or by coupling benzylmetal halides $HalMetR^2$ and subsequently exchanging the second chlorine by means of an amine A-NH_2. Alternatively, starting from 2,4-dichloropyrimidines **A-1**, it is possible to carry out the exchange in position 2 of the pyrimidine with amines A-NH_2 and subsequent substitution of the chlorine in position 4 of the pyrimidine with a phenol OR^2, a thiophenol SR^2 or by coupling benzylmetal halides $HalMetR^2$. As an alternative to the conventional nucleophilic substitutions, the transition metal-catalysed reaction of A-NH_2 with the corresponding 2-chloropyrimidines **A-2** is possible. R^1 and R^2 are each suitable groups for arriving at example compounds.

The nucleophilic aromatic substitutions at **A-1, A-2** and **A-3** are carried out using methods known from the literature (e.g.: WO2008/040951) in common solvents, such as for example THF, DCM, NMP, DMSO, toluene or DMF using a base such as for example DIPEA, pyridine, LiOH, Cs_2CO_3 or KO*t*Bu , an acid such as for example HCl or a Lewis acid such as for example $ZnCl_2$. The alcohols OR^2, the sulphides SR^2, the organometallic compounds $HalMetR^2$ and the amines A-NH_2 used are commercially obtainable or are synthesised by methods known from the literature. The 2-amino-4-oxopyrimidines, 2-amino-4-thiopyrimidines or 2-amino-4-carbapyrimidines of **type (1)** which may be obtained directly by these reaction methods may be further modified in $\mathbf{R^1}$ and $\mathbf{R^2}$ at a suitable point in the manner known from the literature or analogously to the literature to form further derivatives of **type (1)**. Thus, for example, the groups $\mathbf{R^1}$ and $\mathbf{R^2}$ of directly accessible 2-amino-4-oxo-pyrimidines, 2-amino-4-thiopyrimidines or 2-amino-4-carbapyrimidines of **type (1)**, which consist of a carboxylic acid, sulphonic acid, halogen-

or amino-substituted aryl or heteroaryl, may be converted by reactions of substitution (at the heteroaryl itself), alkylation, acylation, amination or addition.

Starting materials

Where their preparation is not described, the starting materials are commercially obtainable, known from the literature or easily obtainable by the skilled man using general methods, for example

4-amino-2-chloro-5-methoxy-benzoic acid, 4-amino-2-fluoro-5-methoxy-benzoic acid, (WO2008/040951)

4-(4-chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-benzoic acid (WO 2007003596)

4-(4-chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-3-methoxy-benzoic acid,

4-(4-chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-2-chloro-5-methoxy-benzoic acid,

4-(4-chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-2-fluoro-5-methoxy-benzoic acid, (analogously to WO 2007003596)

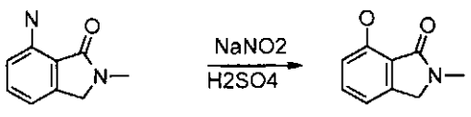
7-amino-2-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one (WO2005/016894)

***tert*-butyl 4-benzylamino-3-fluoro-piperidine-1-carboxylate,** (J. Med. Chem. (1999), 42(12), 2087-2104).

8-amino-2-methyl-3,4-dihydro-isoquinolin-1-one (WO2005/016894)

benzyl (3S,4S)-4-*tert*-butoxycarbonylamino-3-hydroxy-piperidine-1-carboxylate and benzyl (3R,4R)-4-*tert*-butoxycarbonylamino-3-hydroxy-piperidine-1-carboxylate (WO 2004/058144)

7-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

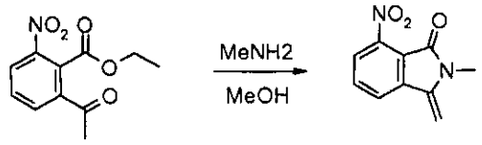


7-amino-2-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one (5 g) is suspended in a mixture of ice (12.6 g) and conc. H_2SO_4 (8.62 g). Aqueous sodium nitrite solution (2.5 molar, 16 mL) is added dropwise, so that the temperature does not rise above 0°C and the solution is stirred for 15 min at this temperature. Then H_20 (60 mL) is added and the solution is heated to 80°C for 30 min. For working up it is combined with 10 % NaCl solution (100 mL) and

extracted twice with 100 mL of CH_2Cl_2. The combined organic phases are dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo. The final purification is carried out by preparative HPLC.

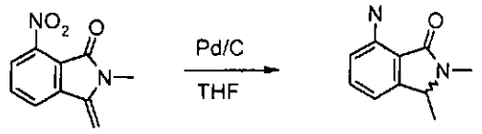
(R)-7-hydroxy-2,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one and (S)-7-hydroxy-2,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

a) 2-methyl-3-methylene-7-nitro-2,3-dihydro-isoindol-1-one



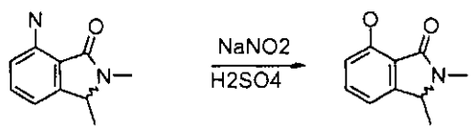
Ethyl-2-acetyl-6-nitrobenzoate (11.12 g) is suspended in a mixture of MeOH (70 mL) and $MgSO_4$. Methylamine (2 molar in THF, 28.13 mL) is added dropwise and the solution is stirred for 15 min at this temperature. Then it is preheated to 70°C for 18 h. The solvent is eliminated in vacuo, the residue is taken up in dichloromethane (100 mL), washed with sodium chloride solution (10 %) dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo. For purification it is recrystallised from toluene (250 mL).

b) 7-amino-2,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one



2-methyl-3-methylene-7-nitro-2,3-dihydro-isoindol-1-one (13.96 g) is suspended in THF and mixed with a spatula tip of Pd/C (5%) and hydrogenated under H_2 pressure (3 bar). For working up the catalyst is filtered off and the solvent is eliminated in vacuo.

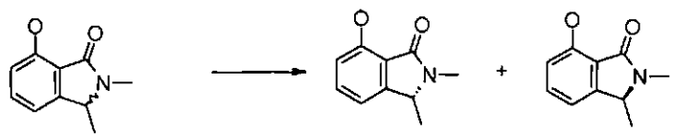
c) 7-hydroxy-2,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one



7-amino-2,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one (11.45 g) is suspended in a mixture of ice (27 g) and H_2SO_4 conc. (9.70 mL) and cooled to -10°C. Aqueous sodium nitrite

solution (2.5 molar, 31.18 mL) is added dropwise, so that the temperature does not rise above 0°C and the solution is stirred for 15 min at this temperature. Then H_20 (135 mL) is added and the solution is heated to 80°C for 15 min. For working up it is combined with 10 % NaCl solution (100 mL) and extracted twice with 100 mL of CH_2Cl_2. The organic phase is extracted with NaOH solution (0.2 molar) and then the aqueous phase is acidified (HCl aq. conc.) and re-extracted with CH_2Cl_2. The organic phase is dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo.

d) (R)-7-hydroxy-2,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one and (S)-7-hydroxy-2,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one



The two enantiomers are separated by chromatography of the racemate through a chirally modified column (CHIRALCEL® OD-I, n-heptane/CH2Cl2 50/50).

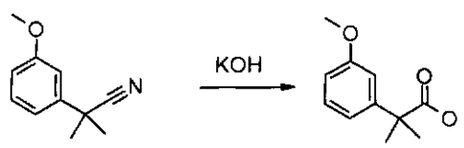
7-hydroxy-2,3,3-trimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

a) 2-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propionitrile



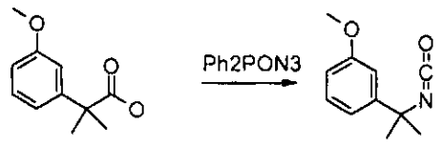
NaH (14.13 g, 60 %) is suspended in THF (400 mL) and cooled to 0°C. (3-methoxyphenyl)-acetonitrile (20 g) is dissolved in THF (20 mL) and added dropwise. After 30 min at this temperature methyl iodide (19.46 mL) in THF (20 mL) is added. After 16 h at 0°C the reaction mixture is combined with H_20 and extracted 3 times with CH_2Cl_2. The combined organic phases are dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo. The residue is used in the next reaction step without any further purification.

b) 2-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid



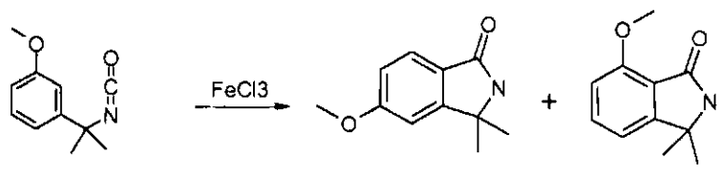
2-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propionitrile (28.55 g, 80 %) is dissolved in ethyleneglycol, combined with KOH (14.48 g) and heated to 150°C. After 18 h the reaction mixture is taken up in aqueous NaCl solution (10 %) and extracted 3 times with CH_2Cl_2 and EtOAc. The aqueous phase is then acidified with HCl (1 molar, aqueous) and extracted with EtOAc. The resulting organic phase is extracted another 3 times with HCl (1 molar, aqueous), dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo. The residue is used in the next reaction step without any further purification.

c) 1-(1-isocyanato-1-methylethyl)-3-methoxybenzene



2-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid (24.40 g) is dissolved in toluene (120 mL) and cooled to 0°C. Triethylamine (16.61 mL) and diphenylphosphorylazide (24.37 g) are added. After 0.5 h the mixture is heated to 110°C. After 3 h the reaction mixture is diluted with EtOAc, cooled to 0°C, extracted with $NaHCO_3$ solution and NaCl solution (H_2O, 10%), dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo. The residue is used in the next reaction step without any further purification.

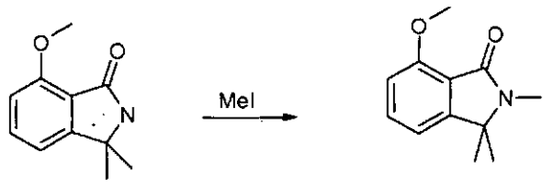
d) 7-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one and 7-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one



$FeCl_3$ (40.00 g) is suspended in dichloroethane (10 mL) and cooled to 0°C. 1-(1-isocyanato-1-methylethyl)-3-methoxybenzene (21.40 g, dissolved in 10 mL dichloroethane) is added dropwise. After 1.5 h H_2O is added and the mixture is stirred for 15 min. After the addition of CH_2Cl_2 the aqueous phase is separated off and discarded. The organic phase is extracted with aqueous tartaric acid solution, dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo. The two

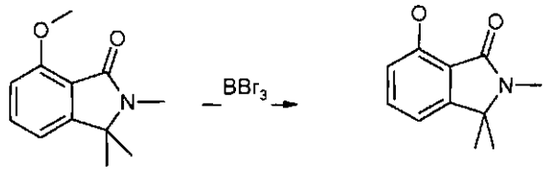
regioisomers are separated using a silica gel column (cHex/EtOAc 20:80 to 0:100).

e) 7-methoxy-2,3,3-trimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one



7-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one (3.16 g) is dissolved in THF (50 mL) and NaH (7.88 g) is added batchwise. After 5 min methyl iodide (7.18 mL) is added. After 18 h at 0°C the reaction mixture is combined with H_20/AcCN as well as Isolute and purified by RP HPLC.

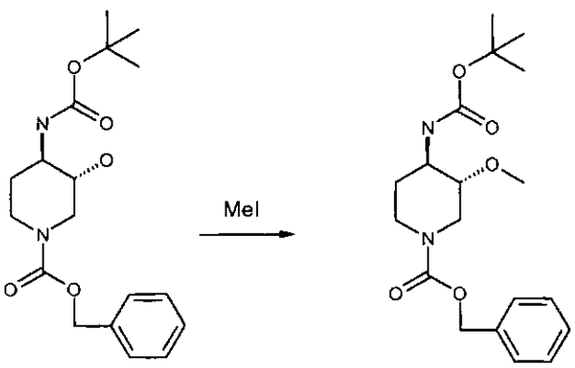
f) 7-hydroxy-2,3,3-trimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one



7-methoxy-2,3,3-trimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one (0.18 g) is dissolved in CH_2Cl_2 (4.5 mL) and cooled to -78°C. After the addition of BBr_3 (1 molar in CH_2Cl_2, 2.92 mL) the reaction mixture is allowed to warm up to -10°C within 3 h. For working up it is diluted with CH_2Cl_2 and extracted with NaCl solution (H_2O, 10 %). The organic phase is dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo. The residue is used in the next reaction step without any further purification.

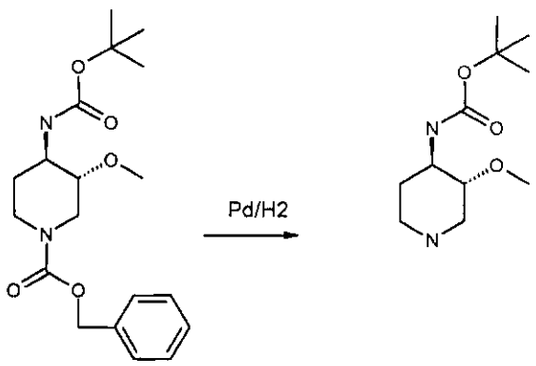
(3R,4R)-3-methoxy-1-methyl-piperidin-4-ylamine

a) benzyl (3R,4R)-4-*tert*-butoxycarbonylamino-3-methoxy-piperidine-1-carboxylate



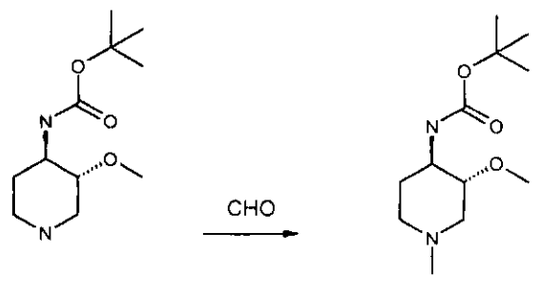
benzyl (3S,4S)-4-*tert*-butoxycarbonylamino-3-hydroxy-piperidine-1-carboxylate (5.00 g) is dissolved in THF (6 mL) and combined with 30 mL aqueous, semiconcentrated NaOH solution, benzyltriethylammonium chloride as well as dimethylsulphate (2.26 mL). After 22 h H_2O (200 mL) is added and the mixture is extracted with EtOAc (150 mL). The organic phase is dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo. Purification is carried out using a silica gel column (cHex/EtOAc 65/35).

b) tert-butyl ((3R,4R)-3-methoxy-piperidin-4-yl)-carbamate



Benzyl (3R,4R)-4-*tert*-butoxycarbonylamino-3-methoxy-piperidine-1-carboxylate (2.88 g) is dissolved in ethanol and combined with a spatula tip of Pd/C and hydrogenated under H_2 pressure (4 bar). After 18 h the catalyst is filtered off and the solvent is eliminated in vacuo. The residue is used in the next reaction step without any further purification.

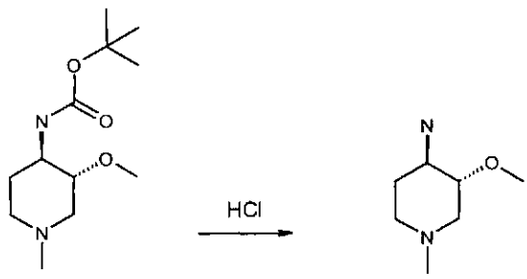
c) tert-butyl ((3R,4R)-3-methoxy-1-methyl-piperidin-4-yl)-carbamate



Tert-butyl ((3R,4R)-3-methoxy-piperidin-4-yl)-carbamate (2.88 g) is dissolved with formaldehyde (1.79 mL, 37 % solution in H_2O) and acetic acid (100 µL) in DMF. Then $Na(OAc)_3BH$ (12.59 g) is added. After 20 h the reaction mixture is combined with

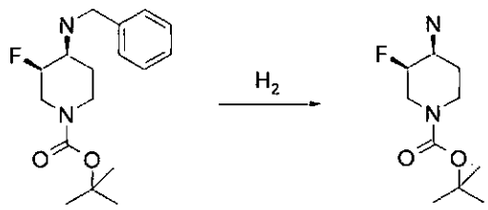
aqueous $NaHCO_3$ solution (saturated with NaCl) and extracted 5 times with EtOAc. The combined organic phase is dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo. The residue is used in the next reaction step without any further purification.

d) (3R,4R)-3-methoxy-1-methyl-piperidin-4-ylamine



Tert-butyl ((3R,4R)-3-methoxy-1-methyl-piperidin-4-yl)-carbamate (3.01 g) is combined with HCl (4 molar in dioxane, 25 mL). After 1 h the reaction mixture is freed from the solvent in vacuo and used in the next step without any further purification.

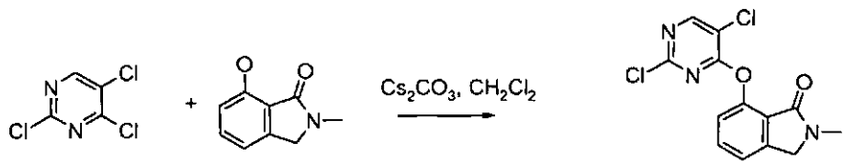
tert-butyl (3R,4S)-4-amino-3-fluoro-piperidine-1-carboxylate



Tert-butyl (3R,4S)-4-benzylamino-3-fluoro-piperidine-1-carboxylate (2.13 g) is suspended in THF and mixed with a spatula tip of $Pd(OH)_2$ and hydrogenated under H_2 pressure (7 bar). For working up the catalyst is filtered off and the solvent is eliminated in vacuo and the residue is used in the next step without any further purification.

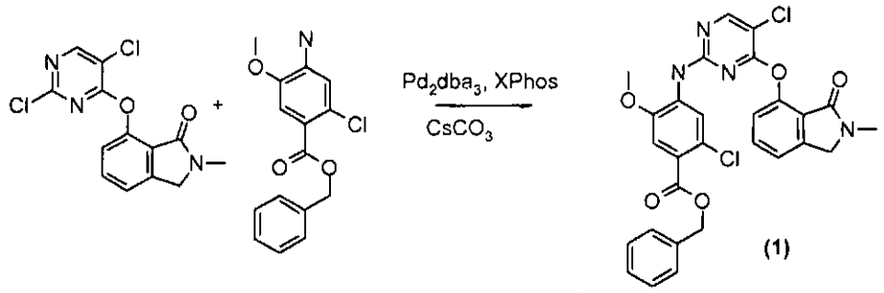
Example 1: Benzyl 2-chloro-4-[5-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yloxy)-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-benzoate

a) 7-(2,5-dichloro-pyrimidin-4-yloxy)-2-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one



2,4,5-trichloropyrimidine (0.20 g) and 7-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one are dissolved in DCM (10 mL), cooled to 0°C and combined with caesium carbonate (0.75 g). The cooling bath is removed and the mixture is stirred for 16 h. For working up the mixture is combined with 10 % NaCl solution (100 mL) and extracted three times with 75 mL ethyl acetate. The combined organic phases are dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo.

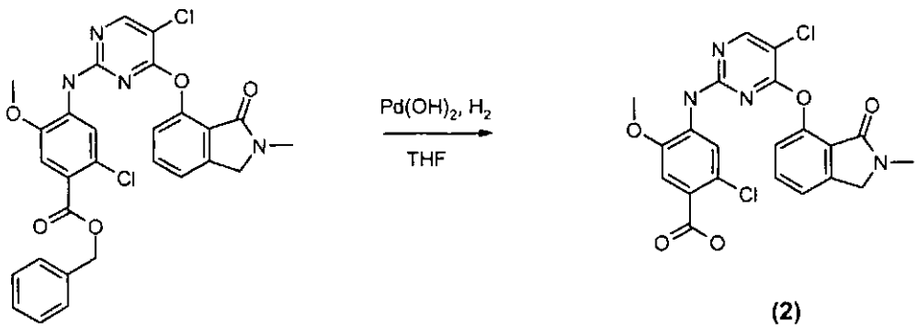
b) benzyl 2-chloro-4-[5-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yloxy)-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-benzoate



7-(2,5-dichloro-pyrimidin-4-yloxy)-2-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one (0.10 g), benzyl 4-amino-2-chloro-5-methoxy-benzoate (0.28 g), Pd_2dba_3 (18 mg), X-Phos (37 mg) and Cs_2CO_3 are weighed into a microwave vial and argon flushing is carried out. Then toluene (1 mL) and NMP (50 µL) are added, argon flushing is carried out again and the mixture is stirred for 5 min at 150°C in the microwave. For working up the mixture is diluted with ACN (20 mL) and combined with Isolute (Separtis GmbH). The solvent is eliminated in vacuo and then purified by preparative HPLC. (IC_{50} = 53 nmol)

Example 2: 2-chloro-4-[5-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yloxy)-pyrimidin-2-ylamino]-5--methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide

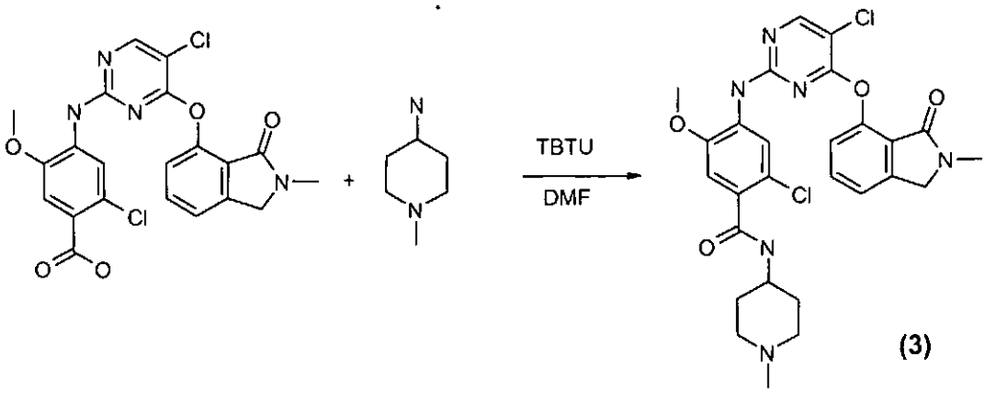
a) 2-chloro-4-[5-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yloxy)-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-benzoic acid



(2)

Benzyl 2-chloro-4-[5-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yloxy)-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-benzoate (75 mg) is dissolved in THF (150 mL), $Pd(OH)_2$ (0.01 g) is added and the mixture is stirred for 2h under H_2 gas. For working up the mixture is diluted with ACN (20 mL) and Isolute is added. The solvent is filtered off from the catalyst and the solvent is eliminated in vacuo.

b) 2-chloro-4-[5-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yloxy)-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide

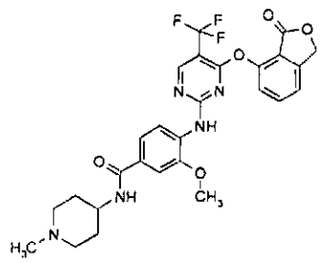
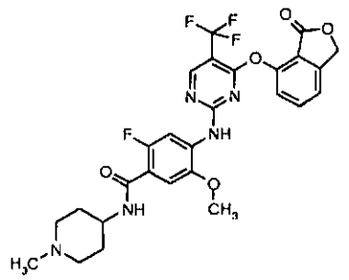
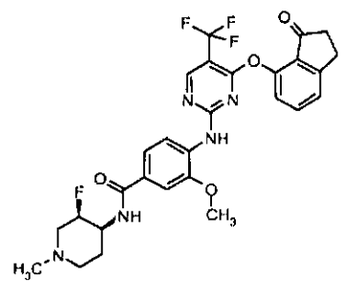
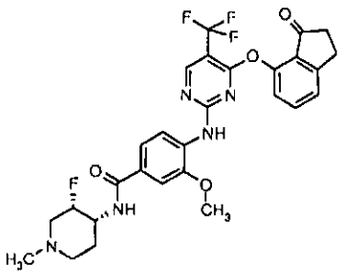


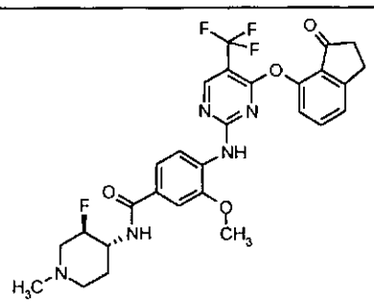
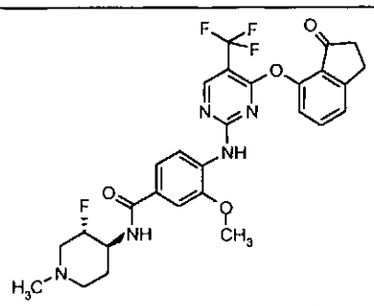
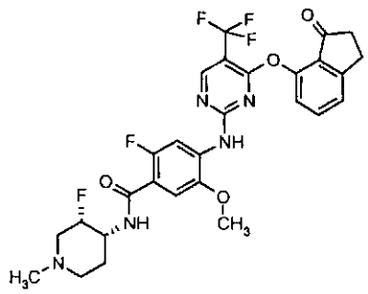
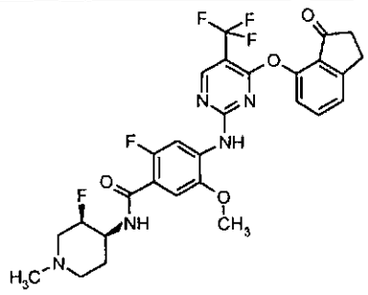
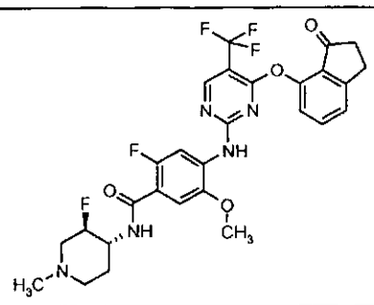
(3)

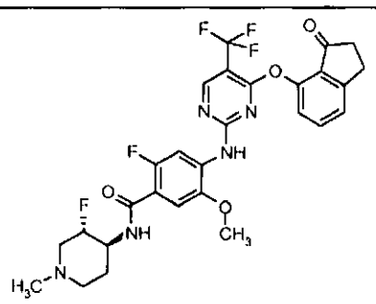
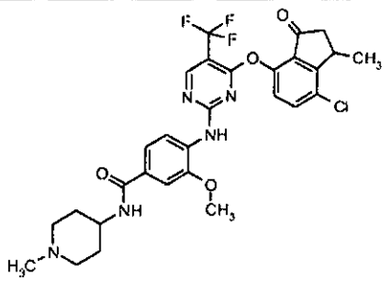
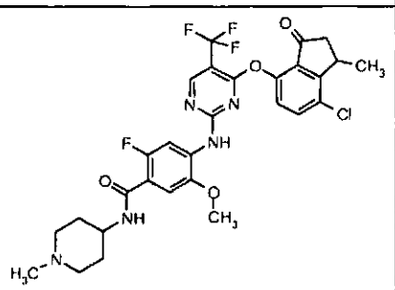
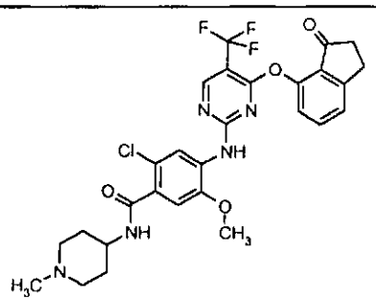
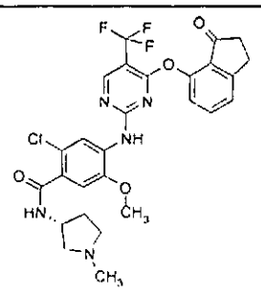
2-chloro-4-[5-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yloxy)-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-benzoic acid (65 mg), TBTU (60 mg) and DIPEA (0.1 mL) are suspended in DMF (0.50 mL) and stirred for 5 min. 1-methylpiperidin-4-amine (18 mg) is added and the reaction mixture is stirred for a further 20 min. The reaction mixture is purified by HPLC without working up. (IC_{50} = 1 nmol).

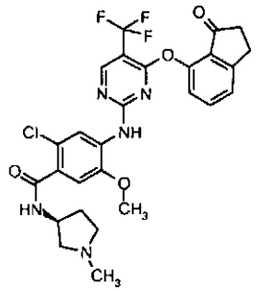
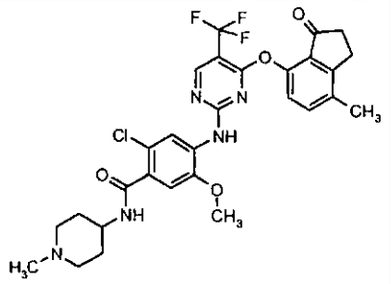
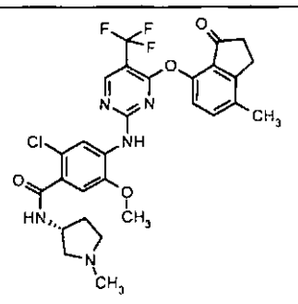
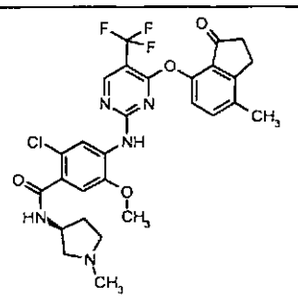
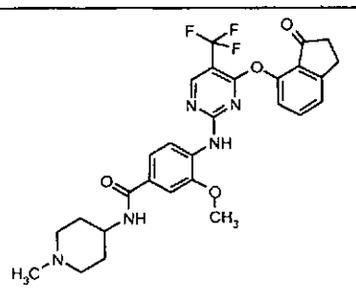
The following compounds **3** to **215** are synthesised analogously, with the corresponding 2-chloropyrimidines as educts:

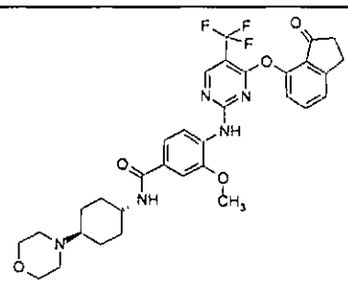
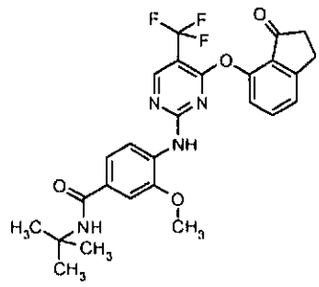
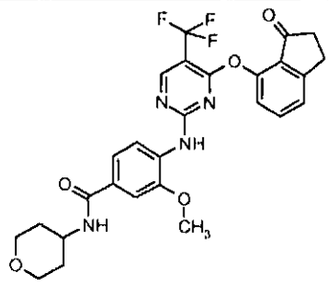
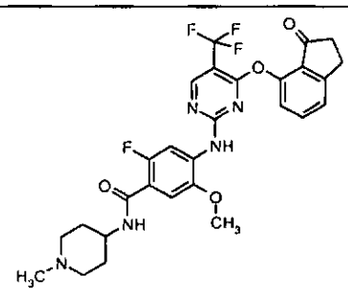
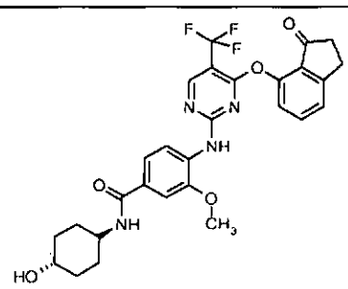
Table 1: Examples 3 - 215

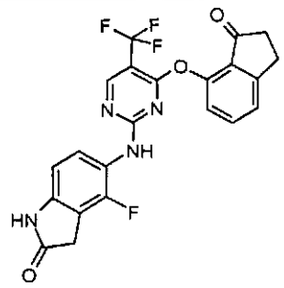
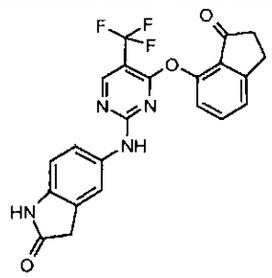
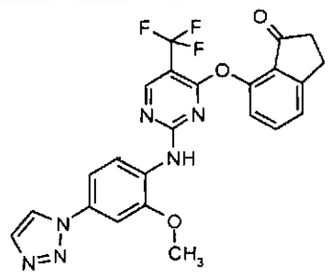
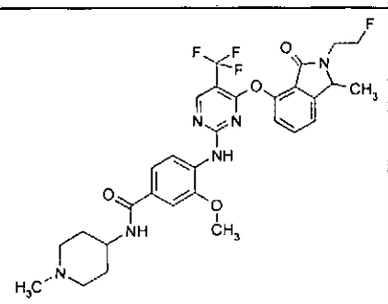
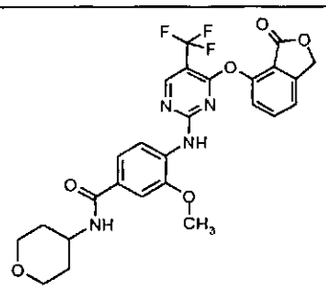
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
3		1.90	558	3
4		1.96	576	4
5		1.94	574	2
6		1.94	574	3

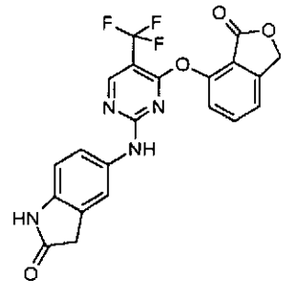
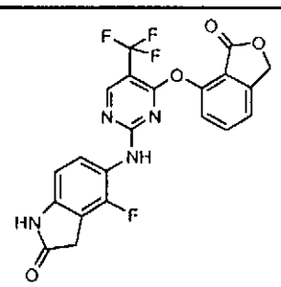
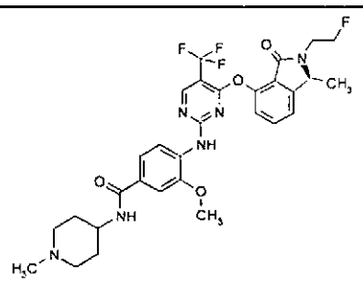
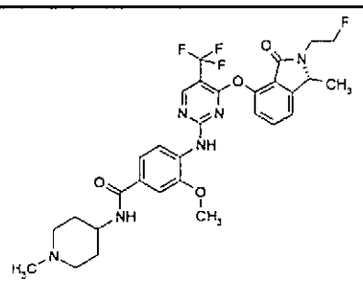
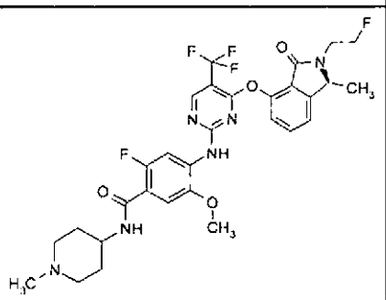
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
7		1.97	574	5
8		1.96	574	3
9		2.03	592	4
10		2.03	592	5
11		2.04	592	7

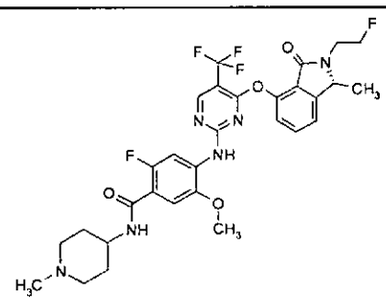
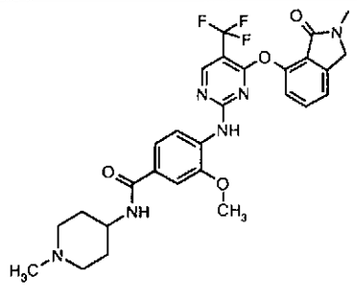
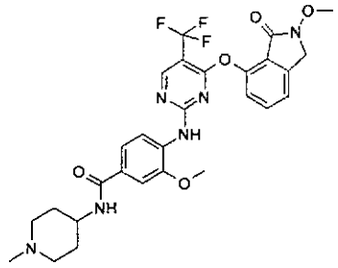
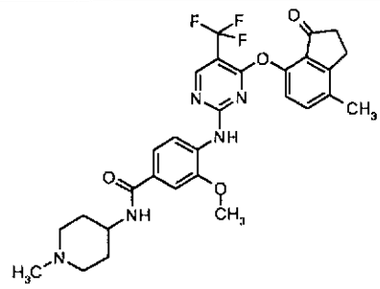
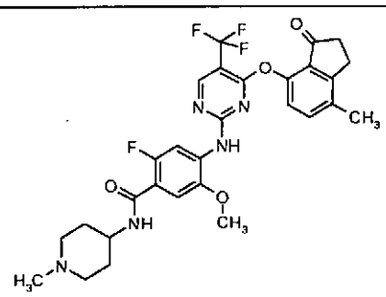
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
12		2.04	592	9
13		2.12	604	10
14		2.20	622	16
15		1.99	590	3
16		2.08	576	4

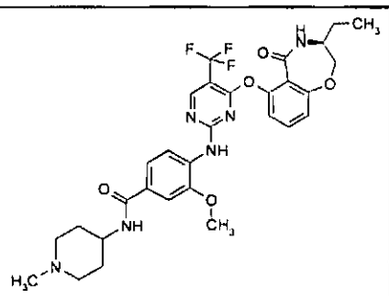
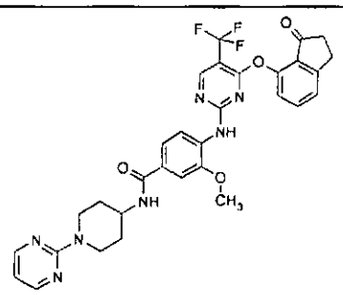
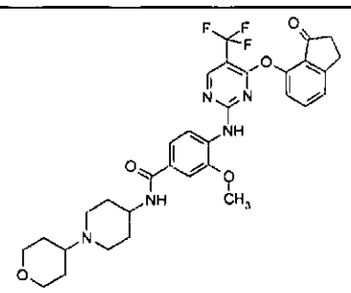
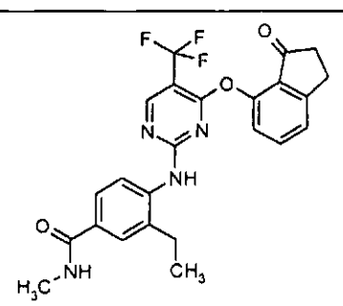
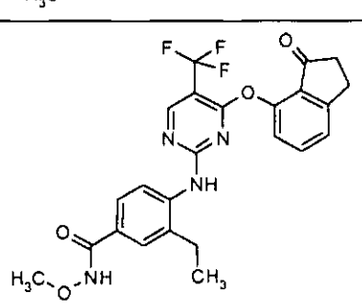
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
17		2.02	576	5
18		2.04	604	5
19		2.07	590	6
20		2.05	590	15
21		1.79	556	2

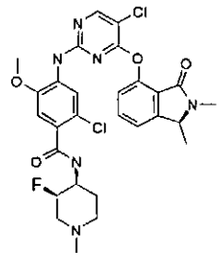
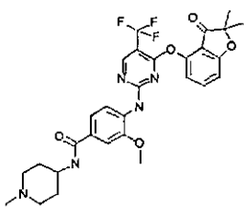
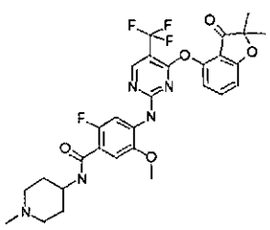
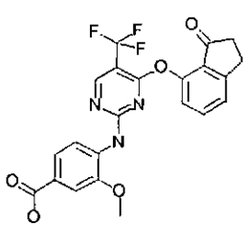
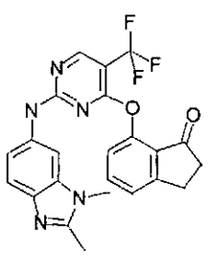
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
22		2.02	626	5
23		2.19	515	10
24		1.96	543	7
25		2.04	574	4
26		1.90	555	5

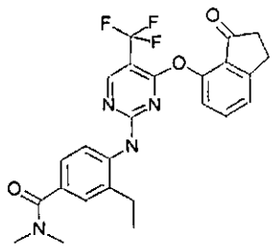
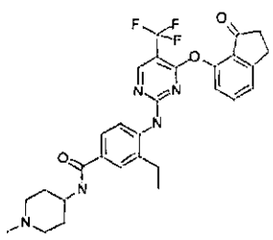
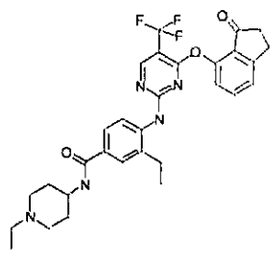
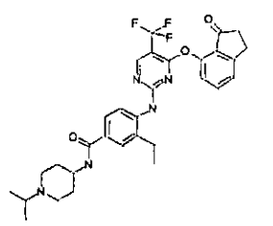
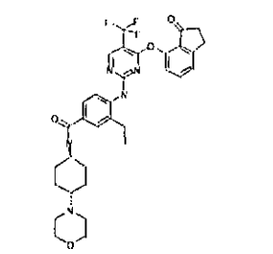
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
27		1.75	459	9
28		1.73	441	11
29		2.00	483	12
30		1.88	617	3
31		1.85	545	3

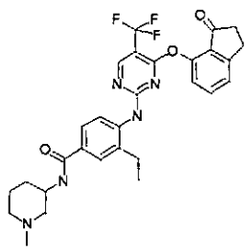
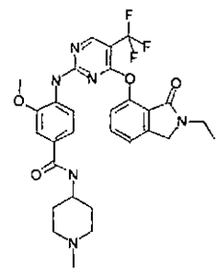
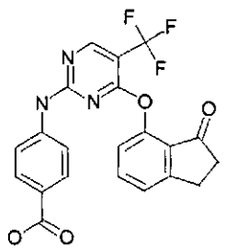
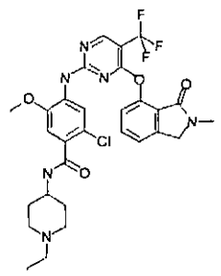
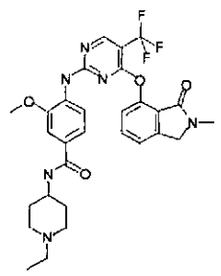
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
32		1.67	443	4
33		1.63	461	10
34		1.96	617	2
35		1.95	617	2
36		2.02	635	4

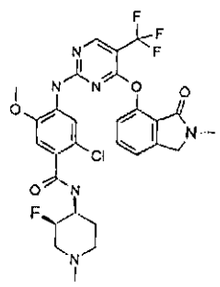
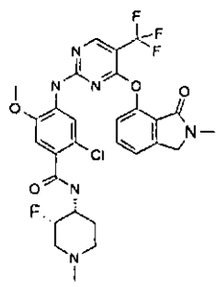
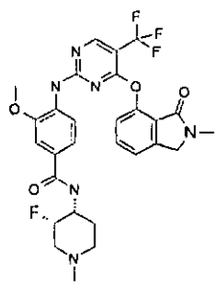
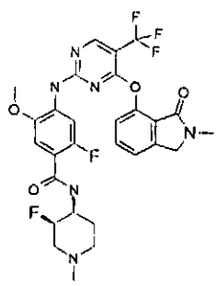
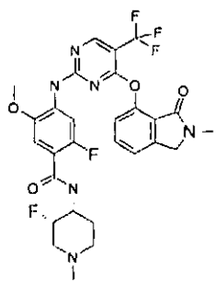
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
37		2.06	635	4
38		1.89	571	1
39		1.83	587	2
40		2.09	570	2
41		2.17	588	3

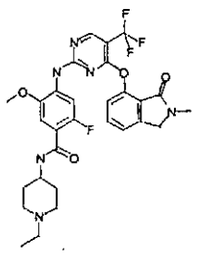
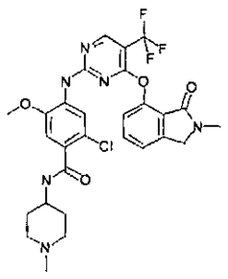
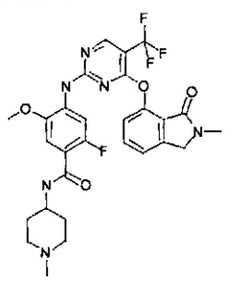
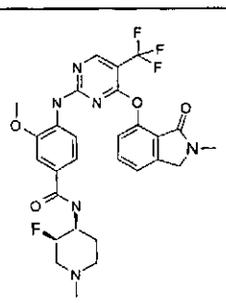
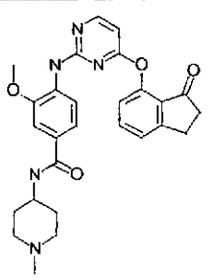
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
42		1.91	615	309
43		2.06	620	12
44		1.94	626	4
45		1.83	471	9
46		1.65	487	11

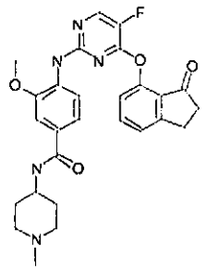
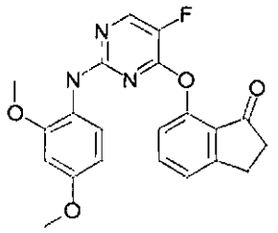
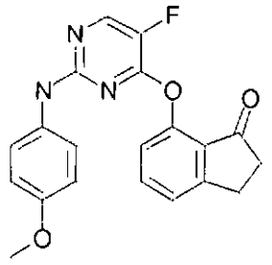
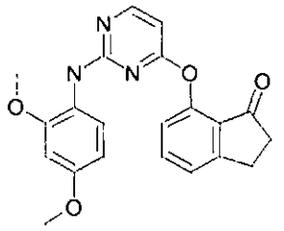
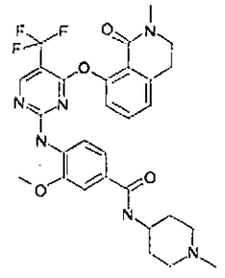
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
47		1.79	603	1
48		2.05	586	5
49		2.11	604	7
50		1.18	460	5
51		1.73	454	11

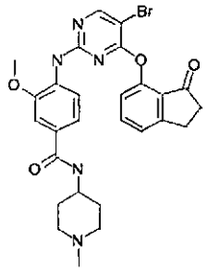
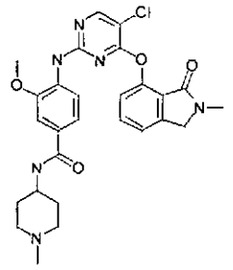
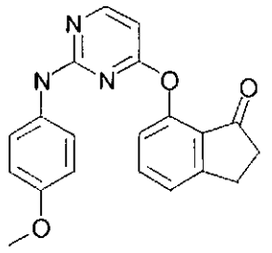
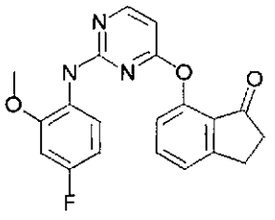
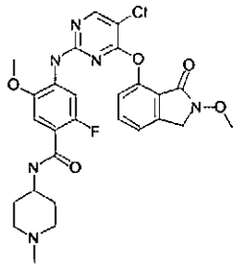
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
52		1.90	485	51
53		1.90	554	9
54		1.98	568	10
55		2.08	582	8
56		1.93	624	17

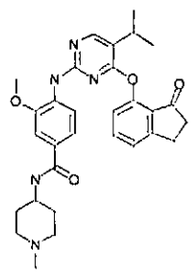
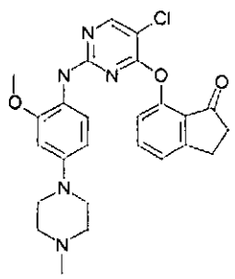
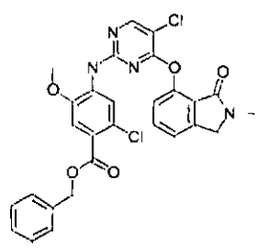
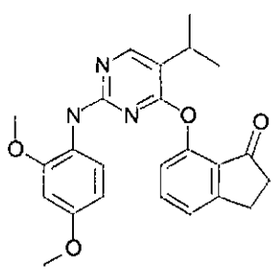
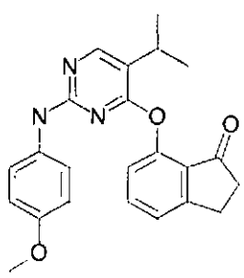
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
57		1.96	554	9
58		1.79	585	5
59		1.10	430	26
60		1.90	619	2
61		1.86	623	2

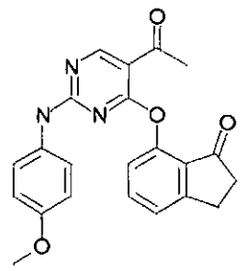
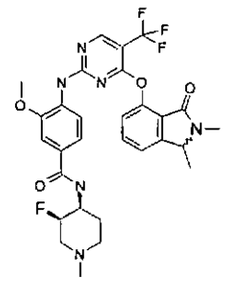
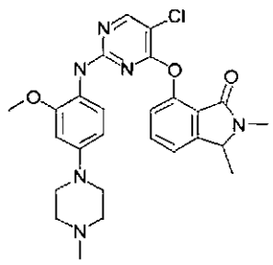
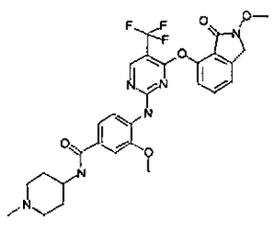
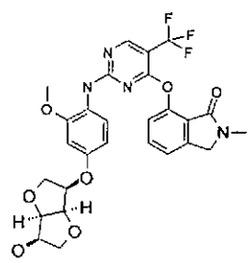
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
62		1.81	623	2
63		1.81	623	4
64		1.75	589	1
65		1.84	607	1
66		1.84	607	2

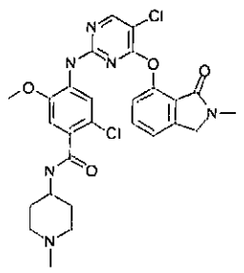
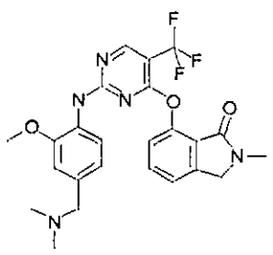
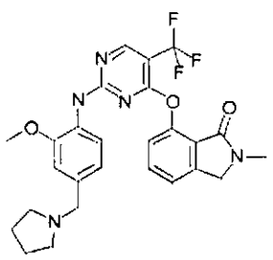
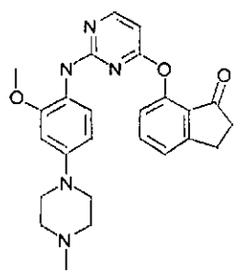
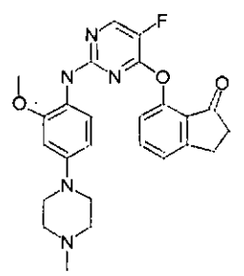
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
67		1.67	385	2
68		1.84	605	1
69		1.87	589	1
70		1.76	589	1
71		0.26	488	75

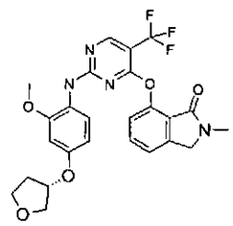
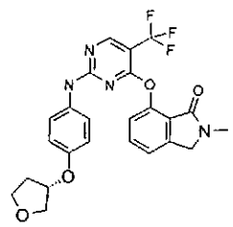
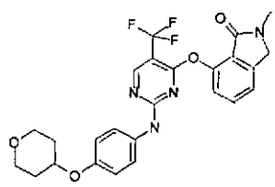
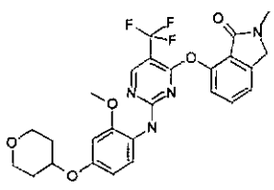
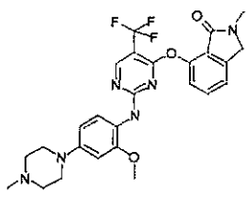
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
72		1.73	506	26
73		1.99	396	60
74		1.81	366	196
75		1.79	378	400
76		1.82	585	2

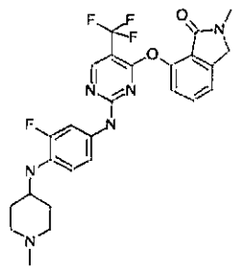
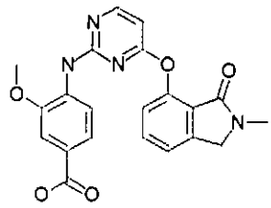
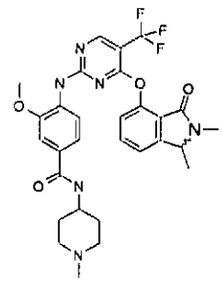
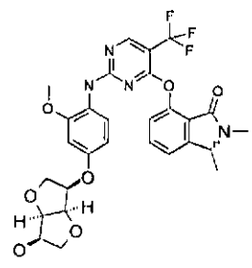
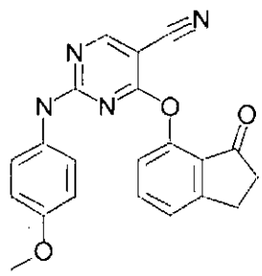
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
77		1.84	566	2
78		1.73	537	1
79		1.71	348	400
80		1.88	366	400
81		1.77	571	1

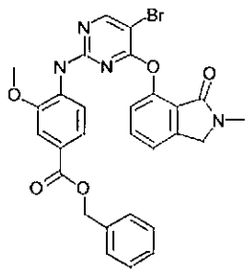
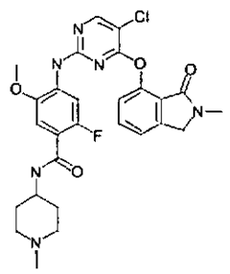
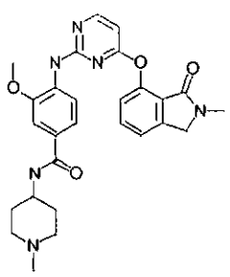
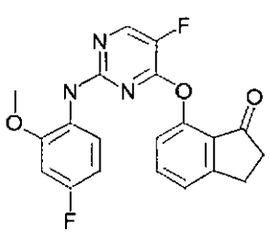
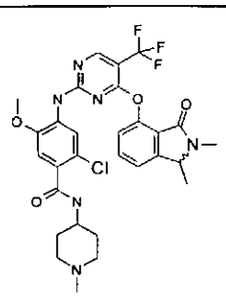
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
82		1.97	530	3
83		1.89	480	2
84		2.28	565	53
85		2.15	420	29
86		2.06	390	34

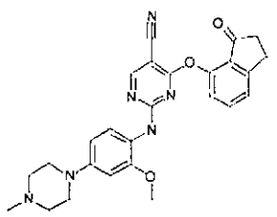
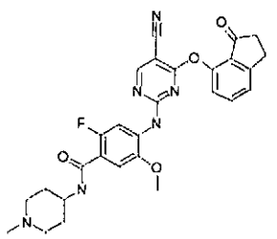
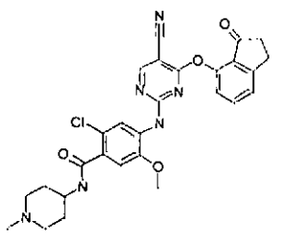
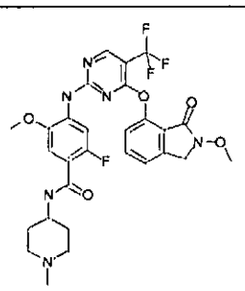
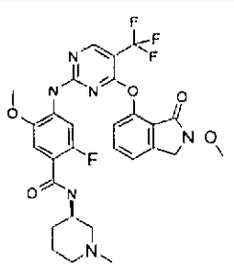
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
87		1.75	390	227
88		1.73	569	1
89		1.89	509	1
90		1.84	587	2
91		1.65	545	3

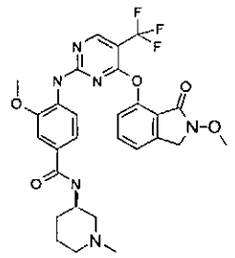
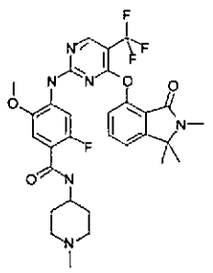
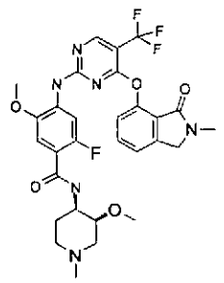
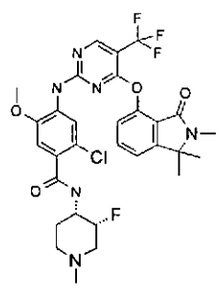
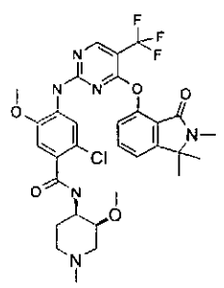
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
92		1.82	571	1
93		2.05	443	1
94		2.12	514	1
95		1.73	446	400
96		1.80	464	29

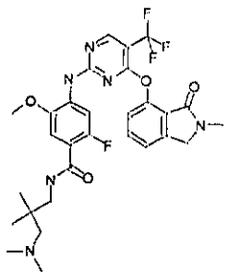
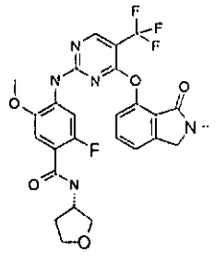
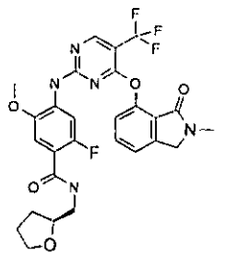
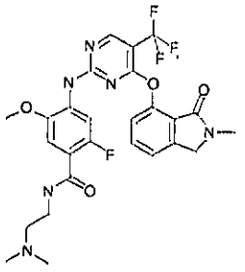
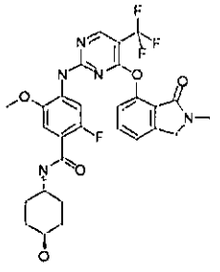
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
97		2.01	517	4
98		1.85	487	14
99		1.87	501	36
100		1.94	531	11
101		1.87	529	1

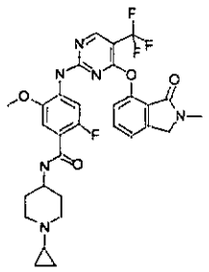
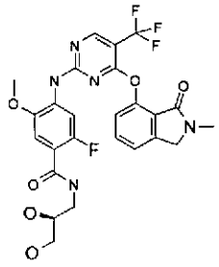
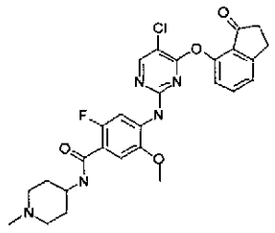
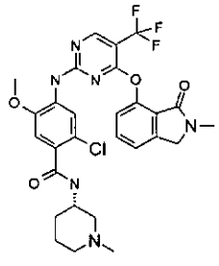
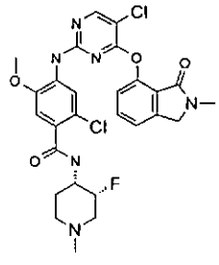
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
102		1.88	531	2
103		1.00	407	400
104		1.87	585	1
105		1.76	589	1
106		1.75	373	35

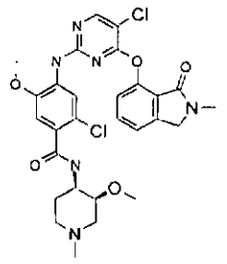
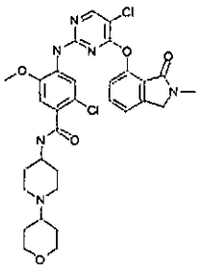
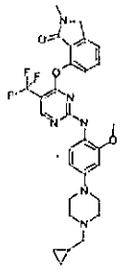
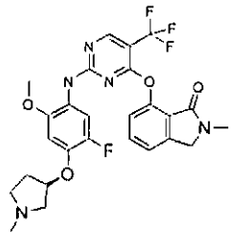
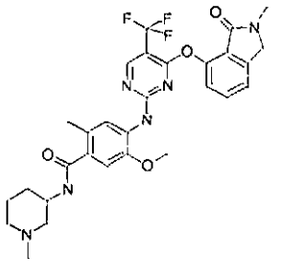
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
107		2.23	575	400
108		1.78	555	2
109		1.51	503	16
110		1.97	384	72
111		1.84	589	1

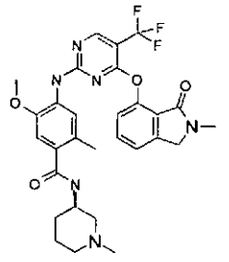
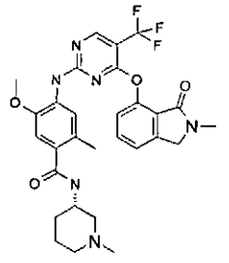
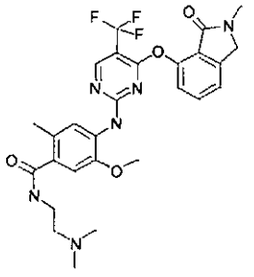
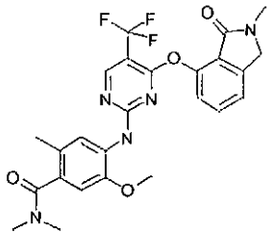
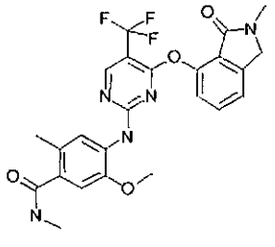
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
112		1.75	471	1
113		1.85	531	2
114		1.80	547	1
115		1.97	605	1
116		1.97	605	1

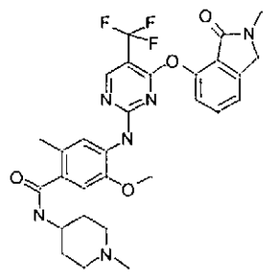
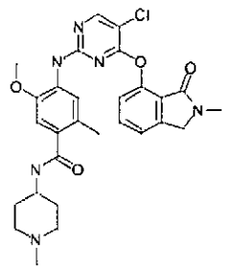
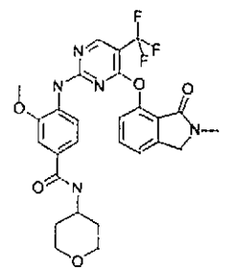
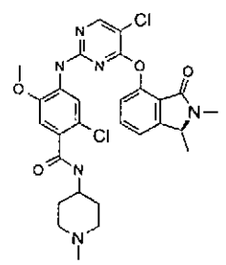
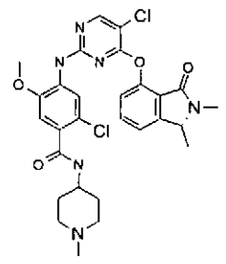
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
117		1.87	587	1
118		2.03	617	1
119		1.86	619	1
120		1.83	617	1
121		1.86	629	1

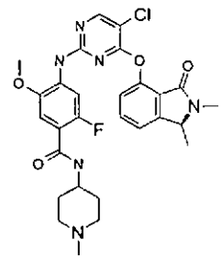
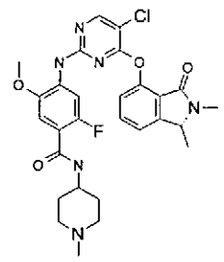
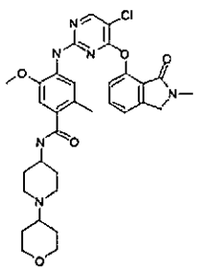
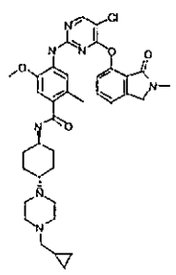
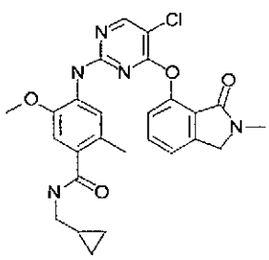
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
122		2.19	605	2
123		1.80	562	3
124		1.90	576	6
125		1.84	563	1
126		1.78	590	2

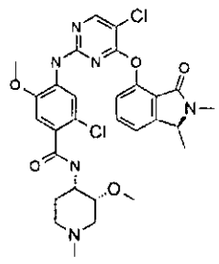
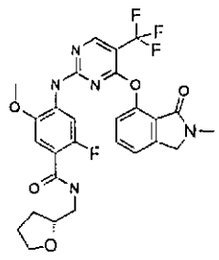
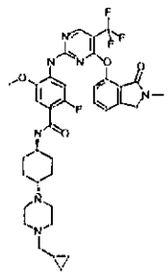
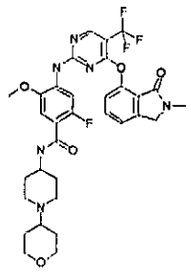
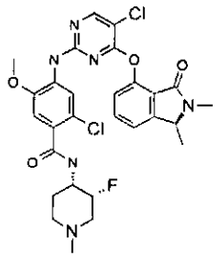
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
127		2.00	615	2
128		1.61	566	1
129		1.99	540	2
130		1.88	571	1
131		1.73	589	1

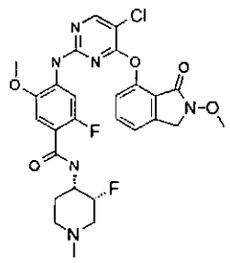
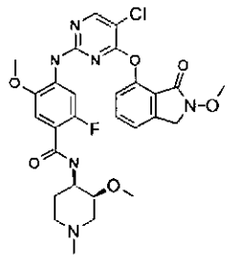
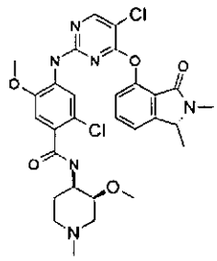
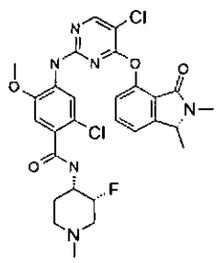
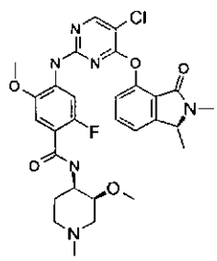
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
132		1.74	601	1
133		1.73	641	1
134		2.04	569	2
135		1.98	548	28
136		1.86	585	1

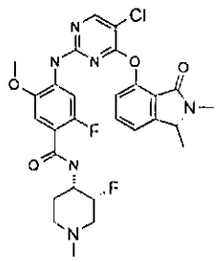
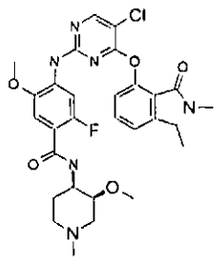
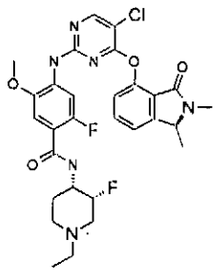
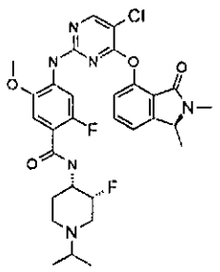
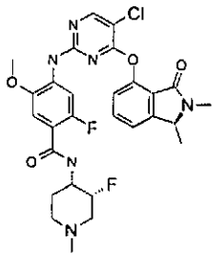
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
137		1.86	585	1
138		1.86	585	1
139		1.79	559	1
140		1.80	516	3
141		1.72	502	1

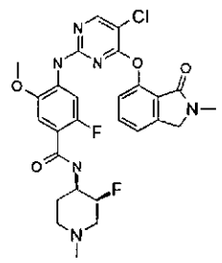
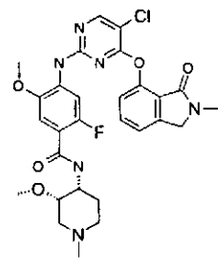
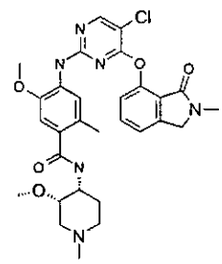
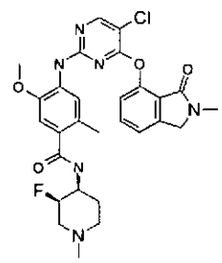
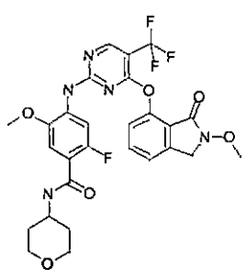
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
142		1.77	585	1
143		1.68	551	1
144		1.79	558	3
145		1.78	585	1
146		1.79	585	1

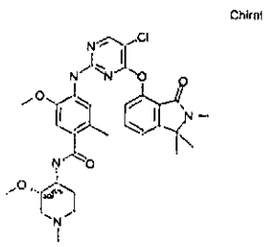
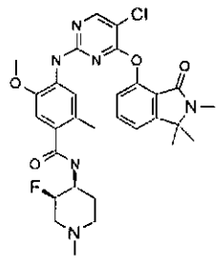
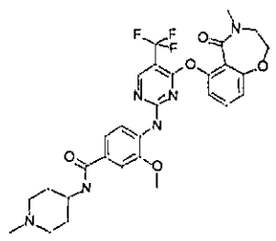
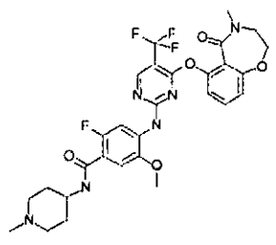
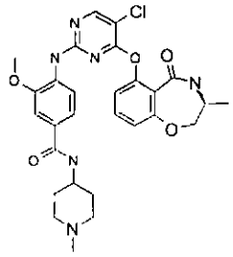
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
147		1.81	569	1
148		1.81	569	1
149		1.71	621	1
150		1.89	674	2
151		1.82	508	2

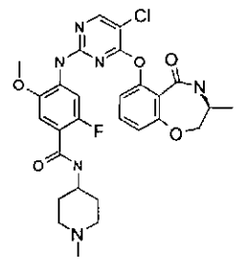
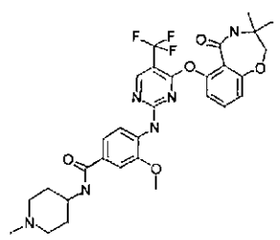
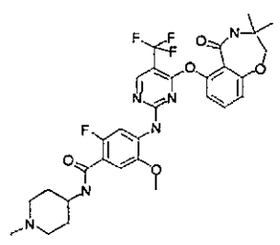
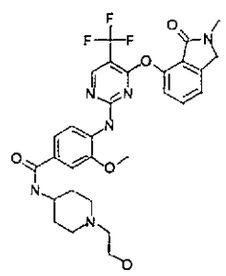
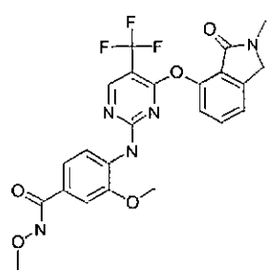
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
152		1.82	615	1
153		1.90	576	5
154		2.02	712	3
155		1.85	659	2
156		1.79	603	1

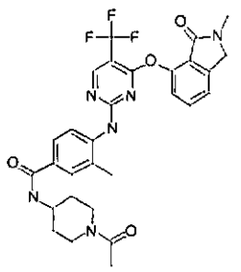
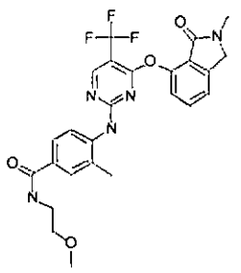
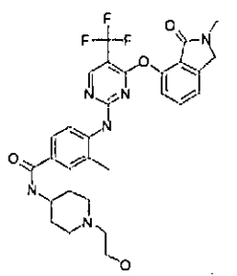
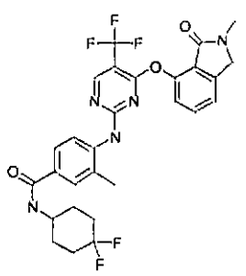
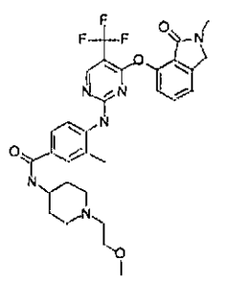
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
157		1.75	589	1
158		1.78	601	1
159		1.82	615	1
160		1.79	603	1
161		1.84	599	1

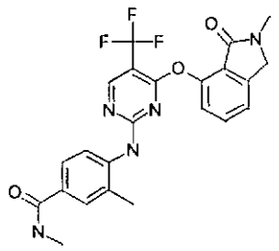
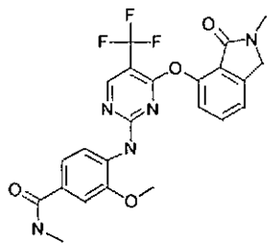
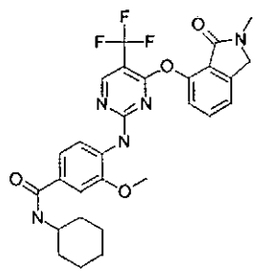
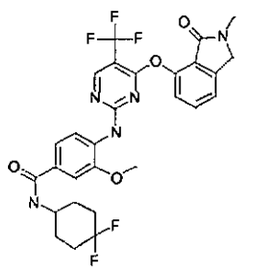
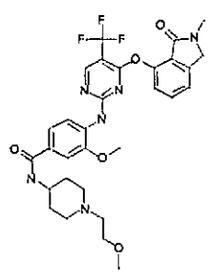
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
162		1.82	587	1
163		1.84	599	1
164		1.91	601	1
165		2.07	615	2
166		1.81	587	1

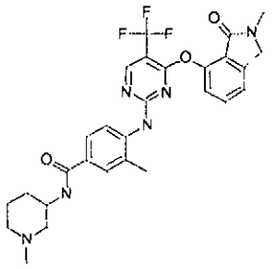
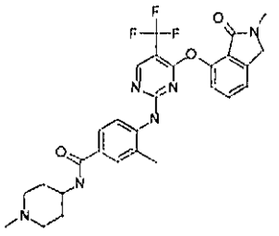
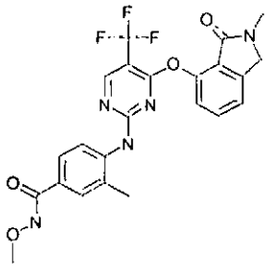
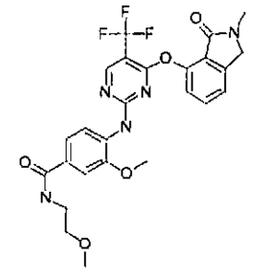
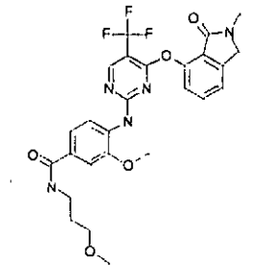
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
167		1.74	573	2
168		1.77	585	1
169		1.70	581	1
170		1.67	569	1
171		1.81	592	4

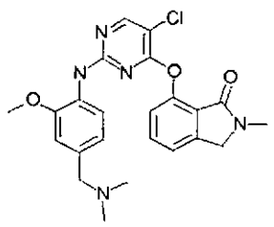
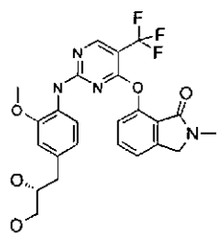
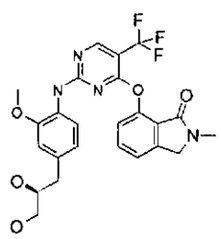
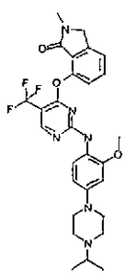
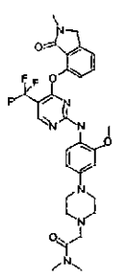
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
172		1.77	609	1
173		1.74	597	1
174		1.76	601	9
175		1.87	619	10
176		1.74	601	102

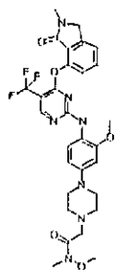
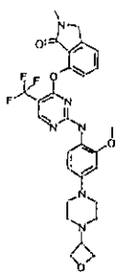
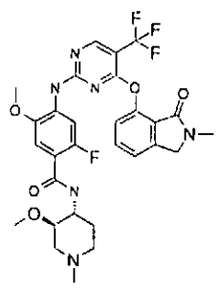
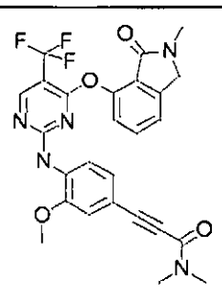
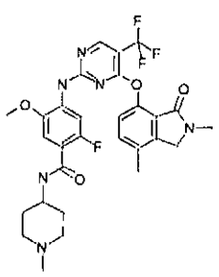
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
177		1.82	619	92
178		2.08	615	400
179		2.16	633	400
180		1.64	601	1
181		1.40	504	1

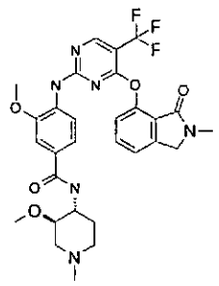
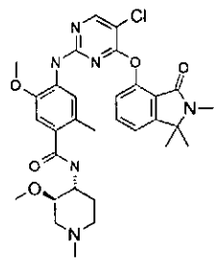
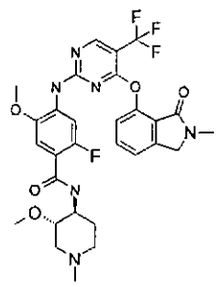
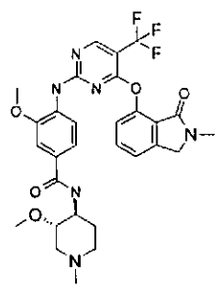
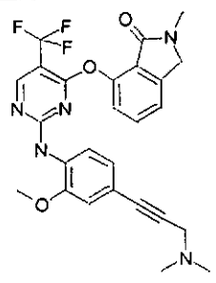
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
182		1.67	583	3
183		1.68	516	2
184		1.62	585	1
185		1.94	576	6
186		1.75	599	1

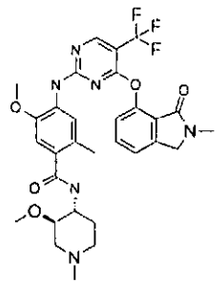
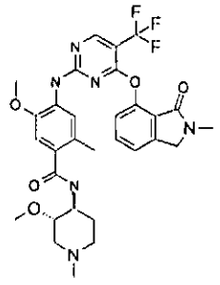
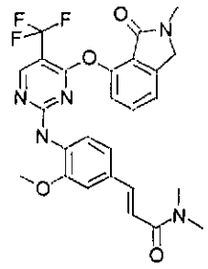
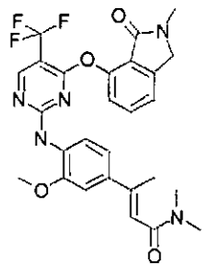
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
187		1.64	472	2
188		1.03	475	2
189		2.04	556	11
190		1.96	592	8
191		1.77	615	1

No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
192		1.80	555	1
193		1.72	555	1
194		585	1.82	3
195		1.70	532	1
196		1.75	546	3

No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
197		1,81	454	2
198		1.54	491	1
199		1.55	491	1
200		2.02	357	1
201		1.77	600	1

No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
202		1.82	616	2
203		1.76	571	2
204		1.95	619	2
205		1.91	526	4
206		1.88	603	2

No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
207		1.70	601	1
208		1.75	609	1
209		1.76	619	1
210		1.68	601	1
211		1.98	512	1

No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
212		1.72	615	1
213		1.74	615	1
214		1.82	528	4
215		1.86	542	3

The following Examples describe the biological activity of the compounds according to the invention without restricting the invention to these Examples.

PTK2 enzyme test

This test uses active PTK2 enzyme (Invitrogen Code PV3832) and poly-Glu-Tyr (4:1, Sigma P-0275) as the kinase substrate. The kinase activity is detected by means of the phosphorylation of the substrate in a DELFIA™ assay. The phosphorylated substrate is detected with the europium-labelled phosphotyrosine antibody PY20 (Perkin Elmer, No.: AD0038).

In order to determine concentration-activity curves with PTK2-inhibitors the compounds are serially diluted in 10 % DMSO/H_2O and 10 µL of each dilution are dispensed per well in a 96-well microtitre plate (clear U-shaped base plate, Greiner No. 650101) (the inhibitors are tested in duplicates) and mixed with 10 µL/well of PTK2 kinase (0.01 µg/well). PTK2 kinase is diluted accordingly beforehand with kinase dilution buffer (20 mM TRIS/HCl pH 7.5, 0.1 mM EDTA, 0.1 mM EGTA, 0.286 mM sodium orthovanadate, 10 % glycerol with the addition of freshly prepared BSA (fraction V 1 mg/mL) and DTT (1 mM)). The test compound and the PTK2 kinase are pre-incubated for 1 h at RT and shaken at 500 rpm. Then 20 µL ATP Mix (30 mM TRIS/HCl pH 7.5, 0.02 % Brij, 0.2 mM sodium orthovanadate, 10 mM magnesium acetate, 0.1 mM EGTA, 1 x Phosphatase Inhibitor Cocktail 1 (Sigma, No.: P2850), 50 µM ATP (Sigma, No.: A3377; 15 mM stock solution)) are added. The reaction is started by the addition of 10 µL/well of poly (Glu,Tyr) substrate (25 µg/well poly (Glu, Tyr), 0.05 µg/well biotinylated poly (Glu,Tyr) dissolved in 250 mM TRIS/HCl pH 7.5, 9 mM DTT) – the final concentration of DMSO is 2 %. After 1 h kinase reaction (the plates are shaken at 500 rpm), the reaction is stopped by the addition of 12 µL/well of 100 mM EDTA, pH 8. And shaken for a further 5 min at RT (500 U/min).

55 µL of the reaction mixture are transferred into a streptavidin plate (Strepta Well High Bind (transparent, 96-well) made by Roche, No.: 11989685001) and incubated for 1 h at RT (shaking at 500 rpm). Then the microtitre plate is washed three times with 200 µL/well D-PBS (Invitrogen, No.:14190). 100 µL of 1:2000 diluted DELFIA Eu-N1 Anti-Phosphotyrosine PY20 antibody (Perkin Elmer, No.: AD0038, 1:2000 diluted in DELFIA

test buffer (Perkin Elmer, No.: 1244-111)) is then added and it is incubated for 1 h at RT (shaking at 500 rpm). Then the plate is washed three times with 200 µL/well DELFIA washing buffer (Perkin Elmer, No.: 1244-114), 200 µL/well strengthening solution (Perkin Elmer, No.: 1244-105) is added and the whole is incubated for 10 min at RT (shaking at 300 rpm).

The time-delayed europium fluorescence is then measured in a microtitre plate reader (Victor, Perkin Elmer). The positive control consists of wells that contain solvent (2 % DMSO in test buffer) and display uninhibited kinase activity. Wells that contain test buffer instead of enzyme act as a control for the background kinase activity.

The IC_{50} values are determined from concentration-activity analyses by iterative calculation using a sigmoidal curve analysis algorithm (FIFTY, based on GraphPAD Prism Version 3.03) with a variable Hill coefficient.

Soft-Agar Assay

This cellular test is used to determine the influence of PTK2-inhibitors on the growth of PC-3 prostate carcinoma cells in soft agar ('anchorage-independent growth'). After an incubation time of two weeks the cell vitality is demonstrated by Alamar Blue (resazurin) staining.

PC-3 cells (ATCC CRL-1435) are grown in cell culture flasks (175 cm^2) with F12 Kaighn's Medium (Gibco, No.: 21127) which has been supplemented with 10 % foetal calf serum (Invitrogen, No.: 16000-044). The cultures are incubated in the incubator at 37°C and 5 % CO_2 and are run twice a week. The test I carried out in microtitre plates (Greiner, No.: 655 185) and consists of a lower layer made up of 90 µL of medium with 1.2 % agarose (Invitrogen, 4 % agarose gel 1x liquid 40 mL, No.: 18300-012), followed by a cell layer in 60 µL medium and 0.3 % agarose and finally a top layer comprising 30 µL medium which contains the test compounds (without the addition of agarose). To prepare the lower layer, 4 % agarose are decocted with 10x D-PBS (Gibco, No.: 14200) and H_2O and thus prediluted on 3 % agarose in 1 x D-PBS. The latter is adjusted with culture medium (F12 Kaighn's /10 % FCS) and FCS to a final dilution of 1.2 % agarose in F12 Kaighn's Medium with 10 % FCS. Each well of a microtitre plate is supplied with 90 µL of the suspension for the lower layer and cooled to RT for 1 h. For the cell layer, PC-3

cells are detached using trypsin (Gibco, 0.05 %; No.: 25300), counted and seeded in 60 µL F12 Kaighn's (10 % FCS) with the addition of 0.3 % agarose (37°C). After cooling to RT for 1 h the test compounds (30 µL from serial dilutions) are added for quadruple measurements. The concentration of the test compounds usually covers a test range of between 10 µM and 0.3 nM. The compounds (stock solution: 10 mM in 100 % DMSO) are prediluted in F12 Kaighn's Medium + 6 % DMSO, to obtain a final concentration of 1 % DMSO. The cells are incubated at 37°C and 5 % CO_2 in a steam-saturated atmosphere for 14 days. The metabolic activity of living cells is then demonstrated with the dye Alamar Blue (AbD Serotec, No.: BUF012B). To do this, 18 µL/well of an Alamar Blue suspension are added and the whole is incubated for approx. 8 h in the incubator at 37°C. The positive control consists of empty wells that are filled with a mixture of 18 µL of Alamar Blue reduced by autoclaving and 180 µL of F12 Kaighn's Medium (10 % FCS). The fluorescence intensity is determined by means of a fluorescence spectrometer (SpectraMAX GeminiXS, Molecular Devices). The excitation wavelength is 530 nm, the emission wavelength is 590 nm.

The EC_{50} values are determined from concentrations-activity analyses by iterative calculation using a sigmoidal curve analysis algorithm (FIFTY, based on GraphPAD Prism Version 3.03) with a variable Hill coefficient.

Phospho-PTK2 (pY397) Assay

This cellular test is used to determine the influence of PTK2-inhibitors on the state of the PTK2-phosphorylation at tyrosine 397 (pY397).

PC-3 cells (prostate carcinoma, ATCC CRL-1435) are grown in cell culture flasks (175 cm^2) with F12 Kaighn's Medium (Gibco, No.: 21127) with the addition of 10 % foetal calf serum (Invitrogen, No.: 16000-044). The cultures are incubated in the incubator at 37°C and 5 % CO_2 and run twice a week.

For the test, 2 x 10^4 cells pro well/90µL medium are plated out in 96-well microtitre plates (Costar, No.: 3598) and incubated overnight in the incubator at 37°C and 5 % CO_2. The test compounds (10 µL from serial dilution) are added the next day. The concentration of the test compounds usually covers a range of 50 µM and 0.8 nM. The test compounds (stock solution: 10 mM in 100 % DMSO) are diluted in medium/medium 10 % DMSO

such that the final concentration is 1 % DMSO. The cells are then incubated in the incubator at 37°C and 5 % CO_2 for 2 h. Then the culture supernatant is removed and the cells are fixed with 150 µL 4 % formaldehyde in D-PBS for 20 min at RT. The cell lawn is washed five times with 200 µL 0.1 % Triton X-100 in D-PBS for 5 min in each case and then incubated for 90 min with blocking buffer (5 % skimmed milk powder (Maresi Fixmilch) in TBST (25 mM Tris/HCl, pH 8.0, 150 mM NaCl, 0.05 % Tween 20). The blocking buffer is replaced by 50 µL of the first antibody anti-phospho PTK2 [pY397] rabbit monoclonal (Invitrogen/Biosource, No.: 44-625G), which is diluted 1:200 in blocking buffer. For control purposes, alternatively a PTK2 [total] antibody (clone 4.47 mouse monoclonal, Upstate, No.: 05-537), diluted 1:400 in blocking buffer is used. This incubation is carried out at 4°C overnight. Then the cell lawn is washed five times with 100 µL of 0.1 % Tween in D-PBS for 5 min in each case and 50 µL/well of second antibody are added. In order to detect bound phospho-PTK2 [pY397] antibody a goat-anti-rabbit antibody is used which is coupled with horseradish peroxidase (Dako, No.: P0448; 1:500 dilution in blocking buffer). In order to detect bound PTK2 [total]-antibodies a rabbit-anti-mouse antibody is used, which is also coupled with horseradish peroxidase (Dako, No.: PO161; 1:1000 dilution in blocking buffer). This incubation is carried out for 1 h at RT with gentle shaking. The cell lawn is then again washed five times with 100 µL of 0.1 % Tween in D-PBS for 5 min in each case. Peroxidase staining is carried out by adding 100 µL staining solution (1:1 mixture of TMB peroxidase substrate (KPL, No.: 50-76-02) and peroxidase solution B (H_2O_2) (KPL, No.: 50-65-02). The development of the stain takes place for 10 - 30 min in the dark. The reaction is stopped by the addition of 100 µL/well of a 1 M phosphoric acid solution. The absorption is determined photometrically at 450 nm with an absorption measuring device (VICTOR^3 PerkinElmer). The inhibition of the anti-phospho PTK2 [pY397] immune staining is used to determine EC_{50} values. The staining with anti-PTK2 [total]-antibodies is for control purposes and should remain constant under the influence of inhibitor. The EC_{50} values are determined from concentration-activity analyses by iterative calculation with the aid of a sigmoidal curve analysis algorithm (FIFTY, based on GraphPAD Prism Version 3.03) with a variable Hill coefficient.

The substances of the present invention are PTK2-kinase inhibitors. In view of their biological properties the new compounds of general formula (1) or (1a), the isomers thereof and the physiologically acceptable salts thereof are suitable for the treatment of diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation.

Such diseases include for example: viral infections (e.g. HIV and Kaposi's sarcoma); inflammatory and autoimmune diseases (e.g. colitis, arthritis, Alzheimer's disease, glomerulonephritis and wound healing); bacterial, fungal and/or parasitic infections; leukaemias, lymphomas and solid tumours (e.g. carcinomas and sarcomas), skin diseases (e.g. psoriasis); diseases based on hyperplasia which are characterised by an increase in the number of cells (e.g. fibroblasts, hepatocytes, bones and bone marrow cells, cartilage or smooth muscle cells or epithelial cells (e.g. endometrial hyperplasia)); bone diseases and cardiovascular diseases (e.g. restenosis and hypertrophy).

For example, the following cancers may be treated with compounds according to the invention, without being restricted thereto:
brain tumours such as for example acoustic neurinoma, astrocytomas such as fibrillary, protoplasmic, gemistocytary, anaplastic, pilocytic astrocytomas, glioblastoma, gliosarcoma, pleomorphic xanthoastrocytoma, subependymal large-cell giant cell astrocytoma and desmoplastic infantile astrocytoma; brain lymphomas, brain metastases, hypophyseal tumour such as prolactinoma, hypophyseal incidentaloma, HGH (human growth hormone) producing adenoma and corticotrophic adenoma, craniopharyngiomas, medulloblastoma, meningeoma and oligodendroglioma; nerve tumours such as for example tumours of the vegetative nervous system such as neuroblastoma, ganglioneuroma, paraganglioma (pheochromocytoma, chromaffinoma) and glomus-caroticum tumour, tumours on the peripheral nervous system such as amputation neuroma, neurofibroma, neurinoma (neurilemmoma, Schwannoma) and malignant Schwannoma, as well as tumours of the central nervous system such as brain and bone marrow tumours; intestinal cancer such as for example carcinoma of the rectum, colon, anus and duodenum; eyelid tumours (basalioma or adenocarcinoma of the eyelid apparatus); retinoblastoma; carcinoma of the pancreas; carcinoma of the bladder; lung tumours (bronchial carcinoma -

small-cell lung cancer (SCLC), non-small-cell lung cancer (NSCLC) such as for example spindle-cell plate epithelial carcinomas, adenocarcinomas (acinary, paillary, bronchiolo-alveolar) and large-cell bronchial carcinoma (giant cell carcinoma, clear-cell carcinoma)); breast cancer such as ductal, lobular, mucinous or tubular carcinoma, Paget's carcinoma; non-Hodgkin's lymphomas (B-lymphatic or T-lymphatic NHL) such as for example hair cell leukaemia, Burkitt's lymphoma or mucosis fungoides; Hodgkin's disease; uterine cancer (corpus carcinoma or endometrial carcinoma); CUP syndrome (Cancer of Unknown Primary); ovarian cancer (ovarian carcinoma - mucinous or serous cystoma, endometriodal tumours, clear cell tumour, Brenner's tumour); gall bladder cancer; bile duct cancer such as for example Klatskin tumour; testicular cancer (germinal or non-germinal germ cell tumours); laryngeal cancer such as for example supra-glottal, glottal and subglottal tumours of the vocal cords; bone cancer such as for example osteochondroma, chondroma, chondroblastoma, chondromyxoid fibroma, chondrosarcoma, osteoma, osteoid osteoma, osteoblastoma, osteosarcoma, non-ossifying bone fibroma, osteofibroma, desmoplastic bone fibroma, bone fibrosarcoma, malignant fibrous histiocyoma, osteoclastoma or giant cell tumour, Ewing's sarcoma, and plasmocytoma, head and neck tumours (HNO tumours) such as for example tumours of the lips, and oral cavity (carcinoma of the lips, tongue, oral cavity), nasopharyngeal carcinoma (tumours of the nose, lymphoepithelioma), pharyngeal carcinoma, oropharyngeal carcinomas, carcinomas of the tonsils (tonsil malignoma) and (base of the) tongue, hypopharyngeal carcinoma, laryngeal carcinoma (cancer of the larynx), tumours of the paranasal sinuses and nasal cavity, tumours of the salivary glands and ears; liver cell carcinoma (hepatocellular carcinoma (HCC); leukaemias, such as for example acute leukaemias such as acute lymphatic/lymphoblastic leukaemia (ALL), acute myeloid leukaemia (AML); chronic lymphatic leukaemia (CLL), chronic myeloid leukaemia (CML); stomach cancer (papillary, tubular or mucinous adenocarcinoma, adenosquamous, squamous or undifferentiated carcinoma; malignant melanomas such as for example superficially spreading (SSM), nodular (NMM), lentigo-maligna (LMM), acral-lentiginous (ALM) or amelanotic melanoma (AMM); renal cancer such as for example kidney cell carcinoma (hypernephroma or Grawitz's tumour); oesophageal cancer; penile cancer; prostate cancer; vaginal cancer or vaginal carcinoma; thyroid carcinomas such as for example papillary, follicular, medullary or anaplastic thyroid carcinoma;

thymus carcinoma (thymoma); cancer of the urethra (carcinoma of the urethra, urothelial carcinoma) and cancer of the vulva.

The new compounds may be used for the prevention, short-term or long-term treatment of the above-mentioned diseases, optionally also in combination with radiotherapy or other "state-of-the-art" compounds, such as e.g. cytostatic or cytotoxic substances, cell proliferation inhibitors, anti-angiogenic substances, steroids or antibodies.

The compounds of general formula (1) may be used on their own or in combination with other active substances according to the invention, optionally also in combination with other pharmacologically active substances.

Chemotherapeutic agents which may be administered in combination with the compounds according to the invention include, without being restricted thereto, hormones, hormone analogues and antihormones (e.g. tamoxifen, toremifene, raloxifene, fulvestrant, megestrol acetate, flutamide, nilutamide, bicalutamide, aminoglutethimide, cyproterone acetate, finasteride, buserelin acetate, fludrocortisone, fluoxymesterone, medroxyprogesterone, octreotide), aromatase inhibitors (e.g. anastrozole, letrozole, liarozole, vorozole, exemestane, atamestane), LHRH agonists and antagonists (e.g. goserelin acetate, luprolide), inhibitors of growth factors (growth factors such as for example "platelet derived growth factor" and "hepatocyte growth factor", inhibitors are for example "growth factor" antibodies, "growth factor receptor" antibodies and tyrosinekinase inhibitors, such as for example gefitinib, lapatinib and trastuzumab); signal transduction inhibitors (e.g. imatinib and sorafenib); antimetabolites (e.g. antifolates such as methotrexate, premetrexed and raltitrexed, pyrimidine analogues such as 5-fluorouracil, capecitabin and gemcitabin, purine and adenosine analogues such as mercaptopurine, thioguanine, cladribine and pentostatin, cytarabine, fludarabine); antitumour antibiotics (e.g. anthracyclins such as doxorubicin, daunorubicin, epirubicin and idarubicin, mitomycin-C, bleomycin, dactinomycin, plicamycin, streptozocin); platinum derivatives (e.g. cisplatin, oxaliplatin, carboplatin); alkylation agents (e.g. estramustin, meclorethamine, melphalan, chlorambucil, busulphan, dacarbazin, cyclophosphamide, ifosfamide, temozolomide,

nitrosoureas such as for example carmustin and lomustin, thiotepa); antimitotic agents (e.g. Vinca alkaloids such as for example vinblastine, vindesin, vinorelbin and vincristine; and taxanes such as paclitaxel, docetaxel); topoisomerase inhibitors (e.g. epipodophyllotoxins such as for example etoposide and etopophos, teniposide, amsacrin, topotecan, irinotecan, mitoxantron) and various chemotherapeutic agents such as amifostin, anagrelid, clodronat, filgrastin, interferon alpha, leucovorin, rituximab, procarbazine, levamisole, mesna, mitotane, pamidronate and porfimer.

Suitable preparations include for example tablets, capsules, suppositories, solutions, - particularly solutions for injection (s.c., i.v., i.m.) and infusion - elixirs, emulsions or dispersible powders. The content of the pharmaceutically active compound(s) should be in the range from 0.1 to 90 wt.-%, preferably 0.5 to 50 wt.-% of the composition as a whole, i.e. In amounts which are sufficient to achieve the dosage range specified below. The doses specified may, if necessary, be given several times a day.

Suitable tablets may be obtained, for example, by mixing the active substance(s) with known excipients, for example inert diluents such as calcium carbonate, calcium phosphate or lactose, disintegrants such as corn starch or alginic acid, binders such as starch or gelatine, lubricants such as magnesium stearate or talc and/or agents for delaying release, such as carboxymethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, or polyvinyl acetate. The tablets may also comprise several layers.

Coated tablets may be prepared accordingly by coating cores produced analogously to the tablets with substances normally used for tablet coatings, for example collidone or shellac, gum arabic, talc, titanium dioxide or sugar. To achieve delayed release or prevent incompatibilities the core may also consist of a number of layers. Similarly the tablet coating may consist of a number of layers to achieve delayed release, possibly using the excipients mentioned above for the tablets.

Syrups or elixirs containing the active substances or combinations thereof according to the invention may additionally contain a sweetener such as saccharine, cyclamate, glycerol or sugar and a flavour enhancer, e.g. a flavouring such as vanillin or orange extract. They may also contain suspension adjuvants or thickeners such as sodium carboxymethyl

cellulose, wetting agents such as, for example, condensation products of fatty alcohols with ethylene oxide, or preservatives such as p-hydroxybenzoates.

Solutions for injection and infusion are prepared in the usual way, e.g. with the addition of isotonic agents, preservatives such as p-hydroxybenzoates, or stabilisers such as alkali metal salts of ethylenediamine tetraacetic acid, optionally using emulsifiers and/or dispersants, whilst if water is used as the diluent, for example, organic solvents may optionally be used as solvating agents or dissolving aids, and transferred into injection vials or ampoules or infusion bottles.

Capsules containing one or more active substances or combinations of active substances may for example be prepared by mixing the active substances with inert carriers such as lactose or sorbitol and packing them into gelatine capsules.

Suitable suppositories may be made for example by mixing with carriers provided for this purpose, such as neutral fats or polyethyleneglycol or the derivatives thereof.

Excipients which may be used include, for example, water, pharmaceutically acceptable organic solvents such as paraffins (e.g. petroleum fractions), vegetable oils (e.g. groundnut or sesame oil), mono- or polyfunctional alcohols (e.g. ethanol or glycerol), carriers such as e.g. natural mineral powders (e.g. kaolins, clays, talc, chalk), synthetic mineral powders (e.g. highly dispersed silicic acid and silicates), sugars (e.g. cane sugar, lactose and glucose) emulsifiers (e.g. lignin, spent sulphite liquors, methylcellulose, starch and polyvinylpyrrolidone) and lubricants (e.g. magnesium stearate, talc, stearic acid and sodium lauryl sulphate).

The preparations are administered by the usual methods, preferably by oral or transdermal route, most preferably by oral route. For oral administration the tablets may, of course contain, apart from the abovementioned carriers, additives such as sodium citrate, calcium carbonate and dicalcium phosphate together with various additives such as starch, preferably potato starch, gelatine and the like. Moreover, lubricants such as magnesium stearate, sodium lauryl sulphate and talc may be used at the same time for the tabletting

process. In the case of aqueous suspensions the active substances may be combined with various flavour enhancers or colourings in addition to the excipients mentioned above.

For parenteral use, solutions of the active substances with suitable liquid carriers may be used.

The dosage for intravenous use is from 1 - 1000 mg per hour, preferably between 5 and 500 mg per hour.

However, it may sometimes be necessary to depart from the amounts specified, depending on the body weight, the route of administration, the individual response to the drug, the nature of its formulation and the time or interval over which the drug is administered. Thus, in some cases it may be sufficient to use less than the minimum dose given above, whereas in other cases the upper limit may have to be exceeded. When administering large amounts it may be advisable to divide them up into a number of smaller doses spread over the day.

The formulation examples that follow illustrate the present invention without restricting its scope:

Examples of pharmaceutical formulations

A) Tablets per tablet

active substance according to formula **(I)**	100 mg
lactose	140 mg
corn starch	240 mg
polyvinylpyrrolidone	15 mg
magnesium stearate	5 mg
	500 mg

The finely ground active substance, lactose and some of the corn starch are mixed together. The mixture is screened, then moistened with a solution of polyvinylpyrrolidone in water, kneaded, wet-granulated and dried. The granules, the remaining corn starch and the magnesium stearate are screened and mixed together. The mixture is compressed to produce tablets of suitable shape and size.

B) Tablets per tablet

active substance according to formula **(1)**	80 mg
lactose	55 mg
corn starch	190 mg
microcrystalline cellulose	35 mg
polyvinylpyrrolidone	15 mg
sodium-carboxymethyl starch	23 mg
magnesium stearate	2 mg
	400 mg

The finely ground active substance, some of the corn starch, lactose, microcrystalline cellulose and polyvinylpyrrolidone are mixed together, the mixture is screened and worked with the remaining corn starch and water to form a granulate which is dried and screened. The sodiumcarboxymethyl starch and the magnesium stearate are added and mixed in and the mixture is compressed to form tablets of a suitable size.

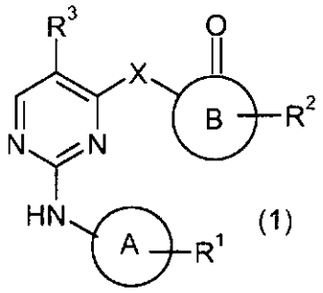
C) Ampoule solution

active substance according to formula **(1)**	50 mg
sodium chloride	50 mg
water for inj.	5 ml

The active substance is dissolved in water at its own pH or optionally at pH 5.5 to 6.5 and sodium chloride is added to make it isotonic. The solution obtained is filtered free from pyrogens and the filtrate is transferred under aseptic conditions into ampoules which are then sterilised and sealed by fusion. The ampoules contain 5 mg, 25 mg and 50 mg of active substance.

Claims

1. Compounds of general formula (1),



(1)

wherein

A denotes a group, optionally substituted by one or more identical or different R^1, selected from among C_{3-10}cycloalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, C_{6-15}aryl and 5-12 membered heteroaryl;

B denotes a 9-11 membered carbo- or heterobicyclic ring system, optionally substituted by one or more, identical or different R^2,

X denotes O, S or CH_2;

$\mathbf{R^1}$ and $\mathbf{R^2}$ each independently of one another denote hydrogen or a group selected from among R^a, R^b and R^a substituted by one or more identical or different R^c and/or R^b

$\mathbf{R^3}$ denotes a group selected from among hydrogen, halogen, $-OR^c$, $-OCF_3$, $-SR^c$, $-NR^cR^c$, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}haloalkyl and C_{1-3}haloalkyloxy;

each $\mathbf{R^a}$ is selected independently of one another from among C_{1-6}alkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-16}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each $\mathbf{R^b}$ is a suitable group and is independently selected from among =O, $-OR^c$, C_{1-3}haloalkyloxy, $-OCF_3$, =S, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$,

-C(O)R^c, –C(O)OR^c, -C(O)SR^c, –C(O)NR^cR^c, -C(O)N(R^g)NR^cR^c, –C(O)N(R^g)OR^c, -C(NR^g)NR^cR^c, -C(NOH)R^c, -C(NOH)NR^cR^c, -OC(O)R^c, –OC(O)OR^c, –OC(O)SR^c, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NR^g)NR^cR^c, –SC(O)R^c, -SC(O)OR^c, –SC(O)NR^cR^c, -SC(NR^g)NR^cR^c, -N(R^g)C(O)R^c, –N[C(O)R^c]$_2$, -N(OR^g)C(O)R^c, –N(R^g)C(NR^g)R^c, -N(R^g)N(R^g)C(O)R^c, –N[C(O)R^c]NR^cR^c, -N(R^g)C(S)R^c, –N(R^g)S(O)R^c, -N(R^g)S(O)OR^c, –N(R^g)S(O)$_2R^c$, -N[S(O)$_2R^c$]$_2$, -N(R^g)S(O)$_2$OR^c, -N(R^g)S(O)$_2$NR^cR^c, –N(R^g)[S(O)$_2$]$_2R^c$, -N(R^g)C(O)OR^c, -N(R^g)C(O)SR^c, -N(R^g)C(O)NR^cR^c, -N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c, -N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c, -N(R^g)C(S)NR^cR^c, -[N(R^g)C(O)]$_2R^c$, –N(R^g)[C(O)]$_2R^c$, -N{[C(O)]$_2R^c$}$_2$, -N(R^g)[C(O)]$_2$OR^c, –N(R^g)[C(O)]$_2$NR^cR^c, -N{[C(O)]$_2$OR^c}$_2$, -N{[C(O)]$_2$NR^cR^c}$_2$, -[N(R^g)C(O)]$_2$OR^c, –N(R^g)C(NR^g)OR^c, -N(R^g)C(NOH)R^c, -N(R^g)C(NR^g)SR^c and -N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c,

each $\mathbf{R^c}$ independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^d and/or R^e selected from among C_{1-6}alkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-11}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each $\mathbf{R^d}$ is a suitable group and is independently selected from among =O, –OR^e, C_{1-3}haloalkyloxy, -OCF_3, =S, –SR^e, =NR^e, =NOR^e, =NNR^eR^e, =NN(R^g)C(O)NR^eR^e, -NR^eR^e, –ONR$^eR^e$, –N(R^g)NR^eR^e, halogen, –CF_3, –CN, –NC, –OCN, –SCN, –NO, -NO_2, =N_2, -N_3, –S(O)R^e, –S(O)OR^e, -S(O)$_2R^e$, –S(O)$_2$OR^e, -S(O)NR^eR^e, -S(O)$_2$NR^eR^e, -OS(O)R^e, –OS(O)$_2R^e$, -OS(O)$_2$OR^e, –OS(O)NR^eR^e, -OS(O)$_2$NR^eR^e, -C(O)R^e, –C(O)OR^e, –C(O)SR^e, -C(O)NR^eR^e, –C(O)N(R^g)NR^eR^e, -C(O)N(R^g)OR^e, -C(NR^g)NR^eR^e, –C(NOH)R^e, -C(NOH)NR^eR^e, –OC(O)R^e, –OC(O)OR^e, -OC(O)SR^e, -OC(O)NR^eR^e, -OC(NR^g)NR^eR^e, –SC(O)R^e, –SC(O)OR^e, -SC(O)NR^eR^e, -SC(NR^g)NR^eR^e, -N(R^g)C(O)R^e, –N[C(O)R^e]$_2$, -N(OR^g)C(O)R^e, –N(R^g)C(NR^g)R^e, -N(R^g)N(R^g)C(O)R^e, –N[C(O)R^e]NR^eR^e, -N(R^g)C(S)R^e, -N(R^g)S(O)R^e, -N(R^g)S(O)OR^e -N(R^g)S(O)$_2R^e$, -N[S(O)$_2R^e$]$_2$, -N(R^g)S(O)$_2$OR^e, -N(R^g)S(O)$_2$NR^eR^e, -N(R^g)[S(O)$_2$]$_2R^e$, -N(R^g)C(O)OR^e, -N(R^g)C(O)SR^e, –N(R^g)C(O)NR^eR^e, -N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e, -N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e, –N(R^g)C(S)NR^eR^e, -[N(R^g)C(O)]$_2R^e$, -N(R^g)[C(O)]$_2R^e$, -N{[C(O)]$_2R^e$}$_2$, –N(R^g)[C(O)]$_2$OR^e, -N(R^g)[C(O)]$_2$NR^eR^e, -N{[C(O)]$_2$OR^e}$_2$, -N{[C(O)]$_2$NR^eR^e}$_2$, –[N(R^g)C(O)]$_2$OR^e,

-$N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ and $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^e$,

each $\mathbf{R^c}$ independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^f and/or R^g selected from among C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{4-11}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

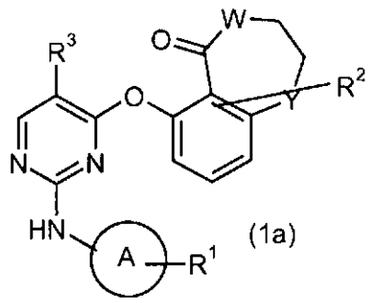
each $\mathbf{R^f}$ is a suitable group and is independently selected from among halogen and $-CF_3$; and

each $\mathbf{R^g}$ independently of one another denotes hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{4-11}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkyl, 5-12 membered heteroaryl or 6-18 membered heteroarylalkyl;

optionally in the form of the tautomers, the racemates, the enantiomers, the diastereomers and the mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

2. Compounds according to claim 1, wherein X denotes oxygen.

3. Compounds of general formula (1a),

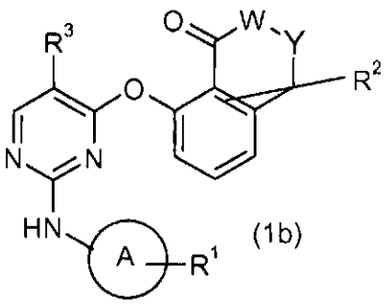


(1a)

wherein

W and Y each independently of one another represent CH_2, O, N-R^c or N-OR^e, and A, R^1, R^2 and R^3 are defined as in claim 1.

4. Compounds of general formula (1b),



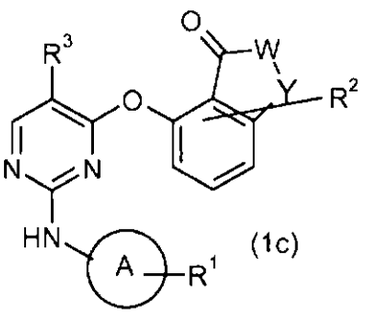
(1b)

wherein

W and Y each independently of one another represent CH_2, O, N-R^e or N-OR^e, and

A, R^1, R^2 and R^3 are defined as in claim 1.

5. Compounds of general formula (1c),



(1c)

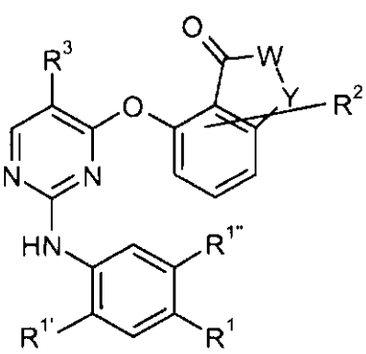
wherein

W and Y each independently of one another represent CH_2, O, N-R^e or N-OR^e, and

A, R^1, R^2 and R^3 are defined as in claim 1.

6. Compounds according to one of claims 1 to 5, wherein A is phenyl.

7. Compounds of general formula (1d),



(1d)

wherein

W and Y each independently of one another represent CH_2, O, N-R^c or N-OR^c, and

$\mathbf{R^1}$ denotes hydrogen or a group selected from among R^a, R^b and R^a substituted by one or more identical or different R^c and/or R^b

each $\mathbf{R^a}$ is selected independently of one another from among C_{1-6}alkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-16}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each $\mathbf{R^b}$ is a suitable group and is independently selected from among =O, $-OR^c$, C_{1-3}haloalkyloxy, $-OCF_3$, =S, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ and $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,

each $\mathbf{R^c}$ independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^d and/or R^e selected from among C_{1-6}alkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-11}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each $\mathbf{R^d}$ is a suitable group and is independently selected from among =O, $-OR^e$, C_{1-3}haloalkyloxy, $-OCF_3$, =S, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^e$,

$-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$ $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ and $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,

each $\mathbf{R^c}$ independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^f and/or R^g selected from among C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{4-11}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

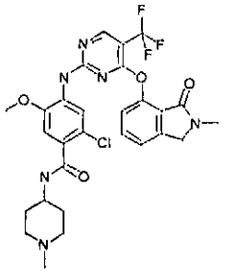
each $\mathbf{R^f}$ is a suitable group and is independently selected from among halogen and $-CF_3$; and

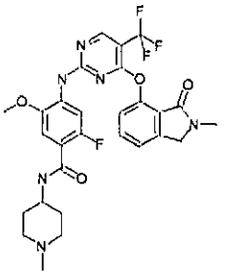
each $\mathbf{R^g}$ independently of one another denotes hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, and $\mathbf{R^{1'}}$ and $\mathbf{R^{1''}}$ each independently of one another denote a group selected from among hydrogen, halogen and $-OR^c$, and

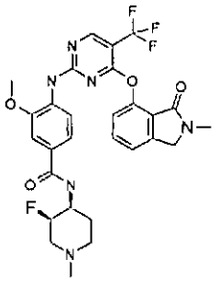
$\mathbf{R^2}$ and $\mathbf{R^3}$ are defined as in claim 1.

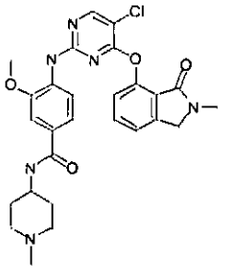
8. Compounds according to one of claims 1 to 7, wherein R^3 is Cl or CF_3.

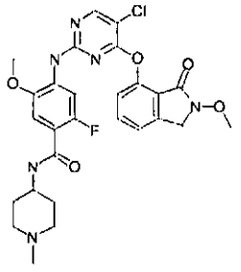
9. Compounds according to claim 1, selected from the group consisting of

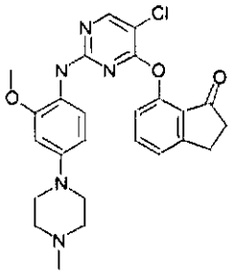


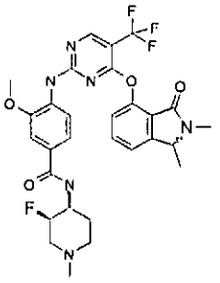


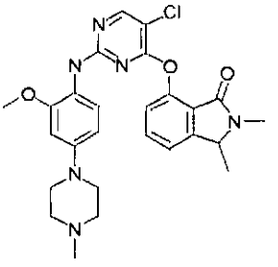


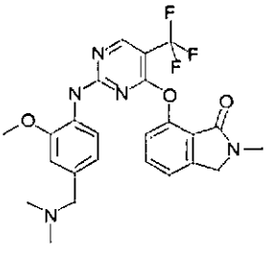


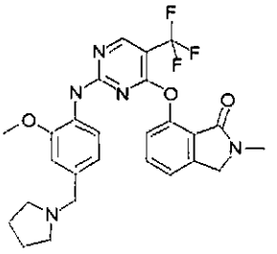


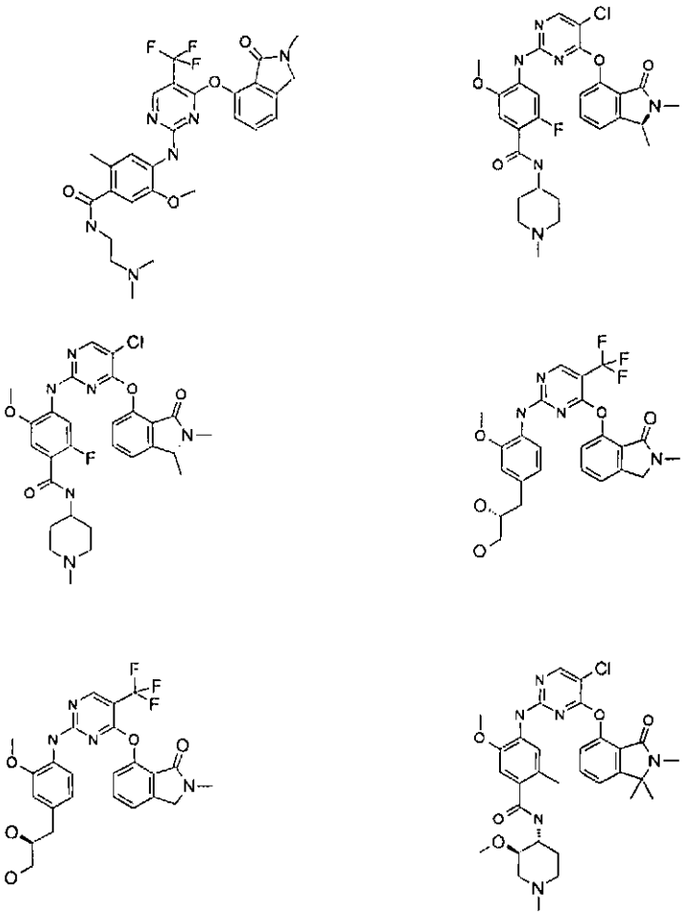












10. Compounds – or the pharmaceutically effective salts thereof - according to claim 1 to 8 for use as medicaments.

11. Compounds – or the pharmaceutically effective salts thereof - according to claims 1 to 8 for preparing a medicament with an antiproliferative and/or pro-apoptotic activity.

12. Pharmaceutical preparations, containing as active substance one or more compounds of general formulae (1), (1a), (1b), (1c) or (1d), according to one of claims 1 to 8 or the physiologically acceptable salts thereof, optionally in combination with conventional excipients and/or carriers.

13. Use of compounds of general formula (1), (1a), (1b), (1c) or (1d), according to claim 1 to 8 for preparing a pharmaceutical composition for the treatment and/or prevention of cancer, infections, inflammations and autoimmune diseases.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
27 May 2010 (27.05.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/058032 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 239/47 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/065768

(22) International Filing Date:
24 November 2009 (24.11.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08169807.8 24 November 2008 (24.11.2008) EP
09169654.2 7 September 2009 (07.09.2009) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **STADTMUELLER, Heinz** [DE/DE]; BOEHRINGER INGELHEIM GMBH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **SAPOUNTZIS, Ioannis** [GR/DE]; BOEHRINGER INGELHEIM GMBH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(74) Agent: **HAMMANN, Heinz**; BOEHRINGER INGELHEIM GMBH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

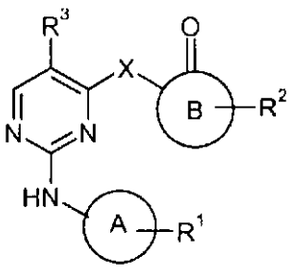
Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*

(54) Title: NEW COMPOUNDS



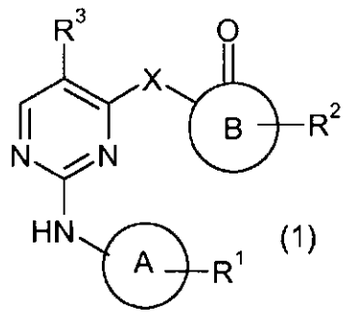
(1)

(57) Abstract: The present invention encompasses compounds of general formula (1) wherein A, B, X, R^1 to R^3 are defined as in claim 1, which are suitable for the treatment of diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation, and their use for preparing a medicament having the above-mentioned properties.

WO 2010/058032 A2

New compounds

The present invention relates to new pyrimidines of general formula (1)



(1)

wherein the groups A, B, X, R^1 to R^3 have the meanings given in the claims and specification, the isomers thereof, processes for preparing these pyrimidines and their use as medicaments.

Background to the invention

Tumour cells that acquire the properties for invasion and metastasisation require specific survival signals. These signals allow them to overcome special apoptosis mechanisms (anoikis) which are triggered, inter alia, by the loss of cell adhesion. In this process, focal adhesion kinase (FAK/PTK2) is one of the essential signal molecules which on the one hand controls cell-matrix interactions through so-called 'focal adhesions' and on the other hand imparts anoikis resistance. Interference with these mechanisms by inhibiting PTK2 may lead to the apoptotic cell death of tumour cells and limit the invasive and metastasising growth of tumours. In addition, focal adhesion kinase has major significance for the growth, migration and survival of tumour-associated endothelial cells. An anti-angiogenic activity may therefore also be achieved by inhibiting PTK2.

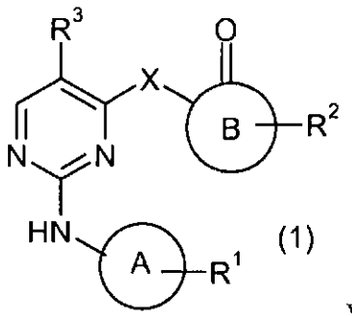
Pyrimidines are generally known as inhibitors of kinases. Thus, for example, International Patent Application WO 2008038011 describes pyrimidines as aurora kinase inhibitors, these pyrimidines having, as substituents, an oxy-methyl-piperidine group in the 4 position and fluorine in the 5 position.

The aim of the present invention is to indicate new active substances which can be used for the prevention and/or treatment of diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation.

Detailed description of the invention

It has been found that, surprisingly, compounds of general formula (1), wherein the groups A, B, X and R^1 - R^3 have the meanings given below, act as inhibitors of specific tyrosine-kinases. Thus, the compounds according to the invention may be used for example for treating diseases connected with the activity of specific tyrosine-kinases and characterised by excessive or abnormal cell proliferation.

The present invention relates to compounds of general formula (1)



(1)

wherein

A denotes a group, optionally substituted by one or more identical or different R^1, selected from among C_{3-10}cycloalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, C_{6-15}aryl and 5-12 membered heteroaryl;

B denotes a 9-11 membered carbo- or heterobicyclic ring system, optionally substituted by one or more identical or different R^2,

X denotes O, S or CH_2;

$\mathbf{R^1}$ and $\mathbf{R^2}$ each independently of one another denote hydrogen or a group selected from among R^a, R^b and R^a substituted by one or more identical or different R^c and/or R^b

$\mathbf{R^3}$ denotes a group selected from among hydrogen, halogen, $-OR^c$, $-OCF_3$, $-SR^c$, $-NR^cR^c$, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}haloalkyl and C_{1-3}haloalkyloxy;

each $\mathbf{R^a}$ is selected independently of one another from among C_{1-6}alkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-16}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered

heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each $\mathbf{R^b}$ is a suitable group and is independently selected from among =O, $-OR^c$, C_{1-3}haloalkyloxy, $-OCF_3$, =S, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ and $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,

each $\mathbf{R^c}$ independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^d and/or R^e selected from among C_{1-6}alkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-11}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each $\mathbf{R^d}$ is a suitable group and is independently selected from among =O, $-OR^e$, C_{1-3}haloalkyloxy, $-OCF_3$, =S, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^g)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$,

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

each $\mathbf{R^e}$ independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^f and/or R^g selected from among C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{4-11}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

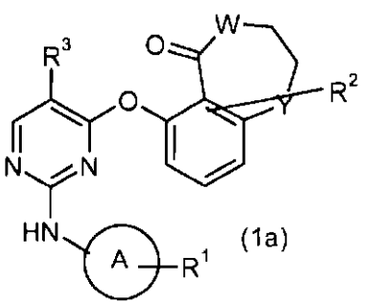
each $\mathbf{R^f}$ is a suitable group and is independently selected from among halogen and $-CF_3$; and

each $\mathbf{R^g}$ independently of one another denotes hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{4-11}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkyl, 5-12 membered heteroaryl or 6-18 membered heteroarylalkyl;

optionally in the form of the tautomers, the racemates, the enantiomers, the diastereomers and the mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

In one aspect the invention relates to compounds of general formula (1), wherein X denotes oxygen.

In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1a),



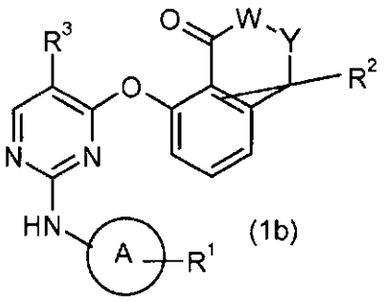
(1a)

wherein

W and Y independently of one another represent CH_2, O, N-R^e or N-OR^e, and

A, R^1, R^2 and R^3 are defined as in claim 1.

In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1b),



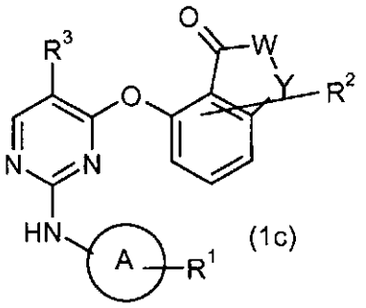
(1b)

wherein

W and Y independently of one another represent CH_2, O, N-R^e or N-OR^e, and

A, R^1, R^2 and R^3 are defined as in claim 1.

In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1c),



(1c)

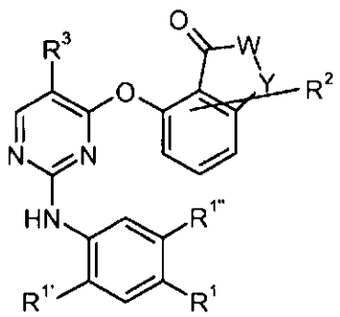
wherein

W and Y independently of one another represent CH_2, O, N-R^e or N-OR^e, and

A, R^1, R^2 and R^3 are defined as in claim 1.

In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1), (1a), (1b) or (1c), wherein A is phenyl.

In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1d),



(1d)

wherein

W and Y each independently of one another represent CH_2, O, N-R^c or N-OR^c, and

R^1 denotes hydrogen or a group selected from among R^a, R^b and R^a substituted by one or more identical or different R^c and/or R^b

each **R^a** is selected independently of one another from among C_{1-6}alkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-16}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each **R^b** is a suitable group and is independently selected from among =O, $-OR^c$, C_{1-3}haloalkyloxy, $-OCF_3$, =S, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ and $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,

each $\mathbf{R^c}$ independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^d and/or R^e selected from among C_{1-6}alkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-11}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each $\mathbf{R^d}$ is a suitable group and is independently selected from among =O, $-OR^e$, C_{1-3}haloalkyloxy, $-OCF_3$, =S, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^g)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)R^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)R^e$, $-N(R^g)S(O)R^e$, $-N(R^g)S(O)OR^e$ $-N(R^g)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$ and $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$,

each $\mathbf{R^e}$ independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^f and/or R^g selected from among C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{4-11}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each $\mathbf{R^f}$ is a suitable group and is independently selected from among halogen and $-CF_3$; and

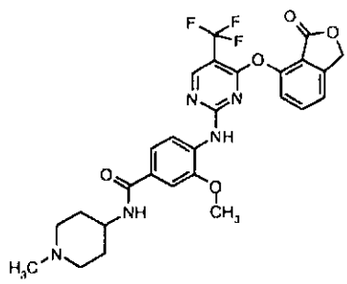
each $\mathbf{R^g}$ independently of one another denotes hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, and

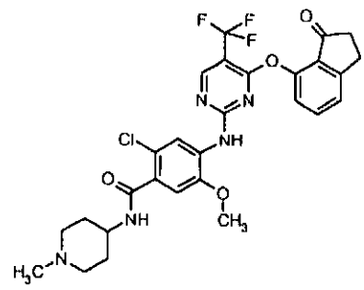
$\mathbf{R^{1'}}$ and $\mathbf{R^{1''}}$ each independently of one another denote a group selected from among hydrogen, halogen and $-OR^c$, and

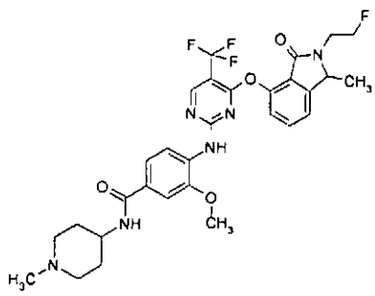
$\mathbf{R^2}$ and $\mathbf{R^3}$ are defined as in claim 1.

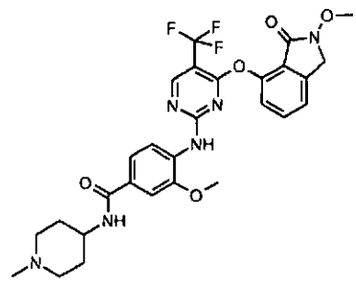
In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1), (1a), (1b), (1c) or (1d), wherein R^3 is Cl or CF_3.

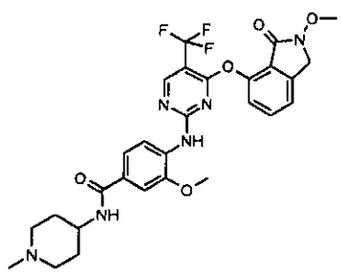
In another aspect the invention relates to a compound selected from the group consisting of,

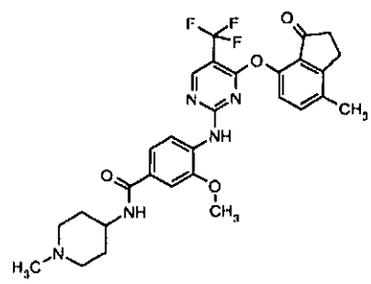


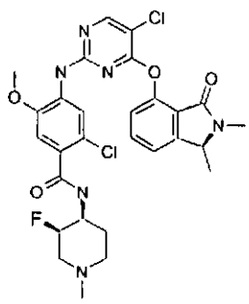


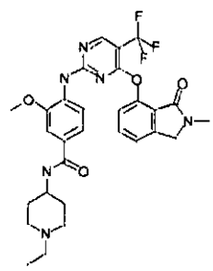


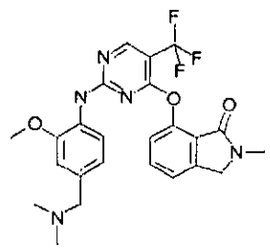


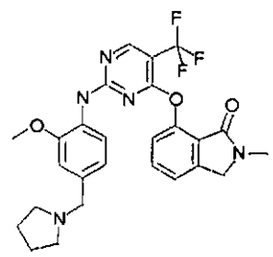


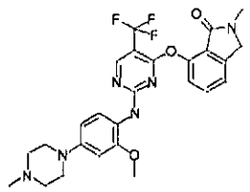


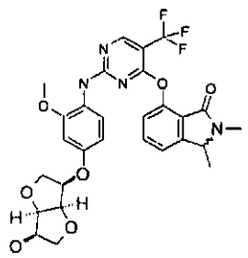


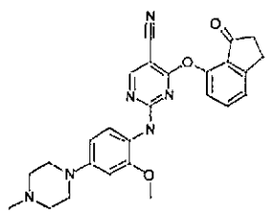


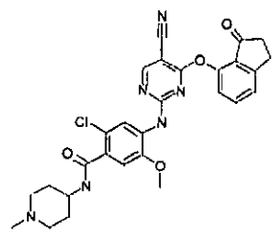


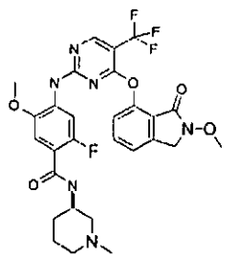


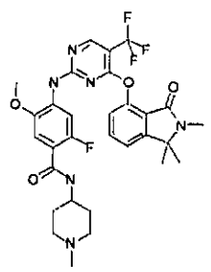


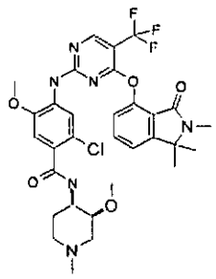


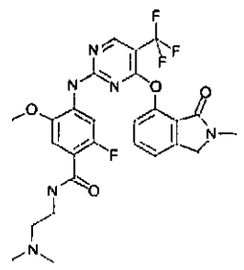


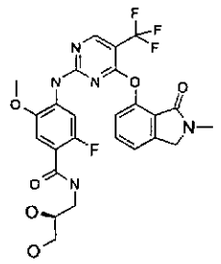
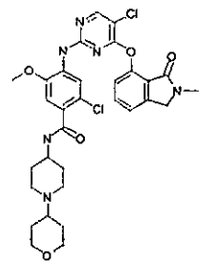
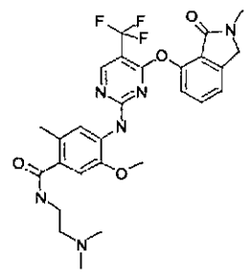
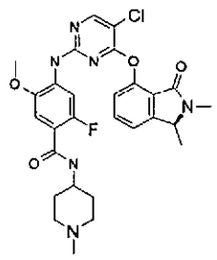
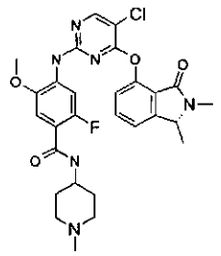
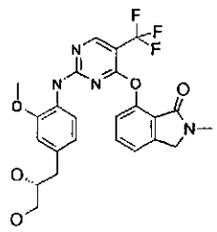
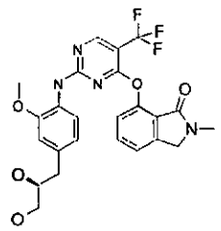
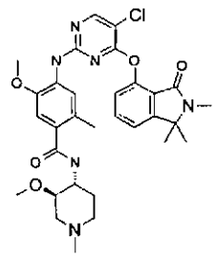










In another aspect the invention relates to compounds, or the pharmaceutically effective salts thereof, of general formula (1), (1a), (1b), (1c) or (1d) for use as medicaments.

In another aspect the invention relates to compounds, or the pharmaceutically effective salts thereof, of general formula (1), (1a), (1b), (1c) or (1d) for preparing a medicament with an antiproliferative and/or pro-apoptotic activity.

In another aspect the invention relates to pharmaceutical preparations containing as active substance one or more compounds of general formula (1), (1a), (1b), (1c) or (1d) or the physiologically acceptable salts thereof optionally in combination with conventional excipients and/or carriers.

In another aspect the invention relates to the use of compounds of general formula (1), (1a), (1b), (1c) or (1d) for preparing a medicament for the treatment and/or prevention of cancer, infections, inflammations or autoimmune diseases.

In another aspect the invention relates to pharmaceutical preparations comprising a compound of general formula (1), (1a), (1b), (1c) or (1d) and at least one further cytostatic or cytotoxic active substance, different from formula (1), (1a), (1b), (1c) or (1d), optionally in the form of the tautomers, the racemates, the enantiomers, the diastereomers and the mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

Definitions

As used herein, the following definitions apply, unless stated otherwise:

Alkyl is made up of the sub-groups saturated hydrocarbon chains and unsaturated hydrocarbon chains, while the latter may be further subdivided into hydrocarbon chains with a double bond (alkenyl) and hydrocarbon chains with a triple bond (alkynyl). Alkenyl contains at least one double bond, alkynyl contains at least one triple bond. If a hydrocarbon chain were to carry both at least one double bond and also at least one triple bond, by definition it would belong to the alkynyl sub-group. All the sub-groups mentioned above may further be divided into straight-chain (unbranched) and branched. If an alkyl is substituted, the substitution may be mono- or polysubstitution in each case, at all the hydrogen-carrying carbon atoms, independently of one another.

Examples of representatives of individual sub-groups are listed below.

Straight-chain (unbranched) or branched saturated hydrocarbon chains:

methyl; ethyl; *n*-propyl; isopropyl (1-methylethyl); *n*-butyl; 1-methylpropyl; isobutyl (2-methylpropyl); *sec.*-butyl (1-methylpropyl); *tert.*-butyl (1,1-dimethylethyl); *n*-pentyl;

1-methylbutyl; 1-ethylpropyl; isopentyl (3-methylbutyl); neopentyl (2,2-dimethyl-propyl); *n*-hexyl; 2,3-dimethylbutyl; 2,2-dimethylbutyl; 3,3-dimethylbutyl; 2-methyl-pentyl; 3-methylpentyl; *n*-heptyl; 2-methylhexyl; 3-methylhexyl; 2,2-dimethylpentyl; 2,3-dimethylpentyl; 2,4-dimethylpentyl; 3,3-dimethylpentyl; 2,2,3-trimethylbutyl; 3-ethylpentyl; *n*-octyl; *n*-nonyl; *n*-decyl etc.

Straight-chain (unbranched) or branched alkenyl:

vinyl (ethenyl); prop-1-enyl; allyl (prop-2-enyl); isopropenyl; but-1-enyl; but-2-enyl; but-3-enyl; 2-methyl-prop-2-enyl; 2-methyl-prop-1-enyl; 1-methyl-prop-2-enyl; 1-methyl-prop-1-enyl; 1-methylidenepropyl; pent-1-enyl; pent-2-enyl; pent-3-enyl; pent-4-enyl; 3-methyl-but-3-enyl; 3-methyl-but-2-enyl; 3-methyl-but-1-enyl; hex-1-enyl; hex-2-enyl; hex-3-enyl; hex-4-enyl; hex-5-enyl; 2,3-dimethyl-but-3-enyl; 2,3-dimethyl-but-2-enyl; 2-methylidene-3-methylbutyl; 2,3-dimethyl-but-1-enyl; hexa-1,3-dienyl; hexa-1,4-dienyl; penta-1,4-dienyl; penta-1,3-dienyl; buta-1,3-dienyl; 2,3-dimethylbuta-1,3-diene etc.

Straight-chain (unbranched) or branched alkynyl:

ethynyl; prop-1-ynyl; prop-2-ynyl; but-1-ynyl; but-2-ynyl; but-3-ynyl; 1-methyl-prop-2-ynyl etc.

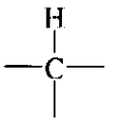
By the terms propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl etc. without any further definition are meant saturated hydrocarbon groups with the corresponding number of carbon atoms, all the isomeric forms being included.

By the terms propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, decenyl etc. without any further definition are meant unsaturated hydrocarbon groups with the corresponding number of carbon atoms and a double bond, all the isomeric forms, i.e. (*Z*)/(*E*) isomers, being included where applicable.

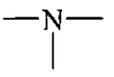
By the terms butadienyl, pentadienyl, hexadienyl, heptadienyl, octadienyl, nonadienyl, decadienyl etc. without any further definition are meant unsaturated hydrocarbon groups with the corresponding number of carbon atoms and two double bonds, all the isomeric forms, i.e. (*Z*)/(*E*) isomers, being included where applicable.

By the terms propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl, nonynyl, decynyl etc. without any further definition are meant unsaturated hydrocarbon groups with the corresponding number of carbon atoms and a triple bond, all the isomeric forms being included.

By the term heteroalkyl are meant groups which can be derived from the alkyl as defined above in its broadest sense if, in the hydrocarbon chains, one or more of the groups $-CH_3$ are replaced independently of one another by the groups –OH, –SH or $-NH_2$, one or more of the groups $-CH_2-$ are replaced independently of one another by the groups –O–, –S– or –NH– , one or more of the groups



are replaced by the group



,

one or more of the groups =CH– are replaced by the group =N–, one or more of the groups $=CH_2$ are replaced by the group =NH or one or more of the groups ≡CH are replaced by the group ≡N, while overall there may only be a maximum of three heteroatoms in a heteroalkyl, there must be at least one carbon atom between two oxygen atoms and between two sulphur atoms or between one oxygen and one sulphur atom and the group as a whole must be chemically stable.

It is immediately apparent from the indirect definition/derivation from alkyl that heteroalkyl is made up of the sub-groups saturated hydrocarbon chains with heteroatom(s), heteroalkenyl and heteroalkynyl, and one further subdivision may be carried out into straight-chain (unbranched) and branched. If a heteroalkyl is substituted, the substitution may be mono- or polysubstitution in each case, at all the hydrogen-carrying oxygen, sulphur, nitrogen and/or carbon atoms, independently of one another. Heteroalkyl itself may be linked to the molecule as a substituent both via a carbon atom and via a heteroatom.

Typical examples are listed below:

dimethylaminomethyl; dimethylaminoethyl (1- dimethylaminoethyl; 2-dimethyl-aminoethyl); dimethylaminopropyl (1-dimethylaminopropyl, 2-dimethylaminopropyl, 3-dimethylaminopropyl); diethylaminomethyl; diethylaminoethyl (1-diethylaminoethyl, 2-diethylaminoethyl); diethylaminopropyl (1-diethylaminopropyl, 2- diethylamino-propyl, 3-diethylaminopropyl); diisopropylaminoethyl (1-diisopropylaminoethyl, 2-di-isopropylaminoethyl); bis-2-methoxyethylamino; [2-(dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-methyl; 3-[2-(dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-propyl; hydroxymethyl; 2-hydroxy-ethyl; 3-hydroxypropyl; methoxy; ethoxy; propoxy; methoxymethyl; 2-methoxyethyl etc.

Halogen denotes fluorine, chlorine, bromine and/or iodine atoms.

Haloalkyl is derived from alkyl as hereinbefore defined in its broadest sense, when one or more hydrogen atoms of the hydrocarbon chain are replaced independently of one another by halogen atoms, which may be identical or different. It is immediately apparent from the indirect definition/derivation from alkyl that haloalkyl is made up of the sub-groups saturated halohydrocarbon chains, haloalkenyl and haloalkynyl, and further subdivision may be made into straight-chain (unbranched) and branched. If a haloalkyl is substituted, the substitution may be mono- or polysubstitution in each case, at all the hydrogen-carrying carbon atoms, independently of one another.
Typical examples include $-CF_3$; $-CHF_2$; $-CH_2F$; $-CF_2CF_3$; $-CHFCF_3$; $-CH_2CF_3$; $-CF_2CH_3$; $-CHFCH_3$; $-CF_2CF_2CF_3$; $-CF_2CH_2CH_3$; $-CF=CF_2$; $-CCl=CH_2$; $-CBr=CH_2$; $-Cl=CH_2$; $-C\equiv C-CF_3$; $-CHFCH_2CH_3$; and $-CHFCH_2CF_3$.

Cycloalkyl is made up of the sub-groups monocyclic hydrocarbon rings, bicyclic hydrocarbon rings and spirohydrocarbon rings, while each sub-group may be further subdivided into saturated and unsaturated (cycloalkenyl). The term unsaturated means that in the ring system in question there is at least one double bond, but no aromatic system is formed. In bicyclic hydrocarbon rings two rings are linked such that they have at least two carbon atoms in common. In spirohydrocarbon rings one carbon atom (spiroatom) is shared by two rings. If a cycloalkyl is substituted, the substitution may be mono- or

polysubstitution in each case, at all the hydrogen-carrying carbon atoms, independently of one another. Cycloalkyl itself may be linked to the molecule as substituent via any suitable position of the ring system.

Typical examples of individual sub-groups are listed below.

monocyclic saturated hydrocarbon rings:

cyclopropyl; cyclobutyl; cyclopentyl; cyclohexyl; cycloheptyl etc.

monocyclic unsaturated hydrocarbon rings:

cycloprop-1-enyl; cycloprop-2-enyl; cyclobut-1-enyl; cyclobut-2-enyl; cyclopent-1-enyl; cyclopent-2-enyl; cyclopent-3-enyl; cyclohex-1-enyl; cyclohex-2-enyl; cyclohex-3-enyl; cyclohept-1-enyl; cyclohept-2-enyl; cyclohept-3-enyl; cyclohept-4-enyl; cyclobuta-1,3-dienyl; cyclopenta-1,4-dienyl; cyclopenta-1,3-dienyl; cyclopenta-2,4-dienyl; cyclohexa-1,3-dienyl; cyclohexa-1,5-dienyl; cyclohexa-2,4-dienyl; cyclohexa-1,4-dienyl; cyclohexa-2,5-dienyl etc.

saturated and unsaturated bicyclic hydrocarbon rings:

bicyclo[2.2.0]hexyl; bicyclo[3.2.0]heptyl; bicyclo[3.2.1]octyl; bicyclo[2.2.2]octyl; bicyclo[4.3.0]nonyl (octahydroindenyl); bicyclo[4.4.0]decyl (decahydronaphthalene); bicyclo[2,2,1]heptyl (norbornyl); (bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dienyl (norborna-2,5-dienyl); bicyclo[2,2,1]hept-2-enyl (norbornenyl); bicyclo[4.1.0]heptyl (norcaranyl); bicyclo-[3.1.1]heptyl (pinanyl) etc.

saturated and unsaturated spirohydrocarbon rings:

spiro[2.5]octyl, spiro[3.3]heptyl, spiro[4.5]dec-2-ene etc.

Cycloalkylalkyl denotes the combination of the above-defined groups alkyl and cycloalkyl, in each case in their broadest sense. The alkyl group as substituent is directly linked to the molecule and is in turn substituted by a cycloalkyl group. The alkyl and cycloalkyl may be linked in both groups via any carbon atoms suitable for this purpose. The respective sub-groups of alkyl and cycloalkyl are also included in the combination of the two groups.

Aryl denotes mono-, bi- or tricyclic carbon rings with at least one aromatic ring. If an aryl is substituted, the substitution may be mono- or polysubstitution in each case, at all the hydrogen-carrying carbon atoms, independently of one another. Aryl itself may be linked to the molecule as substituent via any suitable position of the ring system.

Typical examples include phenyl, naphthyl, indanyl (2,3-dihydroindenyl), 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl and fluorenyl.

Carbo-bicyclic ring systems include for example indanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl and 6,7,8,9-tetrahydrobenzocycloheptyl.

Arylalkyl denotes the combination of the groups alkyl and aryl as hereinbefore defined, in each case in their broadest sense. The alkyl group as substituent is directly linked to the molecule and is in turn substituted by an aryl group. The alkyl and aryl may be linked in both groups via any carbon atoms suitable for this purpose. The respective sub-groups of alkyl and aryl are also included in the combination of the two groups.

Typical examples include benzyl; 1-phenylethyl; 2-phenylethyl; phenylvinyl; phenylallyl etc.

Heteroaryl denotes monocyclic aromatic rings or polycyclic rings with at least one aromatic ring, which, compared with corresponding aryl or cycloalkyl, contain instead of one or more carbon atoms one or more identical or different heteroatoms, selected independently of one another from among nitrogen, sulphur and oxygen, while the resulting group must be chemically stable. If a heteroaryl is substituted, the substitution may be mono- or polysubstitution in each case, at all the hydrogen-carrying carbon and/or nitrogen atoms, independently of one another. Heteroaryl itself as substituent may be linked to the molecule via any suitable position of the ring system, both carbon and nitrogen.

Typical examples are listed below.

<u>monocyclic heteroaryls:</u>

furyl; thienyl; pyrrolyl; oxazolyl; thiazolyl; isoxazolyl; isothiazolyl; pyrazolyl; imidazolyl; triazolyl; tetrazolyl; oxadiazolyl; thiadiazolyl; pyridyl; pyrimidyl; pyridazinyl; pyrazinyl;

triazinyl; pyridyl-*N*-oxide; pyrrolyl-*N*-oxide; pyrimidinyl-*N*-oxide; pyridazinyl-*N*-oxide; pyrazinyl-*N*-oxide; imidazolyl-*N*-oxide; isoxazolyl-*N*-oxide; oxazolyl-*N*-oxide; thiazolyl-*N*-oxide; oxadiazolyl-*N*-oxide; thiadiazolyl-*N*-oxide; triazolyl-*N*-oxide; tetrazolyl-*N*-oxide etc.

polycyclic heteroaryls:

indolyl; isoindolyl; benzofuryl; benzothienyl; benzoxazolyl; benzothiazolyl; benzisoxazolyl; benzisothiazolyl; benzimidazolyl; indazolyl; isoquinolinyl; quinolinyl; quinoxalinyl; cinnolinyl; phthalazinyl; quinazolinyl; benzotriazinyl; indolizinyl; oxazolopyridyl; imidazopyridyl; naphthyridinyl; indolinyl; isochromanyl; chromanyl; tetrahydroisoquinolinyl; isoindolinyl; isobenzotetrahydrofuryl; isobenzotetrahydrothienyl; isobenzothienyl; benzoxazolyl; pyridopyridyl; benzotetrahydrofuryl; benzotetrahydrothienyl; purinyl; benzodioxolyl; phenoxazinyl; phenothiazinyl; pteridinyl; benzothiazolyl; imidazopyridyl; imidazothiazolyl; dihydrobenzisoxazinyl; benzisoxazinyl; benzoxazinyl; dihydrobenzisothiazinyl; benzopyranyl; benzothiopyranyl; cumarinyl; isocumarinyl; chromonyl; chromanonyl; tetrahydroquinolinyl; dihydroquinolinyl; dihydroquinolinonyl; dihydroisoquinolinonyl; dihydrocumarinyl; dihydroisocumarinyl; isoindolinonyl; benzodioxanyl; benzoxazolinonyl; quinolinyl-*N*-oxide; indolyl-*N*-oxide; indolinyl-*N*-oxide; isoquinolyl-*N*-oxide; quinazolinyl-*N*-oxide; quinoxalinyl-*N*-oxide; phthalazinyl-*N*-oxide; indolizinyl-*N*-oxide; indazolyl-*N*-oxide; benzothiazolyl-*N*-oxide; benzimidazolyl-*N*-oxide; benzo-thiopyranyl-*S*-oxide and benzothiopyranyl-*S,S*-dioxide etc.

Hetero-bicyclic ring systems include for example dihydrobenzofuryl, dihydroisobenzofuryl, dihydroindolyl dihydroisoindolyl, dihydrobenzthiophenyl, dihydroisobenzthiophenyl, dihydroindazolyl, 1,2-benzisoxazolyl, 1*H*-1,2-benzisoxazolyl, 1,2 benzthiazolyl, 2,3-tetrahydro-1*H*-isoquinolinyl, 3,4-tetrahydro-2*H*-isoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, chromanyl, isochromanyl, isochromenyl, thiochromanyl, thiochromenyl, dihydro-2*H*-phthalazinyl, tetrahydrocinnolinyl, tetrahydroquinazolinyl, tetrahydrobenzodiazepinyl and tetrahydrobenzoxazepinyl.

Heteroarylalkyl denotes the combination of the alkyl and heteroaryl groups defined hereinbefore, in each case in their broadest sense. The alkyl group as substituent is directly

linked to the molecule and is in turn substituted by a heteroaryl group. The linking of the alkyl and heteroaryl may be achieved on the alkyl side via any carbon atoms suitable for this purpose and on the heteroaryl side by any carbon or nitrogen atoms suitable for this purpose. The respective sub-groups of alkyl and heteroaryl are also included in the combination of the two groups.

By the term heterocycloalkyl are meant groups which are derived from the cycloalkyl as hereinbefore defined if in the hydrocarbon rings one or more of the groups $-CH_2-$ are replaced independently of one another by the groups –O–, –S– or –NH– or one or more of the groups =CH– are replaced by the group =N–, while not more than five heteroatoms may be present in total, there must be at least one carbon atom between two oxygen atoms and between two sulphur atoms or between one oxygen and one sulphur atom and the group as a whole must be chemically stable. Heteroatoms may simultaneously be present in all the possible oxidation stages (sulphur → sulphoxide –SO–, sulphone $-SO_2-$; nitrogen → N-oxide). It is immediately apparent from the indirect definition/derivation from cycloalkyl that heterocycloalkyl is made up of the sub-groups monocyclic hetero-rings, bicyclic hetero-rings and spirohetero-rings, while each sub-group can also be further subdivided into saturated and unsaturated (heterocycloalkenyl). The term unsaturated means that in the ring system in question there is at least one double bond, but no aromatic system is formed. In bicyclic hetero-rings two rings are linked such that they have at least two atoms in common. In spirohetero-rings one carbon atom (spiroatom) is shared by two rings. If a heterocycloalkyl is substituted, the substitution may be mono- or polysubstitution in each case, at all the hydrogen-carrying carbon and/or nitrogen atoms, independently of one another. Heterocycloalkyl itself as substituent may be linked to the molecule via any suitable position of the ring system.

Typical examples of individual sub-groups are listed below.

<u>monocyclic heterorings (saturated and unsaturated):</u>

tetrahydrofuryl; pyrrolidinyl; pyrrolinyl; imidazolidinyl; thiazolidinyl; imidazolinyl; pyrazolidinyl; pyrazolinyl; piperidinyl; piperazinyl; oxiranyl; aziridinyl; azetidinyl; 1,4-dioxanyl; azepanyl; diazepanyl; morpholinyl; thiomorpholinyl; homomorpholinyl; homopiperidinyl; homopiperazinyl; homothiomorpholinyl; thiomorpholinyl-*S*-oxide;

thiomorpholinyl-*S,S*-dioxide; 1,3-dioxolanyl; tetrahydropyranyl; tetrahydrothiopyranyl; [1,4]-oxazepanyl; tetrahydrothienyl; homothiomorpholinyl-*S,S*-dioxide; oxazolidinonyl; dihydropyrazolyl; dihydropyrrolyl; dihydropyrazinyl; dihydropyridyl; dihydropyrimidinyl; dihydrofuryl; dihydropyranyl; tetrahydrothienyl-*S*-oxide; tetrahydrothienyl-*S,S*-dioxide; homothiomorpholinyl-*S*-oxide; 2,3-dihydroazet; 2*H*-pyrrolyl; 4*H*-pyranyl; 1,4-dihydropyridinyl etc.

bicyclic heterorings (saturated and unsaturated):

8-azabicyclo[3.2.1]octyl; 8-azabicyclo[5.1.0]octyl; 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptyl; 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octyl; 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octyl; 2,5-diaza-bicyclo-[2.2.1]heptyl; 1-aza-bicyclo[2.2.2]octyl; 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octyl; 3,9-diaza-bicyclo[4.2.1]nonyl; 2,6-diaza-bicyclo[3.2.2]nonyl; hexahydro-furo[3,2-b]furyl; etc.

spiro-heterorings (saturated and unsaturated):

1,4-dioxa-spiro[4.5]decyl; 1-oxa-3,8-diaza-spiro[4.5]decyl; and 2,6-diaza-spiro[3.3]heptyl; 2,7-diaza-spiro[4.4]nonyl; 2,6-diaza-spiro[3.4]octyl; 3,9-diaza-spiro[5.5]undecyl; 2,8-diaza-spiro[4.5]decyl etc.

Heterocycloalkylalkyl denotes the combination of the alkyl and heterocycloalkyl groups defined hereinbefore, in each case in their broadest sense. The alkyl group as substituent is directly linked to the molecule and is in turn substituted by a heterocycloalkyl group. The linking of the alkyl and heterocycloalkyl may be achieved on the alkyl side via any carbon atoms suitable for this purpose and on the heterocycloalkyl side by any carbon or nitrogen atoms suitable for this purpose. The respective sub-groups of alkyl and heterocycloalkyl are also included in the combination of the two groups.

By the term "suitable substituent" is meant a substituent that on the one hand is fitting on account of its valency and on the other hand leads to a system with chemical stability.

By "prodrug" is meant an active substance in the form of its precursor metabolite. A distinction may be made between partly multi-part carrier-prodrug systems and biotransformation systems. The latter contain the active substance in a form that requires

chemical or biological metabolisation. The skilled man will be familiar with prodrug systems of this kind (Sloan, Kenneth B.; Wasdo, Scott C. The role of prodrugs in penetration enhancement. Percutaneous Penetration Enhancers (2nd Edition) (2006).51-64; Lloyd, Andrew W. Prodrugs. Smith and Williams' Introduction to the Principles of Drug Design and Action (4th Edition) (2006), 211-232; Neervannan, Seshadri. Strategies to impact solubility and dissolution rate during drug lead optimization: salt selection and prodrug design approaches. American Pharmaceutical Review (2004), 7(5), 108.110-113). A suitable prodrug contains for example a substance of the general formulae which is linked via an enzymatically cleavable linker (e.g. carbamate, phosphate, N-glycoside or a disulphide group to a dissolution-improving substance (e.g. tetraethyleneglycol, saccharides, amino acids). Carrier-prodrug systems contain the active substance as such, bound to a masking group which can be cleaved by the simplest possible controllable mechanism. The function of masking groups according to the invention in the compounds according to the invention is to neutralise the charge for improving cell uptake. If the compounds according to the invention are used with a masking group, these may also additionally influence other pharmacological parameters, such as for example oral bioavailability, tissue distribution, pharmacokinetics and stability against non-specific phosphatases. The delayed release of the active substance may also involve a sustained-release effect. In addition, modified metabolisation may occur, thus resulting in a higher efficiency of the active substance or organic specificity. In the case of a prodrug formulation, the masking group or a linker that binds the masking group to the active substance is selected such that the prodrug is sufficiently hydrophilic to be dissolved in the blood serum, has sufficient chemical and enzymatic stability to reach the activity site and is also sufficiently hydrophilic to ensure that it is suitable for diffusion-controlled membrane transport. Furthermore, it should allow chemically or enzymatically induced release of the active substance within a reasonable period and, it goes without saying, the auxiliary components released should be non-toxic. Within the scope of the invention, however, the compound without a mask or linker, and a mask, may be regarded as a prodrug which first of all has to be prepared in the cell from the ingested compound by enzymatic and biochemical processes.

List of abbreviations

abs.	absolute, anhydrous
Ac	acetyl
Bn	benzyl
Boc	*tert.*-butyloxycarbonyl
Bu	butyl
c	concentration
cHex	cyclohexane
d	day(s)
TLC	thin layer chromatography
DCM	dichloromethane
DEA	diethylamine
DIPEA	*N*-ethyl-*N*,*N*-diisopropylamine (Hünig base)
DMF	*N*,*N*-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulphoxide
ESI	electron spray ionization
Et	ethyl
EtOH	ethanol
h	hour(s)
HATU	*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyl-uronium tetrafluorophosphate
hex	hexyl
HPLC	high performance liquid chromatography
i	iso
IR	infra red spectroscopy
conc.	concentrated
LC	liquid chromatography
Me	methyl
MeOH	methanol
min	minute(s)
MPLC	medium pressure liquid chromatography

MS	mass spectrometry
NMP	*N*-methylpyrrolidone
NP	normal phase
Pd_2dba_3	tris (dibenzylideneacetone)dipalladium(0)
Ph	phenyl
Pr	propyl
Py	pyridine
rac	racemic
R_f (Rf)	retention factor
RP	reversed phase
RT	ambient temperature
TBTU	*O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyl-uronium tetrafluoroborate
Temp.	temperature
tert.	tertiary
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
$t_{Ret.}$	retention time (HPLC)
UV	ultraviolet
X-Phos	2-dicyclohexylphosphiono-2',4', 6' triisopropyl -1,1'-biphenyl

Features and advantages of the present invention will become apparent from the following detailed Examples which illustrate the fundamentals of the invention by way of example, without restricting its scope:

5

Preparation of the compounds according to the invention

General

All the reactions are carried out – unless stated otherwise - in commercially obtainable apparatus using methods conventionally used in chemical laboratories.

Air- and/or moisture-sensitive starting materials are stored under protective gas and corresponding reactions and manipulations using them are carried out under protective gas (nitrogen or argon).

Microwave reactions are carried out in an Initiator made by Biotage or an Explorer made by CEM in sealed containers (preferably 2, 5 or 20 mL), preferably with stirring.

Chromatography

For the preparative medium pressure chromatography (MPLC, normal phase) silica gel is used which is made by Millipore (named: Granula Silica Si-60A 35-70 µm) or C-18 RP-silica gel (RP-phase) made by Macherey Nagel (named: Polygoprep 100-50 C18).

The thin layer chromatography is carried out on ready-made silica gel 60 TLC plates on glass (with fluorescence indicator F-254) made by Merck.

The preparative high pressure chromatography (HPLC) is carried out using columns made by Waters (named: XTerra Prep. MS C18, 5 µM, 30 x 100 mm or XTerra Prep. MS C18, 5 µm, 50 x 100 mm OBD or Symmetrie C18, 5 µm, 19 x 100 mm or Sunfire C18 OBD, 19 x 100 mm, 5 µm or Sunfire Prep C 10 µm OBD 50 x 150 mm or X-Bridge Prep C18 5 µm OBD 19 x 50 mm), Agilent (named: Zorbax SB-C8 5 µm PrepHT 21.2 x 50 mm) and Phenomenex (named: Gemini C18 5 µm AXIA 21.2 x 50 mm or Gemini C18 10 µm 50 x 150 mm), the analytical HPLC (reaction control) is carried out with columns made by Agilent (named: Zorbax SB-C8, 5 µm, 21.2 x 50 mm or Zorbax SB-C8 3.5 µm 2.1 x 50 mm) and Phenomenex (named: Gemini C18 3 µm 2 x 30 mm).

HPLC mass spectroscopy/UV spectrometry

The retention times/MS-ESI$^+$ for characterising the examples are obtained using an HPLC-MS apparatus (high performance liquid chromatography with mass detector) made by Agilent. Compounds that elute with the injection peak are given the retention time $t_{Ret.}$ = 0.00.

Method A:

Column:	Waters, Xterra MS C18, 2.5 µm, 2.1 x 30 mm, Part.No. 186000592
Eluant:	A: H_2O with 0.1% HCOOH; B: acetonitrile (HPLC grade)
Detection:	MS: Positive and negative mode
Mass range:	120 – 900 m/z
Fragmentor:	120
Gain EMV:	1; Threshold: 150; Stepsize: 0.25; UV: 254 nm ; Bandwidth: 1
Injection:	Inj. Vol. 5 µL
Separation:	Flow 1.10 mL/min
Column temp.:	40°C
Gradient:	0.00 min: 5 % solvent B
	0.00 – 2.50 min: 5 % → 95 % solvent B
	2.50 – 2.80 min: 95 % solvent B
	2.81 – 3.10 min: 95 % → 5 % solvent B

Method B:

Column:	Waters, Xterra MS C18, 2.5 µm, 2.1 x 50 mm, Part.No. 186000594
Eluant:	A: H_2O with 0.1 % HCOOH; B: acetonitrile with 0.1 % HCOOH
Detection:	MS: Positive and negative mode
Mass range:	100 – 1200 m/z
Fragmentor:	70
Gain EMV:	Threshold: 1 mAU; Stepsize: 2 nm; UV: 254 nm as well as 230 nm
Injection:	Standard 1 µL
Flow:	0.6 mL/min
Column temp.:	35°C
Gradient:	0.00 min: 5 % solvent B
	0.00 – 2.50 min: 5 % → 95 % solvent B
	2.50 – 4.00 min: 95 % solvent B
	4.00 – 4.50 min: 95 % → 5 % solvent B
	4.50 – 6.00 min: 95 % solvent A

Method C:

Column:	Waters, X-Bridge C18, 3.5 µm, 2.1 x 50 mm,

Eluant:	A: H_2O with 10mM NH_3; B: acetonitrile with 10nM NH_3
Detection:	MS: Positive and negative mode
Mass range:	100 – 800 m/z
Fragmentor:	70
Gain EMV:	Threshold: 1 mAU; Stepsize: 2 nm; UV: 220-320 nm
Injection:	Standard 1 µL
Flow:	0.8 mL/min
Column temp.:	25°C
Gradient:	0.00 min: 2 % solvent B
	0.00 – 4.00 min: 2 % → 98 % solvent B
	4.00 – 6.00 min: 98 % solvent B

Method D:

Column:	Waters, X-Bridge C18, 3.5 µm, 2.1 x 50 mm,
Eluant:	A: H_2O with 0.1 % HCOOH; B: acetonitrile with 0.1 % HCOOH
Detection:	MS: Positive and negative mode
Mass range:	100 – 800 m/z
Fragmentor:	70
Gain EMV:	Threshold: 1 mAU; Stepsize: 2 nm; UV: 220-320 nm
Injection:	Standard 1 µL
Flow:	0.8 mL/min
Column temp.:	35°C
Gradient:	0.00 min: 2 % solvent B
	0.00 – 4.00 min: 2 % → 98 % solvent B
	4.00 – 6.00 min: 98 % solvent B

Method E:

Column:	Phenomenex Gemini C18, 3.0 µm, 2.0 x 50 mm,
Eluant:	A: H_2O with 10mM NH_3; B: acetonitrile with 10nM NH_3
Detection:	MS: Positive and negative mode
Mass range:	100 – 800 m/z
Fragmentor:	70
Gain EMV:	Threshold: 1 mAU; Stepsize: 2 nm; UV: 220-320 nm

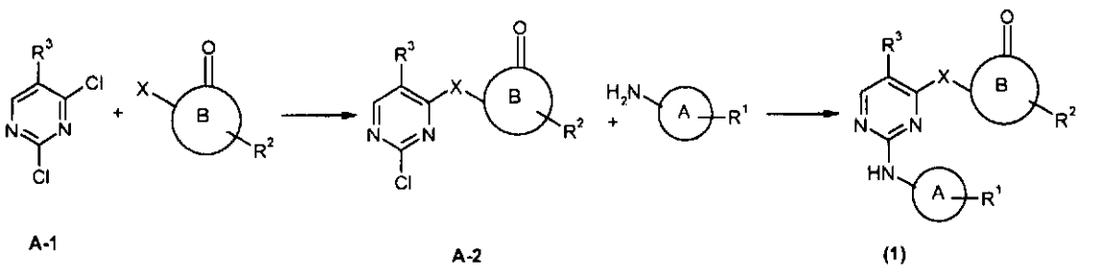
Injection:	Standard 1 µL
Flow:	1.0 mL/min
Column temp.:	35°C
Gradient:	0.00 min: 2 % solvent B
	0.00 – 3.50 min: 2 % → 98 % solvent B
	3.50 – 6.00 min: 98 % solvent B

Method F:

Column:	Phenomenex Gemini C18, 3.0 µm, 2.0 x 50 mm,
Eluant:	A: H_2O with 0.1 % HCOOH; B: acetonitrile with 0.1 % HCOOH
Detection:	MS: Positive and negative mode
Mass range:	100 – 800 m/z
Fragmentor:	70
Gain EMV:	Threshold: 1 mAU; Stepsize: 2 nm; UV: 220-320 nm
Injection:	Standard 1 µL
Flow:	1.0 mL/min
Column temp.:	35°C
Gradient:	0.00 min: 2 % solvent B
	0.00 – 3.50 min: 2 % → 98 % solvent B
	3.50 – 6.00 min: 95 % solvent B

The compounds according to the invention are prepared by the methods of synthesis described below, in which the substituents of the general formulae have the meanings specified hereinbefore. These methods are intended to illustrate the invention without restricting it to their content or limiting the scope of the compounds claimed to these Examples. Where the preparation of the starting compounds is not described, they are commercially obtainable or may be prepared analogously to known compounds or methods described herein. Substances described in the literature are prepared according to the published methods of synthesis.

Reaction scheme A



A-1 A-2 (1)

Example compounds of **type (1)** are prepared from 2,4-dichloro-pyrimidines **A-1 by** nucleophilic aromatic substitution of the chlorine in the 4 position of the pyrimidine with a phenol OR^2, a thiophenol SR^2 or by coupling benzylmetal halides $HalMetR^2$ and subsequently exchanging the second chlorine by means of an amine $A\text{-}NH_2$. Alternatively, starting from 2,4-dichloropyrimidines **A-1**, it is possible to carry out the exchange in position 2 of the pyrimidine with amines $A\text{-}NH_2$ and subsequent substitution of the chlorine in position 4 of the pyrimidine with a phenol OR^2, a thiophenol SR^2 or by coupling benzylmetal halides $HalMetR^2$. As an alternative to the conventional nucleophilic substitutions, the transition metal-catalysed reaction of $A\text{-}NH_2$ with the corresponding 2-chloropyrimidines **A-2** is possible. R^1 and R^2 are each suitable groups for arriving at example compounds.

The nucleophilic aromatic substitutions at **A-1, A-2** and **A-3** are carried out using methods known from the literature (e.g.: WO2008/040951) in common solvents, such as for example THF, DCM, NMP, DMSO, toluene or DMF using a base such as for example DIPEA, pyridine, LiOH, Cs_2CO_3 or KO*t*Bu , an acid such as for example HCl or a Lewis acid such as for example $ZnCl_2$. The alcohols OR^2, the sulphides SR^2, the organometallic compounds $HalMetR^2$ and the amines $A\text{-}NH_2$ used are commercially obtainable or are synthesised by methods known from the literature. The 2-amino-4-oxopyrimidines, 2-amino-4-thiopyrimidines or 2-amino-4-carbapyrimidines of **type (1)** which may be obtained directly by these reaction methods may be further modified in $\mathbf{R^1}$ and $\mathbf{R^2}$ at a suitable point in the manner known from the literature or analogously to the literature to form further derivatives of **type (1)**. Thus, for example, the groups $\mathbf{R^1}$ and $\mathbf{R^2}$ of directly accessible 2-amino-4-oxo-pyrimidines, 2-amino-4-thiopyrimidines or 2-amino-4-carbapyrimidines of **type (1)**, which consist of a carboxylic acid, sulphonic acid, halogen-

or amino-substituted aryl or heteroaryl, may be converted by reactions of substitution (at the heteroaryl itself), alkylation, acylation, amination or addition.

Starting materials

Where their preparation is not described, the starting materials are commercially obtainable, known from the literature or easily obtainable by the skilled man using general methods, for example

4-amino-2-chloro-5-methoxy-benzoic acid, 4-amino-2-fluoro-5-methoxy-benzoic acid, (WO2008/040951)

4-(4-chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-benzoic acid (WO 2007003596)

4-(4-chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-3-methoxy-benzoic acid,

4-(4-chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-2-chloro-5-methoxy-benzoic acid,

4-(4-chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-2-fluoro-5-methoxy-benzoic acid, (analogously to WO 2007003596)

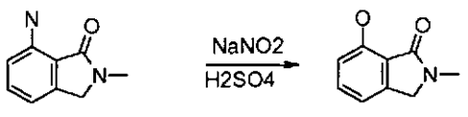
7-amino-2-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one (WO2005/016894)

***tert*-butyl 4-benzylamino-3-fluoro-piperidine-1-carboxylate,** (J. Med. Chem. (1999), 42(12), 2087-2104).

8-amino-2-methyl-3,4-dihydro-isoquinolin-1-one (WO2005/016894)

benzyl (3S,4S)-4-*tert*-butoxycarbonylamino-3-hydroxy-piperidine-1-carboxylate and benzyl (3R,4R)-4-*tert*-butoxycarbonylamino-3-hydroxy-piperidine-1-carboxylate (WO 2004/058144)

7-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

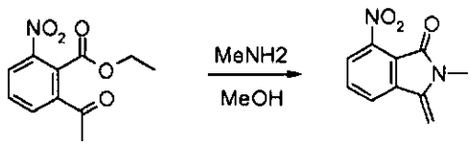


7-amino-2-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one (5 g) is suspended in a mixture of ice (12.6 g) and conc. H_2SO_4 (8.62 g). Aqueous sodium nitrite solution (2.5 molar, 16 mL) is added dropwise, so that the temperature does not rise above 0°C and the solution is stirred for 15 min at this temperature. Then H_20 (60 mL) is added and the solution is heated to 80°C for 30 min. For working up it is combined with 10 % NaCl solution (100 mL) and

extracted twice with 100 mL of CH_2Cl_2. The combined organic phases are dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo. The final purification is carried out by preparative HPLC.

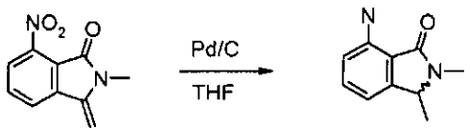
(R)-7-hydroxy-2,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one and (S)-7-hydroxy-2,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

a) 2-methyl-3-methylene-7-nitro-2,3-dihydro-isoindol-1-one



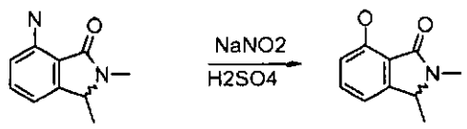
Ethyl-2-acetyl-6-nitrobenzoate (11.12 g) is suspended in a mixture of MeOH (70 mL) and $MgSO_4$. Methylamine (2 molar in THF, 28.13 mL) is added dropwise and the solution is stirred for 15 min at this temperature. Then it is preheated to 70°C for 18 h. The solvent is eliminated in vacuo, the residue is taken up in dichloromethane (100 mL), washed with sodium chloride solution (10 %) dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo. For purification it is recrystallised from toluene (250 mL).

b) 7-amino-2,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one



2-methyl-3-methylene-7-nitro-2,3-dihydro-isoindol-1-one (13.96 g) is suspended in THF and mixed with a spatula tip of Pd/C (5%) and hydrogenated under H_2 pressure (3 bar). For working up the catalyst is filtered off and the solvent is eliminated in vacuo.

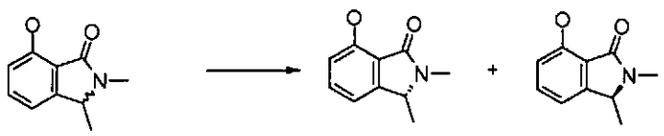
c) 7-hydroxy-2,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one



7-amino-2,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one (11.45 g) is suspended in a mixture of ice (27 g) and H_2SO_4 conc. (9.70 mL) and cooled to -10°C. Aqueous sodium nitrite

solution (2.5 molar, 31.18 mL) is added dropwise, so that the temperature does not rise above 0°C and the solution is stirred for 15 min at this temperature. Then H_20 (135 mL) is added and the solution is heated to 80°C for 15 min. For working up it is combined with 10 % NaCl solution (100 mL) and extracted twice with 100 mL of CH_2Cl_2. The organic phase is extracted with NaOH solution (0.2 molar) and then the aqueous phase is acidified (HCl aq. conc.) and re-extracted with CH_2Cl_2. The organic phase is dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo.

d) (R)-7-hydroxy-2,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one and (S)-7-hydroxy-2,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one



The two enantiomers are separated by chromatography of the racemate through a chirally modified column (CHIRALCEL® OD-I, n-heptane/CH2Cl2 50/50).

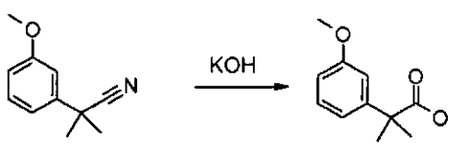
7-hydroxy-2,3,3-trimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

a) 2-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propionitrile



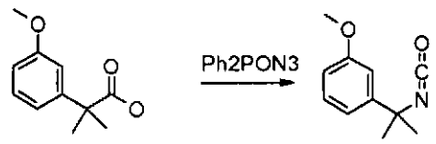
NaH (14.13 g, 60 %) is suspended in THF (400 mL) and cooled to 0°C. (3-methoxyphenyl)-acetonitrile (20 g) is dissolved in THF (20 mL) and added dropwise. After 30 min at this temperature methyl iodide (19.46 mL) in THF (20 mL) is added. After 16 h at 0°C the reaction mixture is combined with H_20 and extracted 3 times with CH_2Cl_2. The combined organic phases are dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo. The residue is used in the next reaction step without any further purification.

b) 2-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid



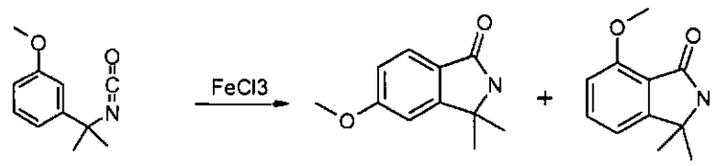
2-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propionitrile (28.55 g, 80 %) is dissolved in ethyleneglycol, combined with KOH (14.48 g) and heated to 150°C. After 18 h the reaction mixture is taken up in aqueous NaCl solution (10 %) and extracted 3 times with CH_2Cl_2 and EtOAc. The aqueous phase is then acidified with HCl (1 molar, aqueous) and extracted with EtOAc. The resulting organic phase is extracted another 3 times with HCl (1 molar, aqueous), dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo. The residue is used in the next reaction step without any further purification.

c) 1-(1-isocyanato-1-methylethyl)-3-methoxybenzene



2-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid (24.40 g) is dissolved in toluene (120 mL) and cooled to 0°C. Triethylamine (16.61 mL) and diphenylphosphorylazide (24.37 g) are added. After 0.5 h the mixture is heated to 110°C. After 3 h the reaction mixture is diluted with EtOAc, cooled to 0°C, extracted with $NaHCO_3$ solution and NaCl solution (H_2O, 10%), dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo. The residue is used in the next reaction step without any further purification.

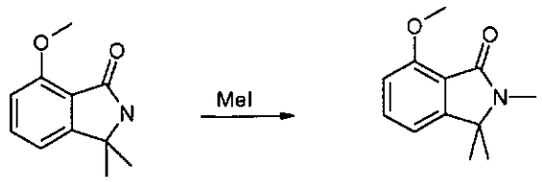
d) 7-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one and 7-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one



$FeCl_3$ (40.00 g) is suspended in dichloroethane (10 mL) and cooled to 0°C. 1-(1-isocyanato-1-methylethyl)-3-methoxybenzene (21.40 g, dissolved in 10 mL dichloroethane) is added dropwise. After 1.5 h H_2O is added and the mixture is stirred for 15 min. After the addition of CH_2Cl_2 the aqueous phase is separated off and discarded. The organic phase is extracted with aqueous tartaric acid solution, dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo. The two

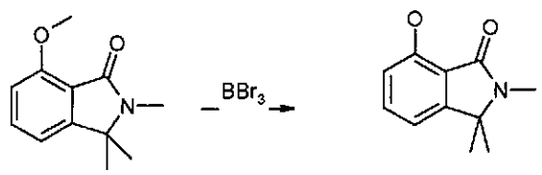
regioisomers are separated using a silica gel column (cHex/EtOAc 20:80 to 0:100).

e) 7-methoxy-2,3,3-trimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one



7-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one (3.16 g) is dissolved in THF (50 mL) and NaH (7.88 g) is added batchwise. After 5 min methyl iodide (7.18 mL) is added. After 18 h at 0°C the reaction mixture is combined with H_20/AcCN as well as Isolute and purified by RP HPLC.

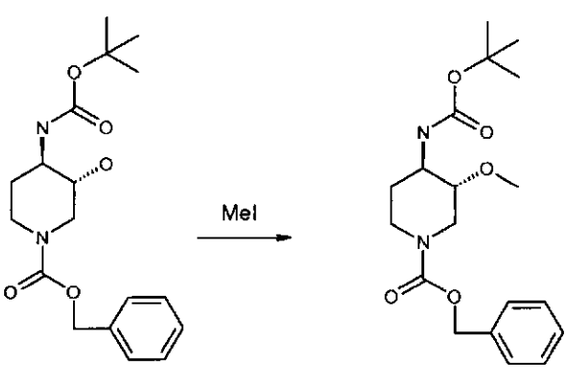
f) 7-hydroxy-2,3,3-trimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one



7-methoxy-2,3,3-trimethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one (0.18 g) is dissolved in CH_2Cl_2 (4.5 mL) and cooled to -78°C. After the addition of BBr_3 (1 molar in CH_2Cl_2, 2.92 mL) the reaction mixture is allowed to warm up to -10°C within 3 h. For working up it is diluted with CH_2Cl_2 and extracted with NaCl solution (H_2O, 10 %). The organic phase is dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo. The residue is used in the next reaction step without any further purification.

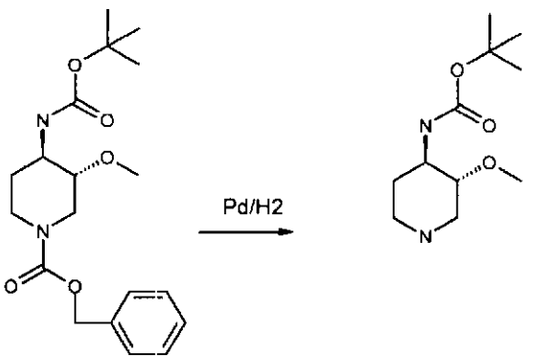
(3R,4R)-3-methoxy-1-methyl-piperidin-4-ylamine

a) benzyl (3R,4R)-4-*tert*-butoxycarbonylamino-3-methoxy-piperidine-1-carboxylate



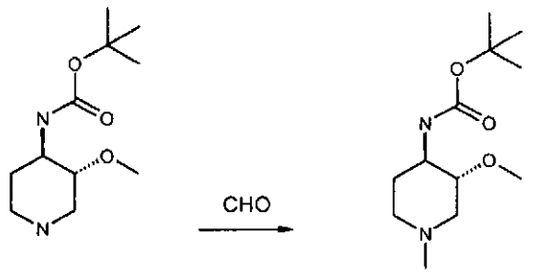
benzyl (3S,4S)-4-*tert*-butoxycarbonylamino-3-hydroxy-piperidine-1-carboxylate (5.00 g) is dissolved in THF (6 mL) and combined with 30 mL aqueous, semiconcentrated NaOH solution, benzyltriethylammonium chloride as well as dimethylsulphate (2.26 mL). After 22 h H_2O (200 mL) is added and the mixture is extracted with EtOAc (150 mL). The organic phase is dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo. Purification is carried out using a silica gel column (cHex/EtOAc 65/35).

b) tert-butyl ((3R,4R)-3-methoxy-piperidin-4-yl)-carbamate



Benzyl (3R,4R)-4-*tert*-butoxycarbonylamino-3-methoxy-piperidine-1-carboxylate (2.88 g) is dissolved in ethanol and combined with a spatula tip of Pd/C and hydrogenated under H_2 pressure (4 bar). After 18 h the catalyst is filtered off and the solvent is eliminated in vacuo. The residue is used in the next reaction step without any further purification.

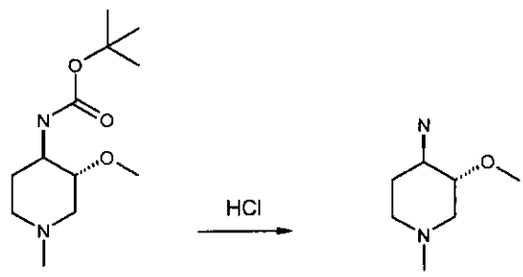
c) tert-butyl ((3R,4R)-3-methoxy-1-methyl-piperidin-4-yl)-carbamate



Tert-butyl ((3R,4R)-3-methoxy-piperidin-4-yl)-carbamate (2.88 g) is dissolved with formaldehyde (1.79 mL, 37 % solution in H_2O) and acetic acid (100 µL) in DMF. Then $Na(OAc)_3BH$ (12.59 g) is added. After 20 h the reaction mixture is combined with

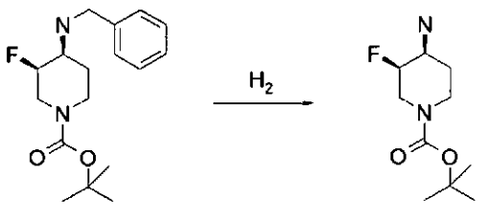
aqueous $NaHCO_3$ solution (saturated with NaCl) and extracted 5 times with EtOAc. The combined organic phase is dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo. The residue is used in the next reaction step without any further purification.

d) (3R,4R)-3-methoxy-1-methyl-piperidin-4-ylamine



Tert-butyl ((3R,4R)-3-methoxy-1-methyl-piperidin-4-yl)-carbamate (3.01 g) is combined with HCl (4 molar in dioxane, 25 mL). After 1 h the reaction mixture is freed from the solvent in vacuo and used in the next step without any further purification.

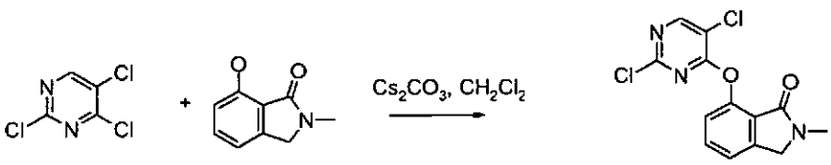
tert-butyl (3R,4S)-4-amino-3-fluoro-piperidine-1-carboxylate



Tert-butyl (3R,4S)-4-benzylamino-3-fluoro-piperidine-1-carboxylate (2.13 g) is suspended in THF and mixed with a spatula tip of $Pd(OH)_2$ and hydrogenated under H_2 pressure (7 bar). For working up the catalyst is filtered off and the solvent is eliminated in vacuo and the residue is used in the next step without any further purification.

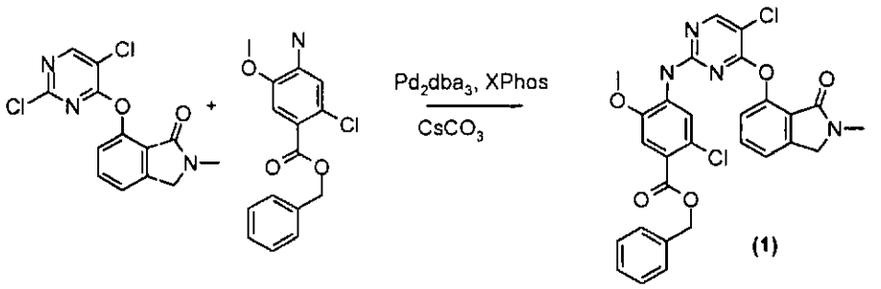
Example 1: Benzyl 2-chloro-4-[5-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yloxy)-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-benzoate

a) 7-(2,5-dichloro-pyrimidin-4-yloxy)-2-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one



2,4,5-trichloropyrimidine (0.20 g) and 7-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one are dissolved in DCM (10 mL), cooled to 0°C and combined with caesium carbonate (0.75 g). The cooling bath is removed and the mixture is stirred for 16 h. For working up the mixture is combined with 10 % NaCl solution (100 mL) and extracted three times with 75 mL ethyl acetate. The combined organic phases are dried on magnesium sulphate, filtered off from the desiccant and the solvent is eliminated in vacuo.

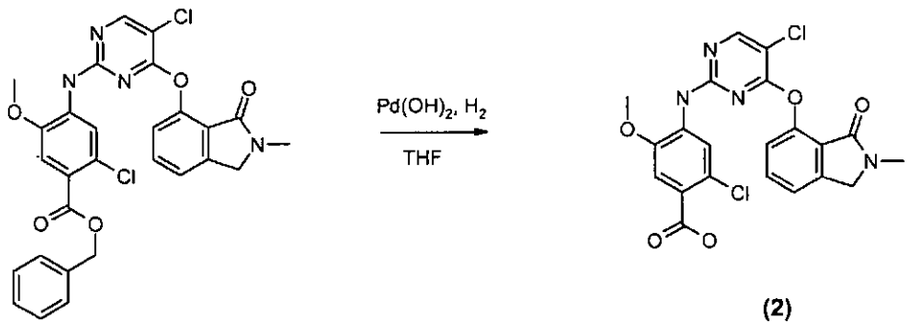
b) benzyl 2-chloro-4-[5-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yloxy)-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-benzoate



7-(2,5-dichloro-pyrimidin-4-yloxy)-2-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one (0.10 g), benzyl 4-amino-2-chloro-5-methoxy-benzoate (0.28 g), Pd_2dba_3 (18 mg), X-Phos (37 mg) and Cs_2CO_3 are weighed into a microwave vial and argon flushing is carried out. Then toluene (1 mL) and NMP (50 µL) are added, argon flushing is carried out again and the mixture is stirred for 5 min at 150°C in the microwave. For working up the mixture is diluted with ACN (20 mL) and combined with Isolute (Separtis GmbH). The solvent is eliminated in vacuo and then purified by preparative HPLC. (IC_{50} = 53 nmol)

Example 2: 2-chloro-4-[5-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yloxy)-pyrimidin-2-ylamino]-5--methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide

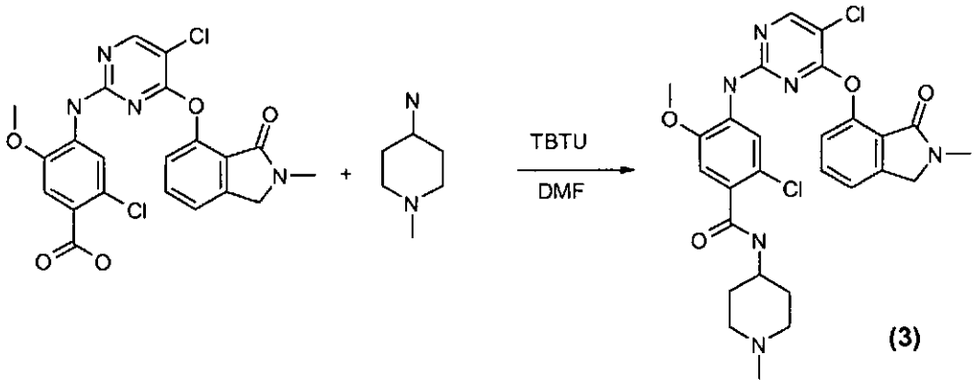
a) 2-chloro-4-[5-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yloxy)-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-benzoic acid



(2)

Benzyl 2-chloro-4-[5-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yloxy)-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-benzoate (75 mg) is dissolved in THF (150 mL), $Pd(OH)_2$ (0.01 g) is added and the mixture is stirred for 2h under H_2 gas. For working up the mixture is diluted with ACN (20 mL) and Isolute is added. The solvent is filtered off from the catalyst and the solvent is eliminated in vacuo.

b) 2-chloro-4-[5-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yloxy)-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide

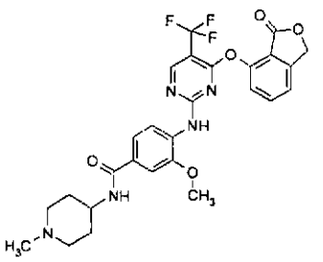
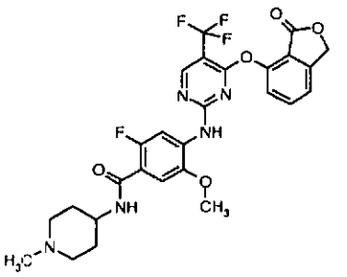
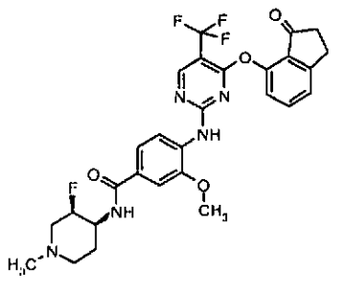
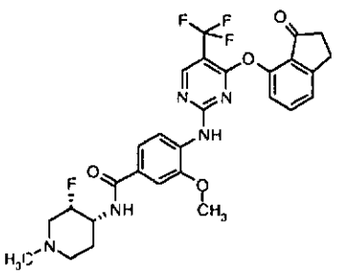


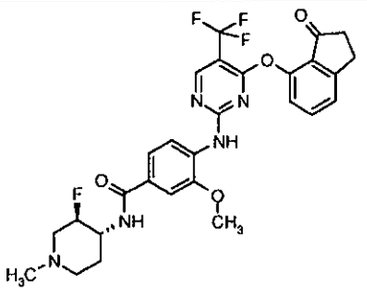
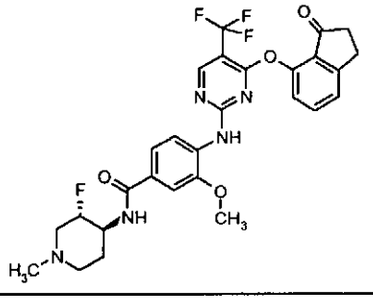
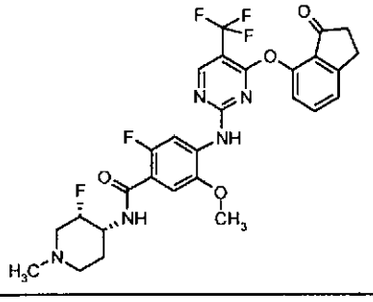
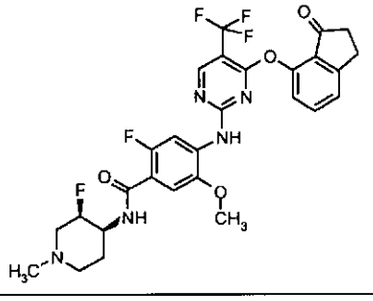
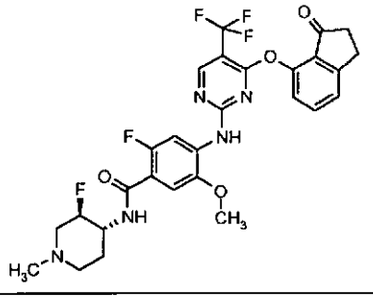
(3)

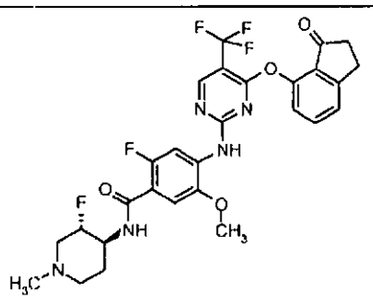
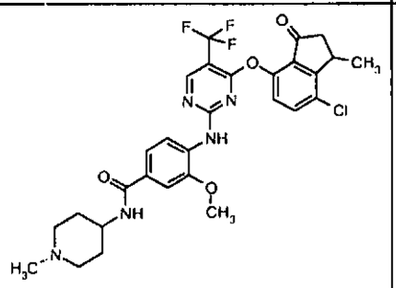
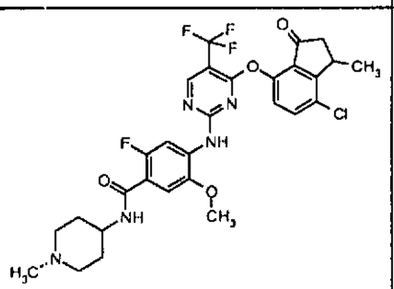
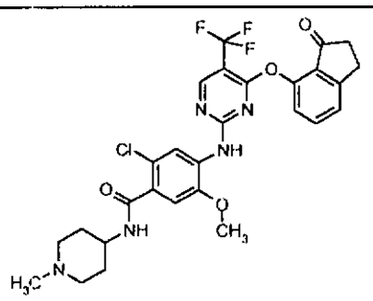
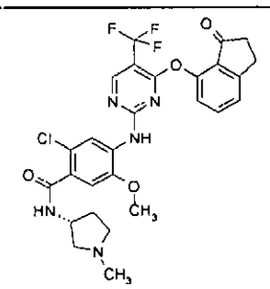
2-chloro-4-[5-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yloxy)-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-benzoic acid (65 mg), TBTU (60 mg) and DIPEA (0.1 mL) are suspended in DMF (0.50 mL) and stirred for 5 min. 1-methylpiperidin-4-amine (18 mg) is added and the reaction mixture is stirred for a further 20 min. The reaction mixture is purified by HPLC without working up. (IC_{50} = 1 nmol).

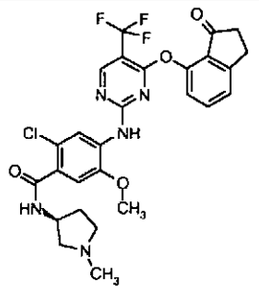
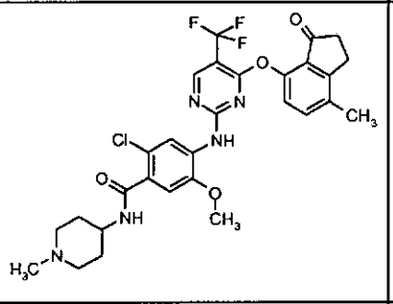
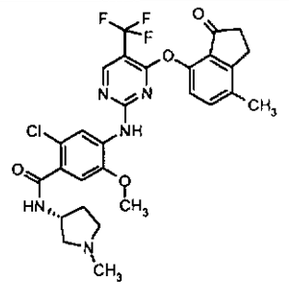
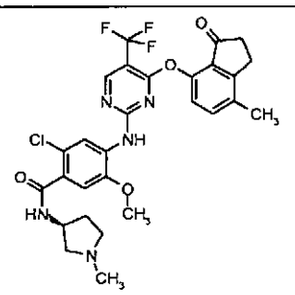
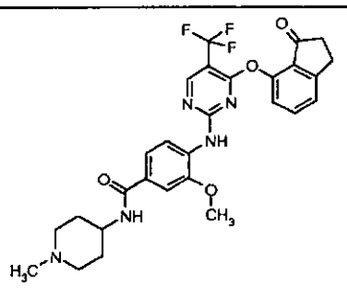
The following compounds **3** to **215** are synthesised analogously, with the corresponding 2-chloropyrimidines as educts:

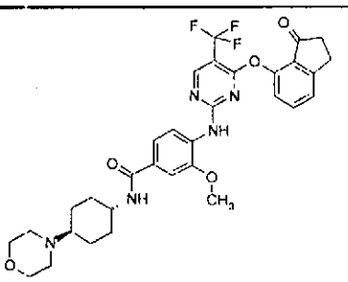
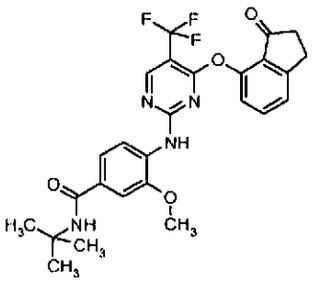
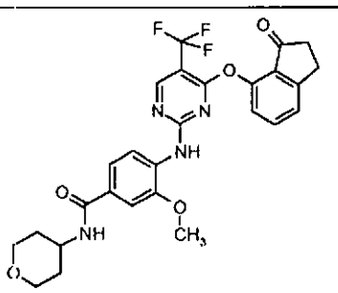
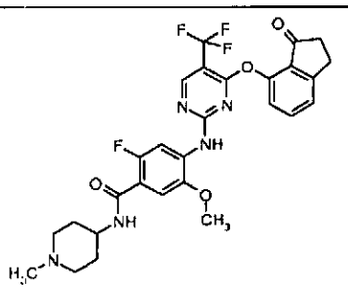
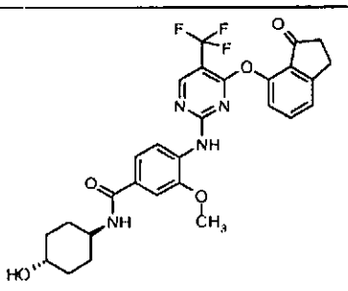
Table 1: Examples 3 - 215

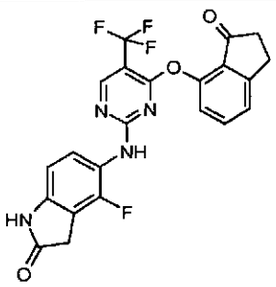
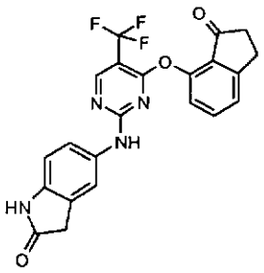
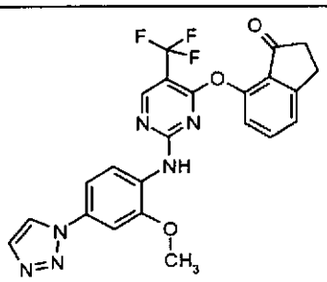
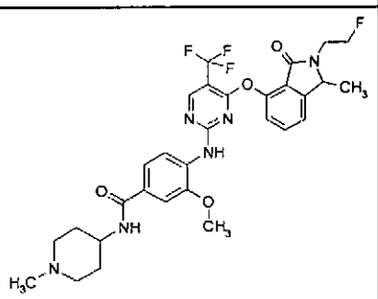
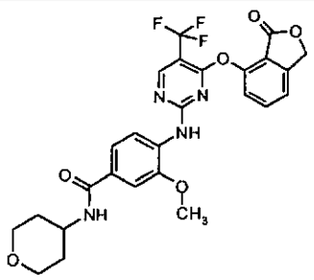
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
3		1.90	558	3
4		1.96	576	4
5		1.94	574	2
6		1.94	574	3

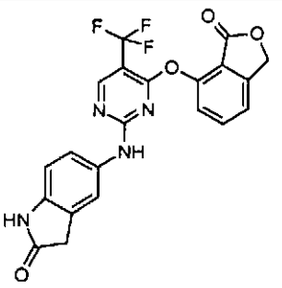
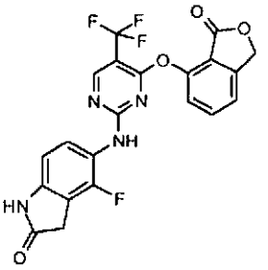
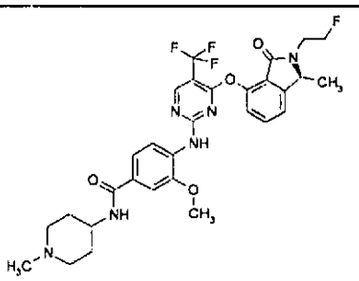
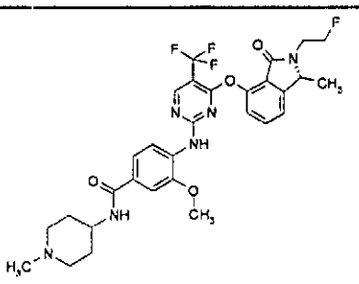
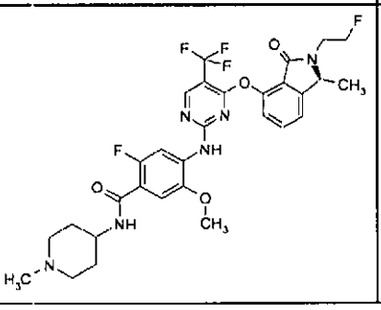
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
7		1.97	574	5
8		1.96	574	3
9		2.03	592	4
10		2.03	592	5
11		2.04	592	7

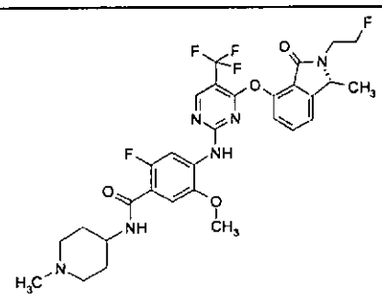
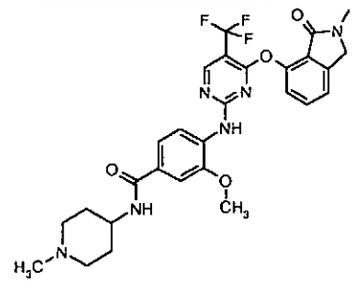
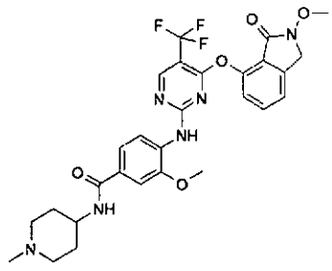
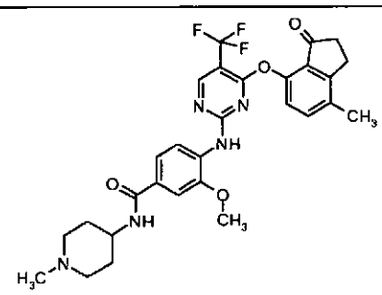
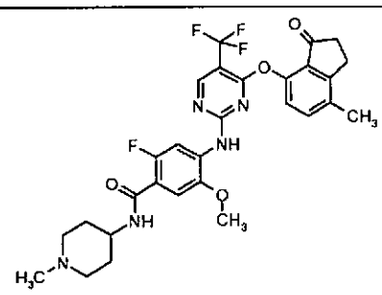
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
12		2.04	592	9
13		2.12	604	10
14		2.20	622	16
15		1.99	590	3
16		2.08	576	4

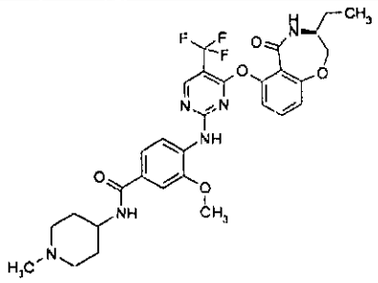
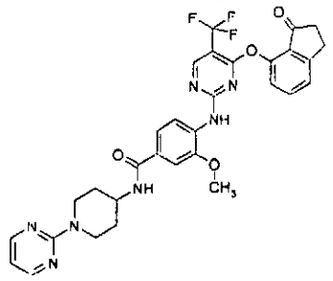
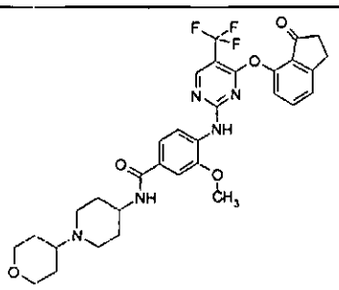
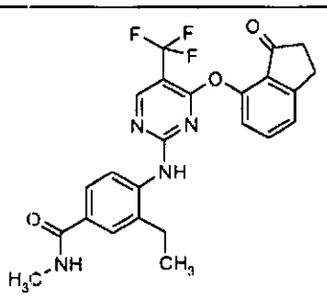
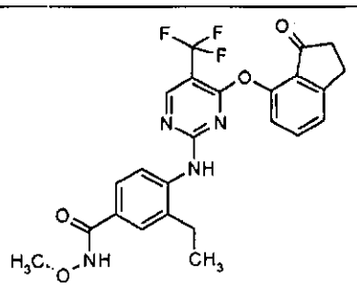
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
17		2.02	576	5
18		2.04	604	5
19		2.07	590	6
20		2.05	590	15
21		1.79	556	2

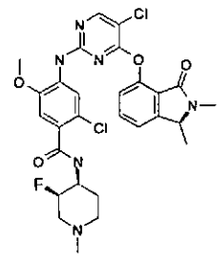
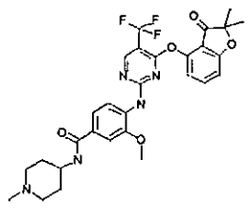
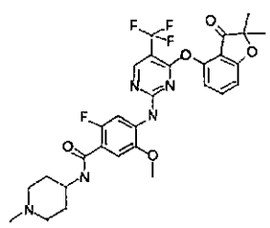
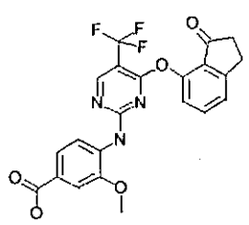
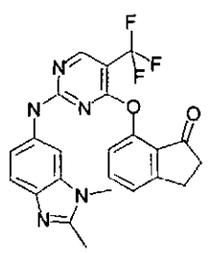
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
22		2.02	626	5
23		2.19	515	10
24		1.96	543	7
25		2.04	574	4
26		1.90	555	5

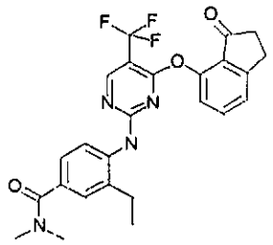
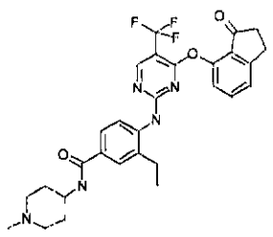
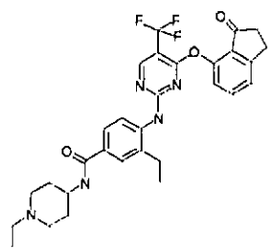
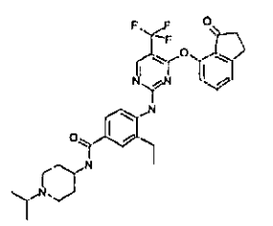
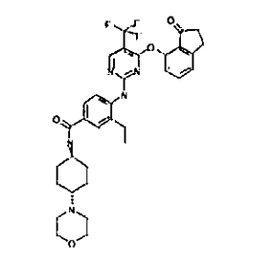
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
27		1.75	459	9
28		1.73	441	11
29		2.00	483	12
30		1.88	617	3
31		1.85	545	3

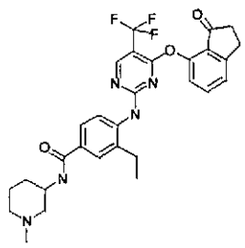
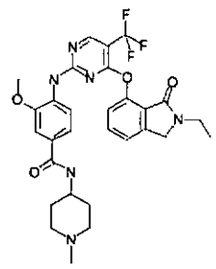
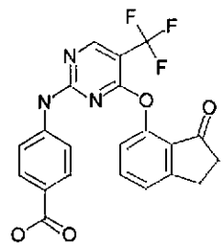
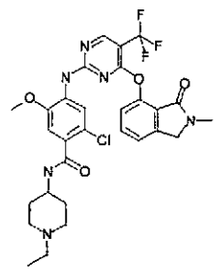
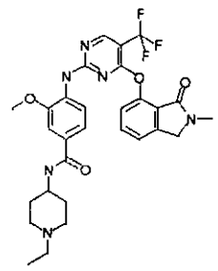
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
32		1.67	443	4
33		1.63	461	10
34		1.96	617	2
35		1.95	617	2
36		2.02	635	4

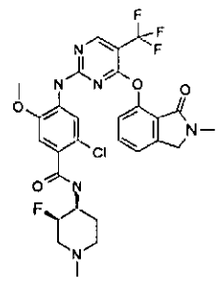
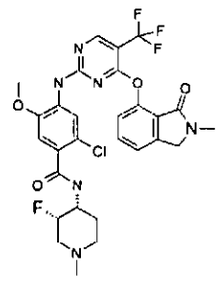
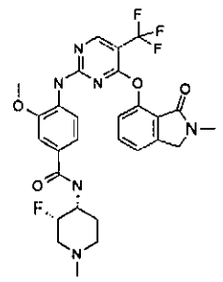
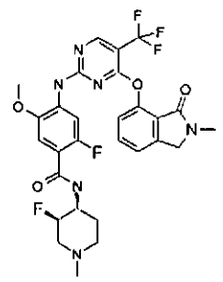
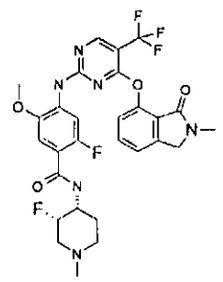
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
37		2.06	635	4
38		1.89	571	1
39		1.83	587	2
40		2.09	570	2
41		2.17	588	3

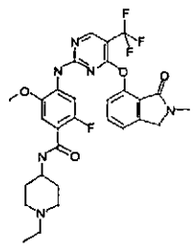
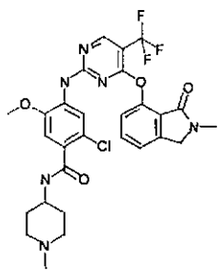
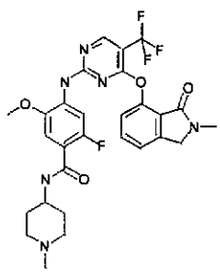
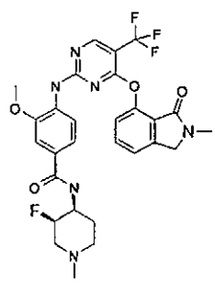
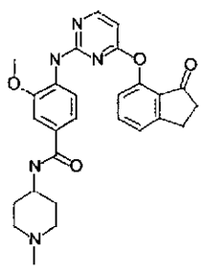
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
42		1.91	615	309
43		2.06	620	12
44		1.94	626	4
45		1.83	471	9
46		1.65	487	11

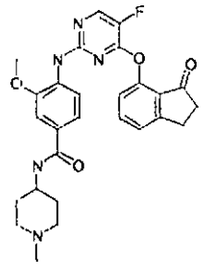
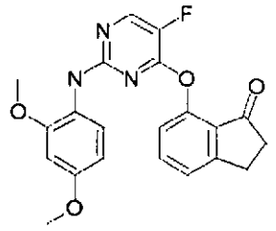
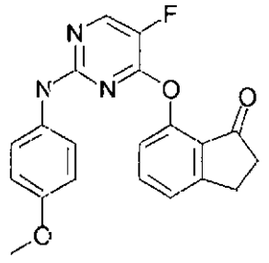
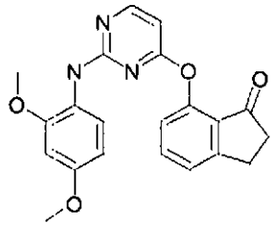
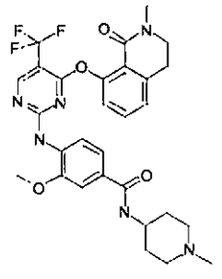
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
47		1.79	603	1
48		2.05	586	5
49		2.11	604	7
50		1.18	460	5
51		1.73	454	11

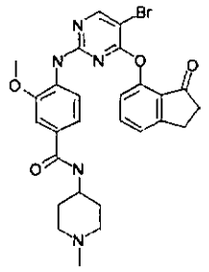
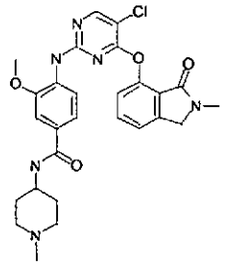
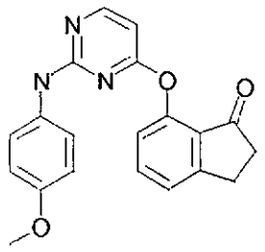
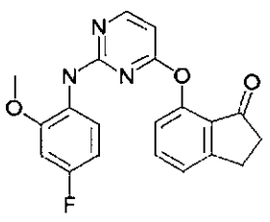
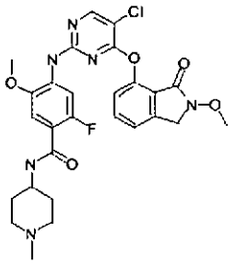
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
52		1.90	485	51
53		1.90	554	9
54		1.98	568	10
55		2.08	582	8
56		1.93	624	17

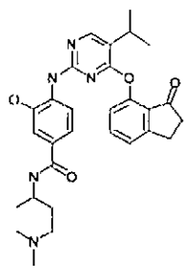
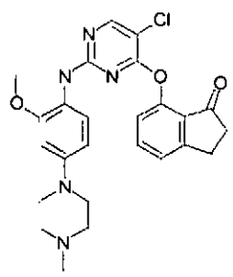
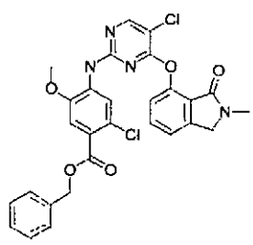
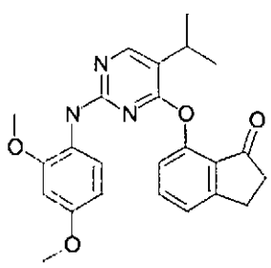
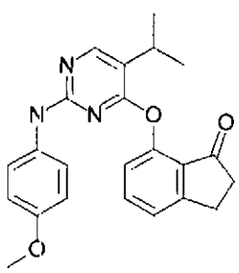
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
57		1.96	554	9
58		1.79	585	5
59		1.10	430	26
60		1.90	619	2
61		1.86	623	2

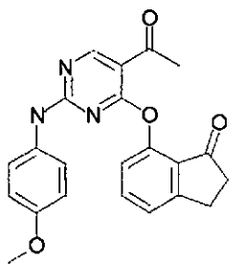
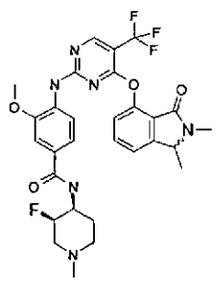
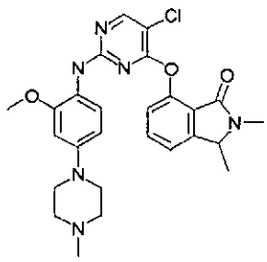
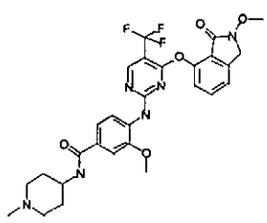
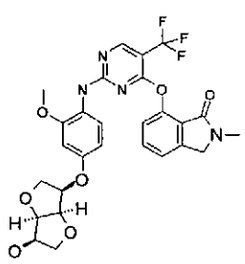
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
62		1.81	623	2
63		1.81	623	4
64		1.75	589	1
65		1.84	607	1
66		1.84	607	2

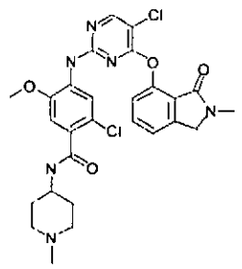
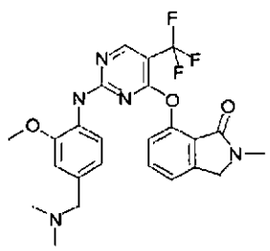
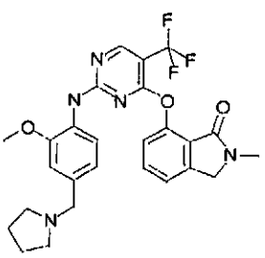
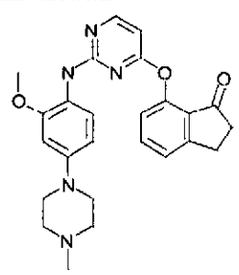
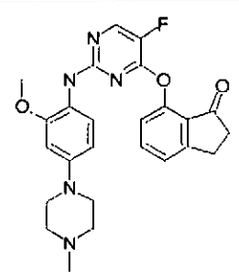
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
67		1.67	385	2
68		1.84	605	1
69		1.87	589	1
70		1.76	589	1
71		0.26	488	75

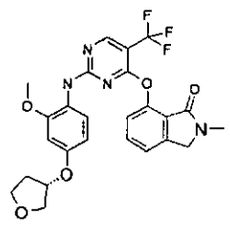
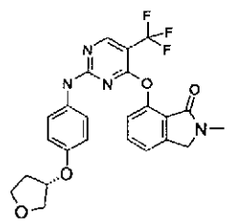
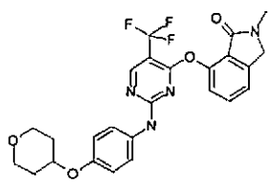
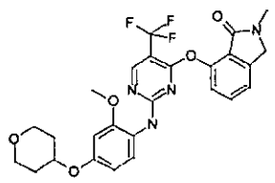
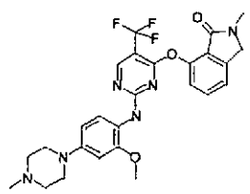
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
72		1.73	506	26
73		1.99	396	60
74		1.81	366	196
75		1.79	378	400
76		1.82	585	2

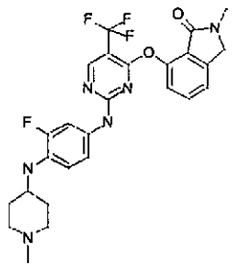
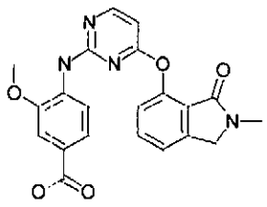
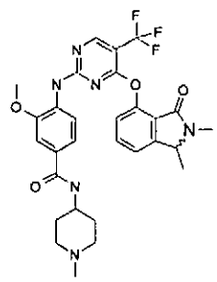
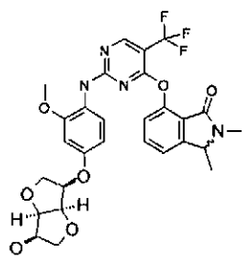
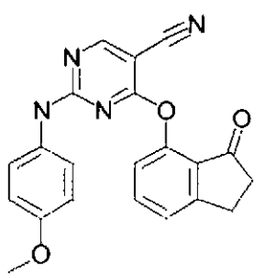
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
77		1.84	566	2
78		1.73	537	1
79		1.71	348	400
80		1.88	366	400
81		1.77	571	1

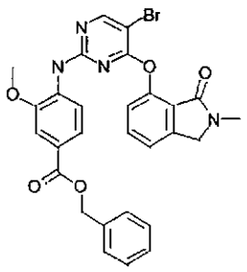
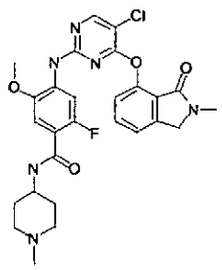
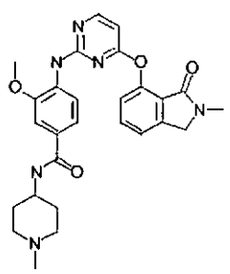
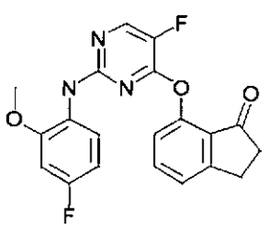
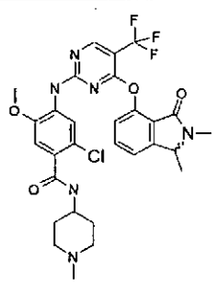
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
82		1.97	530	3
83		1.89	480	2
84		2.28	565	53
85		2.15	420	29
86		2.06	390	34

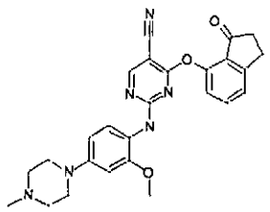
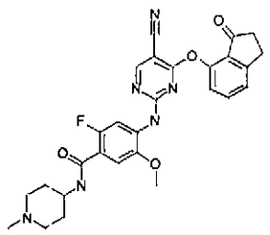
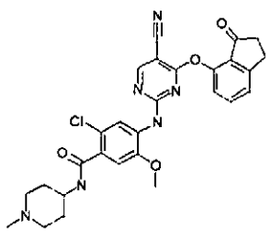
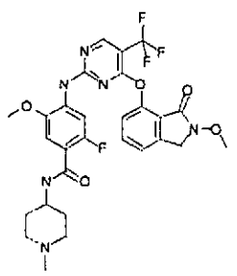
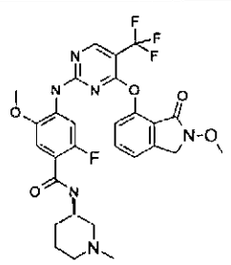
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
87		1.75	390	227
88		1.73	569	1
89		1.89	509	1
90		1.84	587	2
91		1.65	545	3

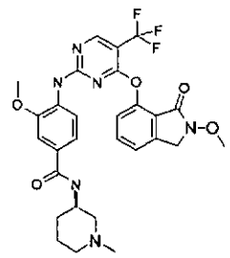
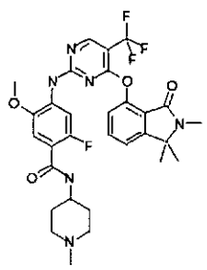
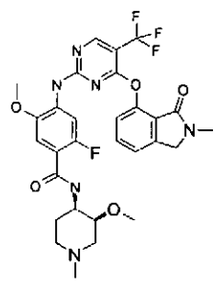
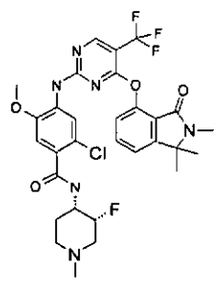
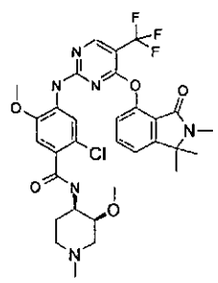
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
92		1.82	571	1
93		2.05	443	1
94		2.12	514	1
95		1.73	446	400
96		1.80	464	29

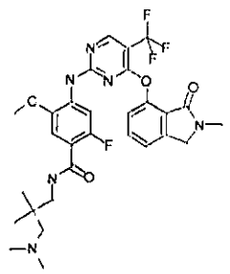
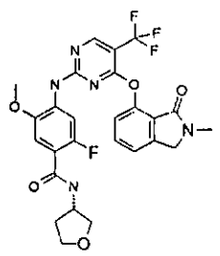
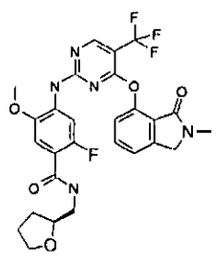
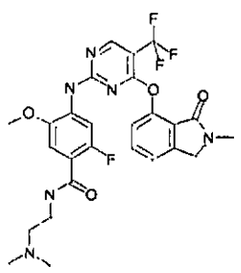
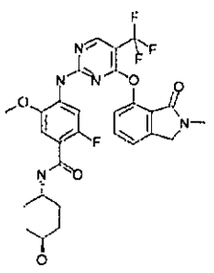
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
97		2.01	517	4
98		1.85	487	14
99		1.87	501	36
100		1.94	531	11
101		1.87	529	1

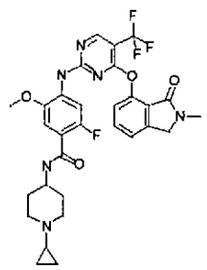
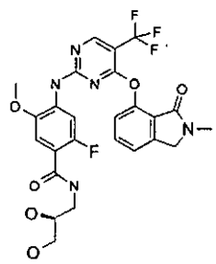
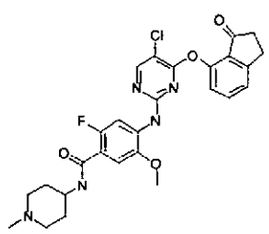
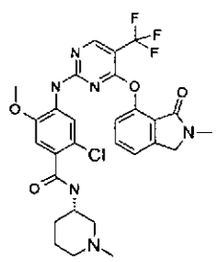
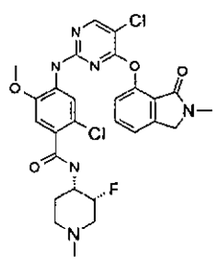
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
102		1.88	531	2
103		1.00	407	400
104		1.87	585	1
105		1.76	589	1
106		1.75	373	35

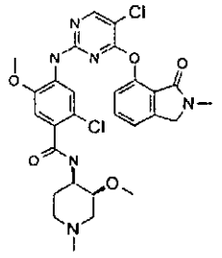
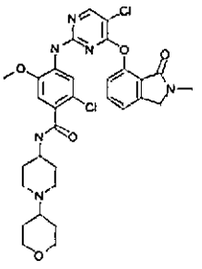
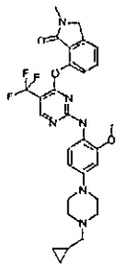
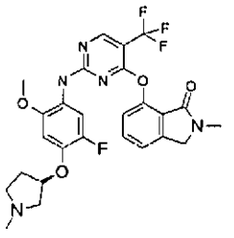
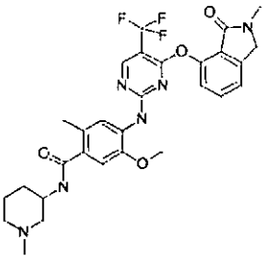
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
107		2.23	575	400
108		1.78	555	2
109		1.51	503	16
110		1.97	384	72
111		1.84	589	1

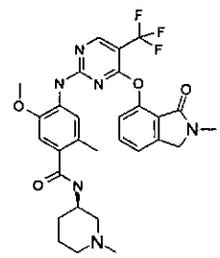
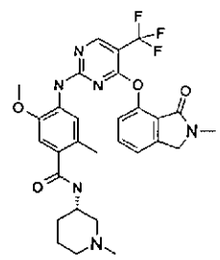
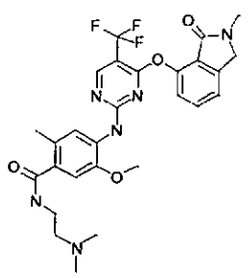
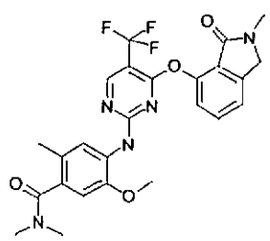
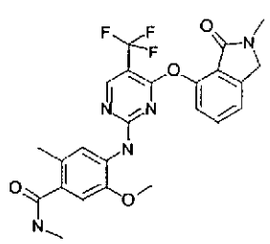
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
112		1.75	471	1
113		1.85	531	2
114		1.80	547	1
115		1.97	605	1
116		1.97	605	1

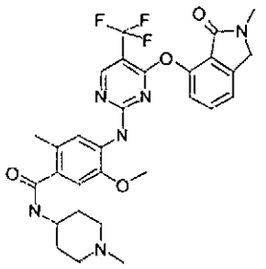
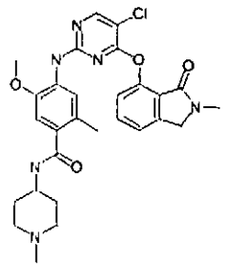
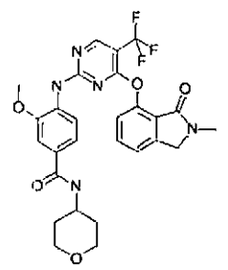
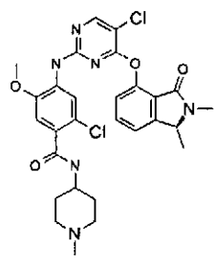
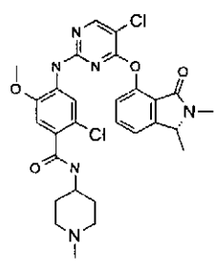
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
117		1.87	587	1
118		2.03	617	1
119		1.86	619	1
120		1.83	617	1
121		1.86	629	1

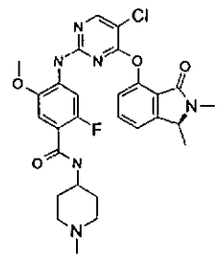
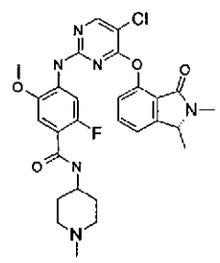
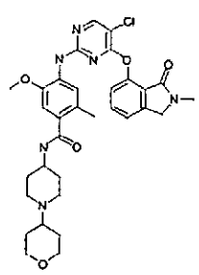
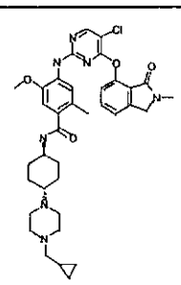
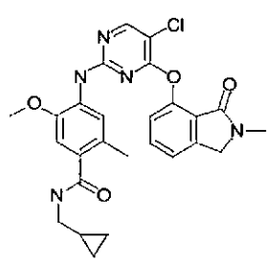
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
122		2.19	605	2
123		1.80	562	3
124		1.90	576	6
125		1.84	563	1
126		1.78	590	2

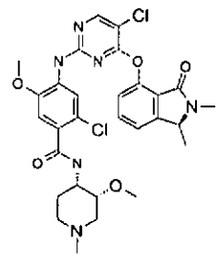
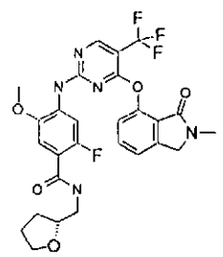
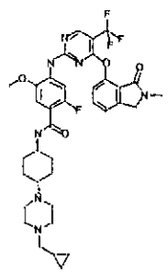
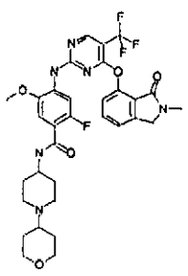
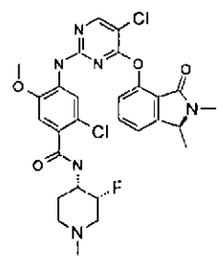
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
127		2.00	615	2
128		1.61	566	1
129		1.99	540	2
130		1.88	571	1
131		1.73	589	1

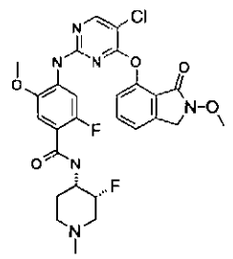
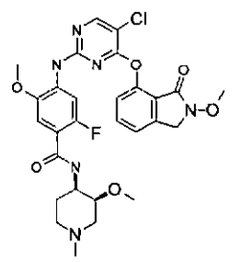
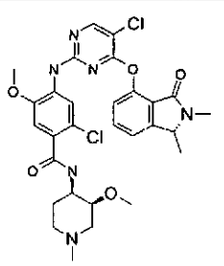
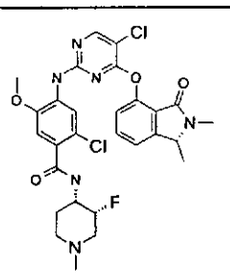
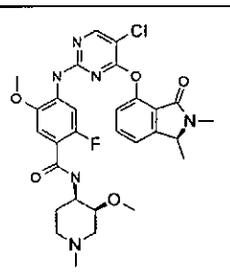
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
132		1.74	601	1
133		1.73	641	1
134		2.04	569	2
135		1.98	548	28
136		1.86	585	1

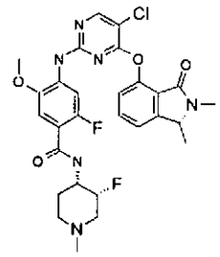
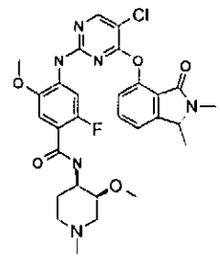
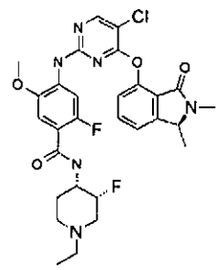
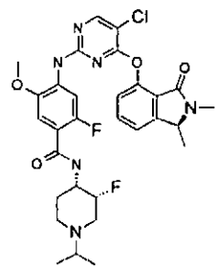
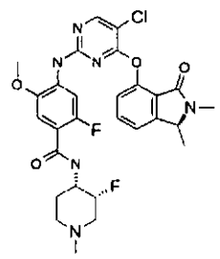
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
137		1.86	585	1
138		1.86	585	1
139		1.79	559	1
140		1.80	516	3
141		1.72	502	1

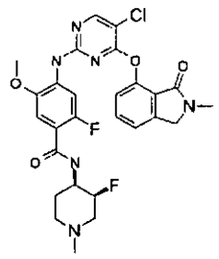
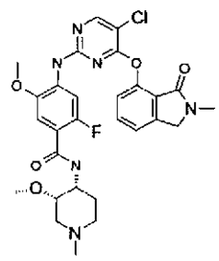
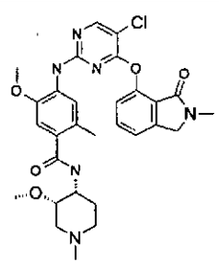
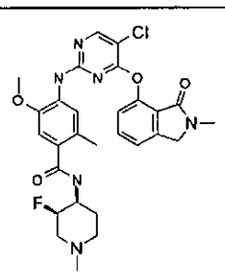
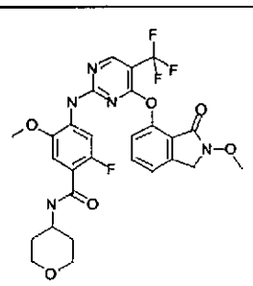
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
142		1.77	585	1
143		1.68	551	1
144		1.79	558	3
145		1.78	585	1
146		1.79	585	1

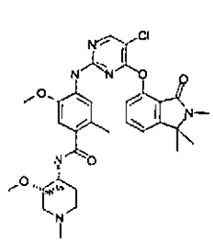
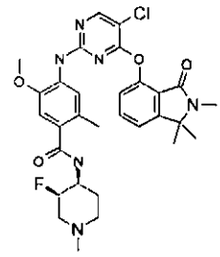
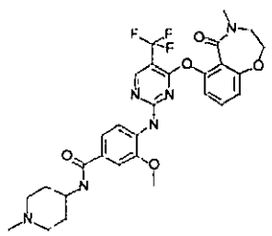
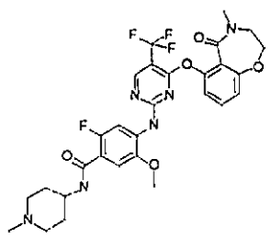
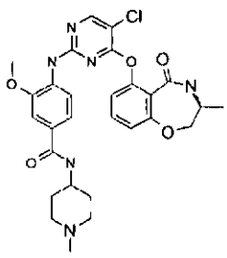
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
147		1.81	569	1
148		1.81	569	1
149		1.71	621	1
150		1.89	674	2
151		1.82	508	2

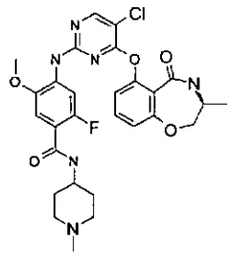
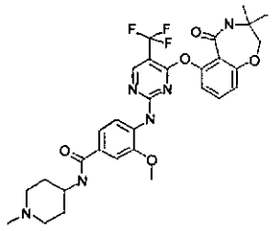
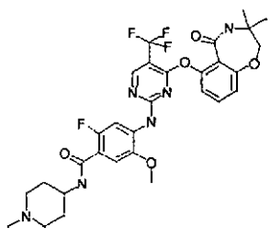
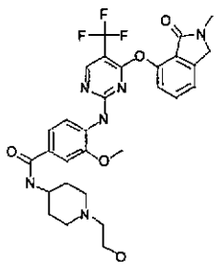
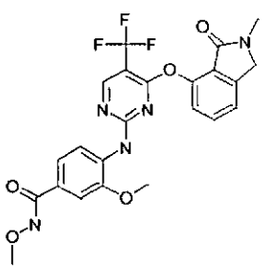
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
152		1.82	615	1
153		1.90	576	5
154		2.02	712	3
155		1.85	659	2
156		1.79	603	1

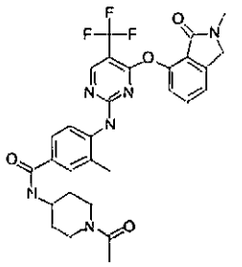
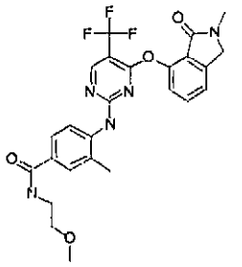
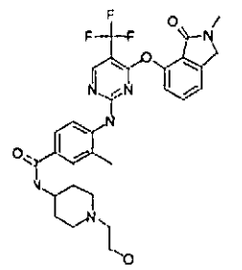
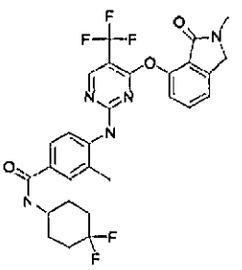
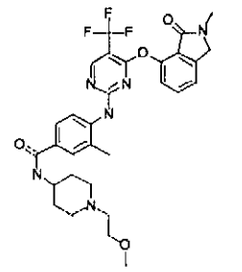
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
157		1.75	589	1
158		1.78	601	1
159		1.82	615	1
160		1.79	603	1
161		1.84	599	1

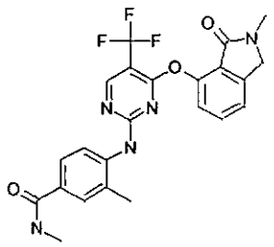
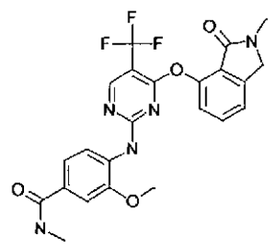
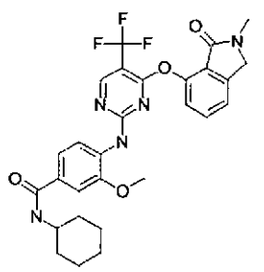
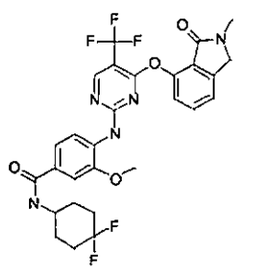
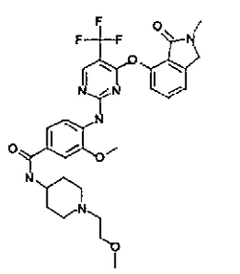
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
162		1.82	587	1
163		1.84	599	1
164		1.91	601	1
165		2.07	615	2
166		1.81	587	1

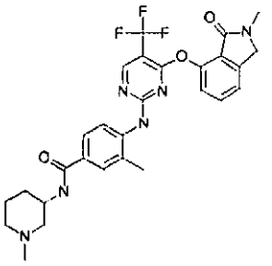
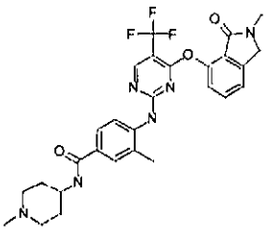
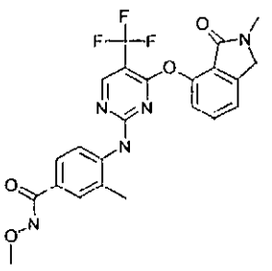
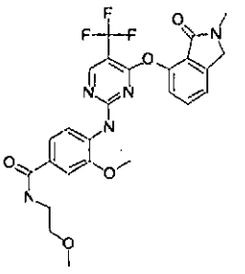
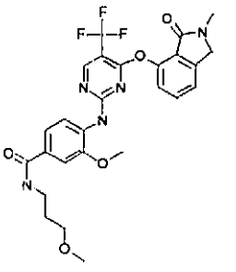
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
167		1.74	573	2
168		1.77	585	1
169		1.70	581	1
170		1.67	569	1
171		1.81	592	4

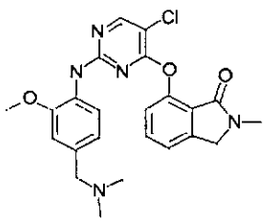
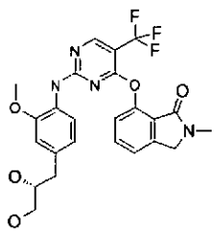
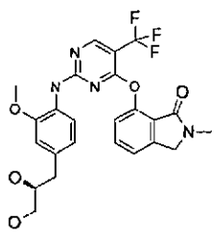
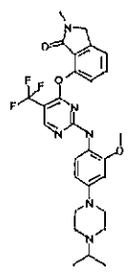
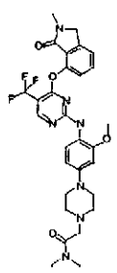
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
172		1.77	609	1
173		1.74	597	1
174		1.76	601	9
175		1.87	619	10
176		1.74	601	102

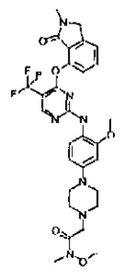
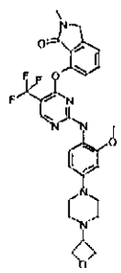
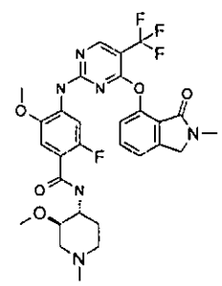
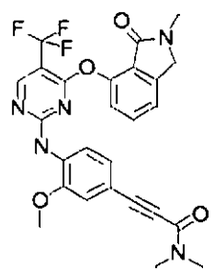
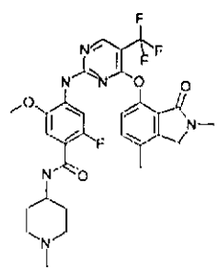
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
177		1.82	619	92
178		2.08	615	400
179		2.16	633	400
180		1.64	601	1
181		1.40	504	1

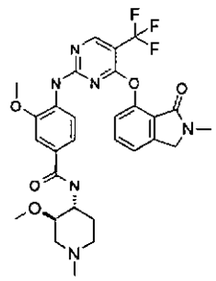
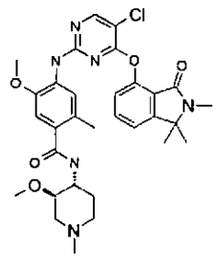
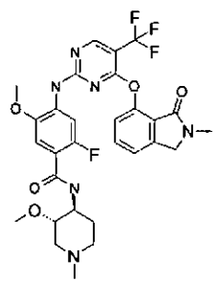
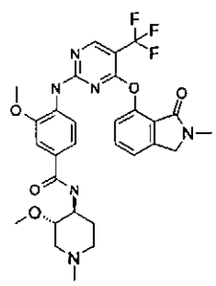
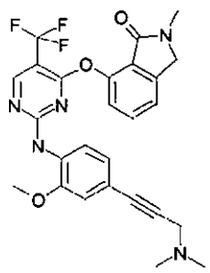
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
182		1.67	583	3
183		1.68	516	2
184		1.62	585	1
185		1.94	576	6
186		1.75	599	1

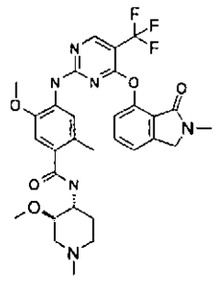
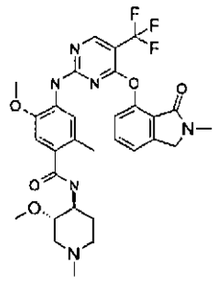
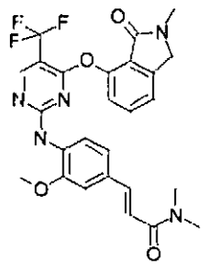
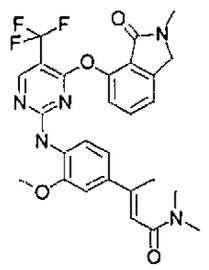
No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
187		1.64	472	2
188		1.03	475	2
189		2.04	556	11
190		1.96	592	8
191		1.77	615	1

No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
192		1.80	555	1
193		1.72	555	1
194		585	1.82	3
195		1.70	532	1
196		1.75	546	3

No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
197		1,81	454	2
198		1.54	491	1
199		1.55	491	1
200		2.02	357	1
201		1.77	600	1

No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
202		1.82	616	2
203		1.76	571	2
204		1.95	619	2
205		1.91	526	4
206		1.88	603	2

No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
207		1.70	601	1
208		1.75	609	1
209		1.76	619	1
210		1.68	601	1
211		1.98	512	1

No.	Structure	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
212		1.72	615	1
213		1.74	615	1
214		1.82	528	4
215		1.86	542	3

The following Examples describe the biological activity of the compounds according to the invention without restricting the invention to these Examples.

PTK2 enzyme test

This test uses active PTK2 enzyme (Invitrogen Code PV3832) and poly-Glu-Tyr (4:1, Sigma P-0275) as the kinase substrate. The kinase activity is detected by means of the phosphorylation of the substrate in a DELFIA™ assay. The phosphorylated substrate is detected with the europium-labelled phosphotyrosine antibody PY20 (Perkin Elmer, No.: AD0038).

In order to determine concentration-activity curves with PTK2-inhibitors the compounds are serially diluted in 10 % DMSO/H_2O and 10 µL of each dilution are dispensed per well in a 96-well microtitre plate (clear U-shaped base plate, Greiner No. 650101) (the inhibitors are tested in duplicates) and mixed with 10 µL/well of PTK2 kinase (0.01 µg/well). PTK2 kinase is diluted accordingly beforehand with kinase dilution buffer (20 mM TRIS/HCl pH 7.5, 0.1 mM EDTA, 0.1 mM EGTA, 0.286 mM sodium orthovanadate, 10 % glycerol with the addition of freshly prepared BSA (fraction V 1 mg/mL) and DTT (1 mM)). The test compound and the PTK2 kinase are pre-incubated for 1 h at RT and shaken at 500 rpm. Then 20 µL ATP Mix (30 mM TRIS/HCl pH 7.5, 0.02 % Brij, 0.2 mM sodium orthovanadate, 10 mM magnesium acetate, 0.1 mM EGTA, 1 x Phosphatase Inhibitor Cocktail 1 (Sigma, No.: P2850), 50 µM ATP (Sigma, No.: A3377; 15 mM stock solution)) are added. The reaction is started by the addition of 10 µL/well of poly (Glu,Tyr) substrate (25 µg/well poly (Glu, Tyr), 0.05 µg/well biotinylated poly (Glu,Tyr) dissolved in 250 mM TRIS/HCl pH 7.5, 9 mM DTT) – the final concentration of DMSO is 2 %. After 1 h kinase reaction (the plates are shaken at 500 rpm), the reaction is stopped by the addition of 12 µL/well of 100 mM EDTA, pH 8. And shaken for a further 5 min at RT (500 U/min).

55 µL of the reaction mixture are transferred into a streptavidin plate (Strepta Well High Bind (transparent, 96-well) made by Roche, No.: 11989685001) and incubated for 1 h at RT (shaking at 500 rpm). Then the microtitre plate is washed three times with 200 µL/well D-PBS (Invitrogen, No.:14190). 100 µL of 1:2000 diluted DELFIA Eu-N1 Anti-Phosphotyrosine PY20 antibody (Perkin Elmer, No.: AD0038, 1:2000 diluted in DELFIA

test buffer (Perkin Elmer, No.: 1244-111)) is then added and it is incubated for 1 h at RT (shaking at 500 rpm). Then the plate is washed three times with 200 µL/well DELFIA washing buffer (Perkin Elmer, No.: 1244-114), 200 µL/well strengthening solution (Perkin Elmer, No.: 1244-105) is added and the whole is incubated for 10 min at RT (shaking at 300 rpm).

The time-delayed europium fluorescence is then measured in a microtitre plate reader (Victor, Perkin Elmer). The positive control consists of wells that contain solvent (2 % DMSO in test buffer) and display uninhibited kinase activity. Wells that contain test buffer instead of enzyme act as a control for the background kinase activity.

The IC_{50} values are determined from concentration-activity analyses by iterative calculation using a sigmoidal curve analysis algorithm (FIFTY, based on GraphPAD Prism Version 3.03) with a variable Hill coefficient.

Soft-Agar Assay

This cellular test is used to determine the influence of PTK2-inhibitors on the growth of PC-3 prostate carcinoma cells in soft agar ('anchorage-independent growth'). After an incubation time of two weeks the cell vitality is demonstrated by Alamar Blue (resazurin) staining.

PC-3 cells (ATCC CRL-1435) are grown in cell culture flasks (175 cm^2) with F12 Kaighn's Medium (Gibco, No.: 21127) which has been supplemented with 10 % foetal calf serum (Invitrogen, No.: 16000-044). The cultures are incubated in the incubator at 37°C and 5 % CO_2 and are run twice a week. The test I carried out in microtitre plates (Greiner, No.: 655 185) and consists of a lower layer made up of 90 µL of medium with 1.2 % agarose (Invitrogen, 4 % agarose gel 1x liquid 40 mL, No.: 18300-012), followed by a cell layer in 60 µL medium and 0.3 % agarose and finally a top layer comprising 30 µL medium which contains the test compounds (without the addition of agarose). To prepare the lower layer, 4 % agarose are decocted with 10x D-PBS (Gibco, No.: 14200) and H_2O and thus prediluted on 3 % agarose in 1 x D-PBS. The latter is adjusted with culture medium (F12 Kaighn's /10 % FCS) and FCS to a final dilution of 1.2 % agarose in F12 Kaighn's Medium with 10 % FCS. Each well of a microtitre plate is supplied with 90 µL of the suspension for the lower layer and cooled to RT for 1 h. For the cell layer, PC-3

cells are detached using trypsin (Gibco, 0.05 %; No.: 25300), counted and seeded in 60 µL F12 Kaighn's (10 % FCS) with the addition of 0.3 % agarose (37°C). After cooling to RT for 1 h the test compounds (30 µL from serial dilutions) are added for quadruple measurements. The concentration of the test compounds usually covers a test range of between 10 µM and 0.3 nM. The compounds (stock solution: 10 mM in 100 % DMSO) are prediluted in F12 Kaighn's Medium + 6 % DMSO, to obtain a final concentration of 1 % DMSO. The cells are incubated at 37°C and 5 % CO_2 in a steam-saturated atmosphere for 14 days. The metabolic activity of living cells is then demonstrated with the dye Alamar Blue (AbD Serotec, No.: BUF012B). To do this, 18 µL/well of an Alamar Blue suspension are added and the whole is incubated for approx. 8 h in the incubator at 37°C. The positive control consists of empty wells that are filled with a mixture of 18 µL of Alamar Blue reduced by autoclaving and 180 µL of F12 Kaighn's Medium (10 % FCS). The fluorescence intensity is determined by means of a fluorescence spectrometer (SpectraMAX GeminiXS, Molecular Devices). The excitation wavelength is 530 nm, the emission wavelength is 590 nm.

The EC_{50} values are determined from concentrations-activity analyses by iterative calculation using a sigmoidal curve analysis algorithm (FIFTY, based on GraphPAD Prism Version 3.03) with a variable Hill coefficient.

Phospho-PTK2 (pY397) Assay

This cellular test is used to determine the influence of PTK2-inhibitors on the state of the PTK2-phosphorylation at tyrosine 397 (pY397).

PC-3 cells (prostate carcinoma, ATCC CRL-1435) are grown in cell culture flasks (175 cm^2) with F12 Kaighn's Medium (Gibco, No.: 21127) with the addition of 10 % foetal calf serum (Invitrogen, No.: 16000-044). The cultures are incubated in the incubator at 37°C and 5 % CO_2 and run twice a week.

For the test, 2 x 10^4 cells pro well/90µL medium are plated out in 96-well microtitre plates (Costar, No.: 3598) and incubated overnight in the incubator at 37°C and 5 % CO_2. The test compounds (10 µL from serial dilution) are added the next day. The concentration of the test compounds usually covers a range of 50 µM and 0.8 nM. The test compounds (stock solution: 10 mM in 100 % DMSO) are diluted in medium/medium 10 % DMSO

such that the final concentration is 1 % DMSO. The cells are then incubated in the incubator at 37°C and 5 % CO_2 for 2 h. Then the culture supernatant is removed and the cells are fixed with 150 µL 4 % formaldehyde in D-PBS for 20 min at RT. The cell lawn is washed five times with 200 µL 0.1 % Triton X-100 in D-PBS for 5 min in each case and then incubated for 90 min with blocking buffer (5 % skimmed milk powder (Maresi Fixmilch) in TBST (25 mM Tris/HCl, pH 8.0, 150 mM NaCl, 0.05 % Tween 20). The blocking buffer is replaced by 50 µL of the first antibody anti-phospho PTK2 [pY397] rabbit monoclonal (Invitrogen/Biosource, No.: 44-625G), which is diluted 1:200 in blocking buffer. For control purposes, alternatively a PTK2 [total] antibody (clone 4.47 mouse monoclonal, Upstate, No.: 05-537), diluted 1:400 in blocking buffer is used. This incubation is carried out at 4°C overnight. Then the cell lawn is washed five times with 100 µL of 0.1 % Tween in D-PBS for 5 min in each case and 50 µL/well of second antibody are added. In order to detect bound phospho-PTK2 [pY397] antibody a goat-anti-rabbit antibody is used which is coupled with horseradish peroxidase (Dako, No.: P0448; 1:500 dilution in blocking buffer). In order to detect bound PTK2 [total]-antibodies a rabbit-anti-mouse antibody is used, which is also coupled with horseradish peroxidase (Dako, No.: PO161; 1:1000 dilution in blocking buffer). This incubation is carried out for 1 h at RT with gentle shaking. The cell lawn is then again washed five times with 100 µL of 0.1 % Tween in D-PBS for 5 min in each case. Peroxidase staining is carried out by adding 100 µL staining solution (1:1 mixture of TMB peroxidase substrate (KPL, No.: 50-76-02) and peroxidase solution B (H_2O_2) (KPL, No.: 50-65-02). The development of the stain takes place for 10 - 30 min in the dark. The reaction is stopped by the addition of 100 µL/well of a 1 M phosphoric acid solution. The absorption is determined photometrically at 450 nm with an absorption measuring device (VICTOR^3 PerkinElmer). The inhibition of the anti-phospho PTK2 [pY397] immune staining is used to determine EC_{50} values. The staining with anti-PTK2 [total]-antibodies is for control purposes and should remain constant under the influence of inhibitor. The EC_{50} values are determined from concentration-activity analyses by iterative calculation with the aid of a sigmoidal curve analysis algorithm (FIFTY, based on GraphPAD Prism Version 3.03) with a variable Hill coefficient.

The substances of the present invention are PTK2-kinase inhibitors. In view of their biological properties the new compounds of general formula (1) or (1a), the isomers thereof and the physiologically acceptable salts thereof are suitable for the treatment of diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation.

Such diseases include for example: viral infections (e.g. HIV and Kaposi's sarcoma); inflammatory and autoimmune diseases (e.g. colitis, arthritis, Alzheimer's disease, glomerulonephritis and wound healing); bacterial, fungal and/or parasitic infections; leukaemias, lymphomas and solid tumours (e.g. carcinomas and sarcomas), skin diseases (e.g. psoriasis); diseases based on hyperplasia which are characterised by an increase in the number of cells (e.g. fibroblasts, hepatocytes, bones and bone marrow cells, cartilage or smooth muscle cells or epithelial cells (e.g. endometrial hyperplasia)); bone diseases and cardiovascular diseases (e.g. restenosis and hypertrophy).

For example, the following cancers may be treated with compounds according to the invention, without being restricted thereto:
brain tumours such as for example acoustic neurinoma, astrocytomas such as fibrillary, protoplasmic, gemistocytary, anaplastic, pilocytic astrocytomas, glioblastoma, gliosarcoma, pleomorphic xanthoastrocytoma, subependymal large-cell giant cell astrocytoma and desmoplastic infantile astrocytoma; brain lymphomas, brain metastases, hypophyseal tumour such as prolactinoma, hypophyseal incidentaloma, HGH (human growth hormone) producing adenoma and corticotrophic adenoma, craniopharyngiomas, medulloblastoma, meningeoma and oligodendroglioma; nerve tumours such as for example tumours of the vegetative nervous system such as neuroblastoma, ganglioneuroma, paraganglioma (pheochromocytoma, chromaffinoma) and glomus-caroticum tumour, tumours on the peripheral nervous system such as amputation neuroma, neurofibroma, neurinoma (neurilemmoma, Schwannoma) and malignant Schwannoma, as well as tumours of the central nervous system such as brain and bone marrow tumours; intestinal cancer such as for example carcinoma of the rectum, colon, anus and duodenum; eyelid tumours (basalioma or adenocarcinoma of the eyelid apparatus); retinoblastoma; carcinoma of the pancreas; carcinoma of the bladder; lung tumours (bronchial carcinoma -

small-cell lung cancer (SCLC), non-small-cell lung cancer (NSCLC) such as for example spindle-cell plate epithelial carcinomas, adenocarcinomas (acinary, paillary, bronchiolo-alveolar) and large-cell bronchial carcinoma (giant cell carcinoma, clear-cell carcinoma)); breast cancer such as ductal, lobular, mucinous or tubular carcinoma, Paget's carcinoma; non-Hodgkin's lymphomas (B-lymphatic or T-lymphatic NHL) such as for example hair cell leukaemia, Burkitt's lymphoma or mucosis fungoides; Hodgkin's disease; uterine cancer (corpus carcinoma or endometrial carcinoma); CUP syndrome (Cancer of Unknown Primary); ovarian cancer (ovarian carcinoma - mucinous or serous cystoma, endometriodal tumours, clear cell tumour, Brenner's tumour); gall bladder cancer; bile duct cancer such as for example Klatskin tumour; testicular cancer (germinal or non-germinal germ cell tumours); laryngeal cancer such as for example supra-glottal, glottal and subglottal tumours of the vocal cords; bone cancer such as for example osteochondroma, chondroma, chondroblastoma, chondromyxoid fibroma, chondrosarcoma, osteoma, osteoid osteoma, osteoblastoma, osteosarcoma, non-ossifying bone fibroma, osteofibroma, desmoplastic bone fibroma, bone fibrosarcoma, malignant fibrous histiocyoma, osteoclastoma or giant cell tumour, Ewing's sarcoma, and plasmocytoma, head and neck tumours (HNO tumours) such as for example tumours of the lips, and oral cavity (carcinoma of the lips, tongue, oral cavity), nasopharyngeal carcinoma (tumours of the nose, lymphoepithelioma), pharyngeal carcinoma, oropharyngeal carcinomas, carcinomas of the tonsils (tonsil malignoma) and (base of the) tongue, hypopharyngeal carcinoma, laryngeal carcinoma (cancer of the larynx), tumours of the paranasal sinuses and nasal cavity, tumours of the salivary glands and ears; liver cell carcinoma (hepatocellular carcinoma (HCC); leukaemias, such as for example acute leukaemias such as acute lymphatic/lymphoblastic leukaemia (ALL), acute myeloid leukaemia (AML); chronic lymphatic leukaemia (CLL), chronic myeloid leukaemia (CML); stomach cancer (papillary, tubular or mucinous adenocarcinoma, adenosquamous, squamous or undifferentiated carcinoma; malignant melanomas such as for example superficially spreading (SSM), nodular (NMM), lentigo-maligna (LMM), acral-lentiginous (ALM) or amelanotic melanoma (AMM); renal cancer such as for example kidney cell carcinoma (hypernephroma or Grawitz's tumour); oesophageal cancer; penile cancer; prostate cancer; vaginal cancer or vaginal carcinoma; thyroid carcinomas such as for example papillary, follicular, medullary or anaplastic thyroid carcinoma;

thymus carcinoma (thymoma); cancer of the urethra (carcinoma of the urethra, urothelial carcinoma) and cancer of the vulva.

The new compounds may be used for the prevention, short-term or long-term treatment of the above-mentioned diseases, optionally also in combination with radiotherapy or other "state-of-the-art" compounds, such as e.g. cytostatic or cytotoxic substances, cell proliferation inhibitors, anti-angiogenic substances, steroids or antibodies.

The compounds of general formula (1) may be used on their own or in combination with other active substances according to the invention, optionally also in combination with other pharmacologically active substances.

Chemotherapeutic agents which may be administered in combination with the compounds according to the invention include, without being restricted thereto, hormones, hormone analogues and antihormones (e.g. tamoxifen, toremifene, raloxifene, fulvestrant, megestrol acetate, flutamide, nilutamide, bicalutamide, aminoglutethimide, cyproterone acetate, finasteride, buserelin acetate, fludrocortisone, fluoxymesterone, medroxyprogesterone, octreotide), aromatase inhibitors (e.g. anastrozole, letrozole, liarozole, vorozole, exemestane, atamestane), LHRH agonists and antagonists (e.g. goserelin acetate, luprolide), inhibitors of growth factors (growth factors such as for example "platelet derived growth factor" and "hepatocyte growth factor", inhibitors are for example "growth factor" antibodies, "growth factor receptor" antibodies and tyrosinekinase inhibitors, such as for example gefitinib, lapatinib and trastuzumab); signal transduction inhibitors (e.g. imatinib and sorafenib); antimetabolites (e.g. antifolates such as methotrexate, premetrexed and raltitrexed, pyrimidine analogues such as 5-fluorouracil, capecitabin and gemcitabin, purine and adenosine analogues such as mercaptopurine, thioguanine, cladribine and pentostatin, cytarabine, fludarabine); antitumour antibiotics (e.g. anthracyclins such as doxorubicin, daunorubicin, epirubicin and idarubicin, mitomycin-C, bleomycin, dactinomycin, plicamycin, streptozocin); platinum derivatives (e.g. cisplatin, oxaliplatin, carboplatin); alkylation agents (e.g. estramustin, meclorethamine, melphalan, chlorambucil, busulphan, dacarbazin, cyclophosphamide, ifosfamide, temozolomide,

nitrosoureas such as for example carmustin and lomustin, thiotepa); antimitotic agents (e.g. Vinca alkaloids such as for example vinblastine, vindesin, vinorelbin and vincristine; and taxanes such as paclitaxel, docetaxel); topoisomerase inhibitors (e.g. epipodophyllotoxins such as for example etoposide and etopophos, teniposide, amsacrin, topotecan, irinotecan, mitoxantron) and various chemotherapeutic agents such as amifostin, anagrelid, clodronat, filgrastin, interferon alpha, leucovorin, rituximab, procarbazine, levamisole, mesna, mitotane, pamidronate and porfimer.

Suitable preparations include for example tablets, capsules, suppositories, solutions, - particularly solutions for injection (s.c., i.v., i.m.) and infusion - elixirs, emulsions or dispersible powders. The content of the pharmaceutically active compound(s) should be in the range from 0.1 to 90 wt.-%, preferably 0.5 to 50 wt.-% of the composition as a whole, i.e. In amounts which are sufficient to achieve the dosage range specified below. The doses specified may, if necessary, be given several times a day.

Suitable tablets may be obtained, for example, by mixing the active substance(s) with known excipients, for example inert diluents such as calcium carbonate, calcium phosphate or lactose, disintegrants such as corn starch or alginic acid, binders such as starch or gelatine, lubricants such as magnesium stearate or talc and/or agents for delaying release, such as carboxymethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, or polyvinyl acetate. The tablets may also comprise several layers.

Coated tablets may be prepared accordingly by coating cores produced analogously to the tablets with substances normally used for tablet coatings, for example collidone or shellac, gum arabic, talc, titanium dioxide or sugar. To achieve delayed release or prevent incompatibilities the core may also consist of a number of layers. Similarly the tablet coating may consist of a number of layers to achieve delayed release, possibly using the excipients mentioned above for the tablets.

Syrups or elixirs containing the active substances or combinations thereof according to the invention may additionally contain a sweetener such as saccharine, cyclamate, glycerol or sugar and a flavour enhancer, e.g. a flavouring such as vanillin or orange extract. They may also contain suspension adjuvants or thickeners such as sodium carboxymethyl

cellulose, wetting agents such as, for example, condensation products of fatty alcohols with ethylene oxide, or preservatives such as p-hydroxybenzoates.

Solutions for injection and infusion are prepared in the usual way, e.g. with the addition of isotonic agents, preservatives such as p-hydroxybenzoates, or stabilisers such as alkali metal salts of ethylenediamine tetraacetic acid, optionally using emulsifiers and/or dispersants, whilst if water is used as the diluent, for example, organic solvents may optionally be used as solvating agents or dissolving aids, and transferred into injection vials or ampoules or infusion bottles.

Capsules containing one or more active substances or combinations of active substances may for example be prepared by mixing the active substances with inert carriers such as lactose or sorbitol and packing them into gelatine capsules.

Suitable suppositories may be made for example by mixing with carriers provided for this purpose, such as neutral fats or polyethyleneglycol or the derivatives thereof.

Excipients which may be used include, for example, water, pharmaceutically acceptable organic solvents such as paraffins (e.g. petroleum fractions), vegetable oils (e.g. groundnut or sesame oil), mono- or polyfunctional alcohols (e.g. ethanol or glycerol), carriers such as e.g. natural mineral powders (e.g. kaolins, clays, talc, chalk), synthetic mineral powders (e.g. highly dispersed silicic acid and silicates), sugars (e.g. cane sugar, lactose and glucose) emulsifiers (e.g. lignin, spent sulphite liquors, methylcellulose, starch and polyvinylpyrrolidone) and lubricants (e.g. magnesium stearate, talc, stearic acid and sodium lauryl sulphate).

The preparations are administered by the usual methods, preferably by oral or transdermal route, most preferably by oral route. For oral administration the tablets may, of course contain, apart from the abovementioned carriers, additives such as sodium citrate, calcium carbonate and dicalcium phosphate together with various additives such as starch, preferably potato starch, gelatine and the like. Moreover, lubricants such as magnesium stearate, sodium lauryl sulphate and talc may be used at the same time for the tabletting

process. In the case of aqueous suspensions the active substances may be combined with various flavour enhancers or colourings in addition to the excipients mentioned above.

For parenteral use, solutions of the active substances with suitable liquid carriers may be used.

The dosage for intravenous use is from 1 - 1000 mg per hour, preferably between 5 and 500 mg per hour.

However, it may sometimes be necessary to depart from the amounts specified, depending on the body weight, the route of administration, the individual response to the drug, the nature of its formulation and the time or interval over which the drug is administered. Thus, in some cases it may be sufficient to use less than the minimum dose given above, whereas in other cases the upper limit may have to be exceeded. When administering large amounts it may be advisable to divide them up into a number of smaller doses spread over the day.

The formulation examples that follow illustrate the present invention without restricting its scope:

Examples of pharmaceutical formulations

A) Tablets

	per tablet
active substance according to formula **(1)**	100 mg
lactose	140 mg
corn starch	240 mg
polyvinylpyrrolidone	15 mg
magnesium stearate	5 mg
	500 mg

The finely ground active substance, lactose and some of the corn starch are mixed together. The mixture is screened, then moistened with a solution of polyvinylpyrrolidone in water, kneaded, wet-granulated and dried. The granules, the remaining corn starch and the magnesium stearate are screened and mixed together. The mixture is compressed to produce tablets of suitable shape and size.

B) Tablets

	per tablet
active substance according to formula **(1)**	80 mg
lactose	55 mg
corn starch	190 mg
microcrystalline cellulose	35 mg
polyvinylpyrrolidone	15 mg
sodium-carboxymethyl starch	23 mg
magnesium stearate	2 mg
	400 mg

The finely ground active substance, some of the corn starch, lactose, microcrystalline cellulose and polyvinylpyrrolidone are mixed together, the mixture is screened and worked with the remaining corn starch and water to form a granulate which is dried and screened. The sodiumcarboxymethyl starch and the magnesium stearate are added and mixed in and the mixture is compressed to form tablets of a suitable size.

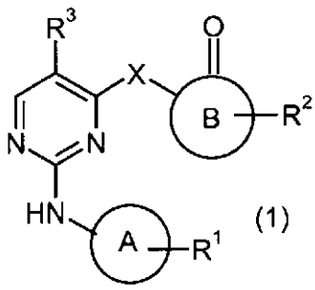
C) Ampoule solution

active substance according to formula **(1)**	50 mg
sodium chloride	50 mg
water for inj.	5 ml

The active substance is dissolved in water at its own pH or optionally at pH 5.5 to 6.5 and sodium chloride is added to make it isotonic. The solution obtained is filtered free from pyrogens and the filtrate is transferred under aseptic conditions into ampoules which are then sterilised and sealed by fusion. The ampoules contain 5 mg, 25 mg and 50 mg of active substance.

Claims

1. Compounds of general formula (1),



(1)

wherein

A denotes a group, optionally substituted by one or more identical or different R^1, selected from among C_{3-10}cycloalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, C_{6-15}aryl and 5-12 membered heteroaryl;

B denotes a 9-11 membered carbo- or heterobicyclic ring system, optionally substituted by one or more, identical or different R^2,

X denotes O, S or CH_2;

$\mathbf{R^1}$ and $\mathbf{R^2}$ each independently of one another denote hydrogen or a group selected from among R^a, R^b and R^a substituted by one or more identical or different R^c and/or R^b

$\mathbf{R^3}$ denotes a group selected from among hydrogen, halogen, $-OR^c$, $-OCF_3$, $-SR^c$, $-NR^cR^c$, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}haloalkyl and C_{1-3}haloalkyloxy;

each $\mathbf{R^a}$ is selected independently of one another from among C_{1-6}alkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-16}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each $\mathbf{R^b}$ is a suitable group and is independently selected from among =O, $-OR^c$, C_{1-3}haloalkyloxy, $-OCF_3$, =S, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$,

-C(O)R^c, –C(O)OR^c, -C(O)SR^c, –C(O)NR^cR^c, -C(O)N(R^g)NR^cR^c, –C(O)N(R^g)OR^c, -C(NR^g)NR^cR^c, -C(NOH)R^c, -C(NOH)NR^cR^c, -OC(O)R^c, –OC(O)OR^c, –OC(O)SR^c, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NR^g)NR^cR^c, –SC(O)R^c, -SC(O)OR^c, –SC(O)NR^cR^c, -SC(NR^g)NR^cR^c, -N(R^g)C(O)R^c, –N[C(O)R^c]$_2$, -N(OR^g)C(O)R^c, –N(R^g)C(NR^g)R^c, -N(R^g)N(R^g)C(O)R^c, –N[C(O)R^c]NR^cR^c, -N(R^g)C(S)R^c, –N(R^g)S(O)R^c, -N(R^g)S(O)OR^c, –N(R^g)S(O)$_2R^c$, -N[S(O)$_2R^c$]$_2$, -N(R^g)S(O)$_2$OR^c, -N(R^g)S(O)$_2$NR^cR^c, –N(R^g)[S(O)$_2$]$_2R^c$, -N(R^g)C(O)OR^c, -N(R^g)C(O)SR^c, -N(R^g)C(O)NR^cR^c, -N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c, -N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c, -N(R^g)C(S)NR^cR^c, -[N(R^g)C(O)]$_2R^c$, –N(R^g)[C(O)]$_2R^c$, -N{[C(O)]$_2R^c$}$_2$, -N(R^g)[C(O)]$_2$OR^c, –N(R^g)[C(O)]$_2$NR^cR^c, -N{[C(O)]$_2$OR^c}$_2$, -N{[C(O)]$_2$NR^cR^c}$_2$, -[N(R^g)C(O)]$_2$OR^c, –N(R^g)C(NR^g)OR^c, -N(R^g)C(NOH)R^c, -N(R^g)C(NR^g)SR^c and -N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c,

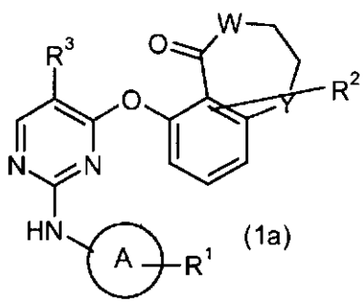
each **R^c** independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^d and/or R^e selected from among C_{1-6}alkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-11}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each **R^d** is a suitable group and is independently selected from among =O, –OR^c, C_{1-3}haloalkyloxy, -OCF_3, =S, –SR^c, =NR^c, =NOR^c, =NNR^cR^e, =NN(R^g)C(O)NR^cR^e, -NR^cR^e, –ONR$^cR^e$, –N(R^g)NR^eR^e, halogen, –CF_3, –CN, –NC, –OCN, –SCN, –NO, -NO_2, =N_2, -N_3, –S(O)R^e, –S(O)OR^e, -S(O)$_2R^e$, –S(O)$_2$OR^e, -S(O)NR^eR^e, -S(O)$_2$NR^eR^e, -OS(O)R^e, –OS(O)$_2R^e$, -OS(O)$_2$OR^e, –OS(O)NR^eR^e, -OS(O)$_2$NR^eR^e, -C(O)R^e, –C(O)OR^e, –C(O)SR^e, -C(O)NR^eR^e, –C(O)N(R^g)NR^eR^e, -C(O)N(R^g)OR^e, -C(NR^g)NR^eR^e, –C(NOH)R^e, -C(NOH)NR^eR^e, –OC(O)R^e, –OC(O)OR^e, -OC(O)SR^e, -OC(O)NR^eR^e, -OC(NR^g)NR^eR^e, –SC(O)R^e, –SC(O)OR^e, -SC(O)NR^eR^e, -SC(NR^g)NR^eR^e, -N(R^g)C(O)R^e, –N[C(O)R^e]$_2$, -N(OR^g)C(O)R^e, –N(R^g)C(NR^g)R^e, -N(R^g)N(R^g)C(O)R^e, –N[C(O)R^e]NR^eR^e, -N(R^g)C(S)R^e, -N(R^g)S(O)R^e, -N(R^g)S(O)OR^e -N(R^g)S(O)$_2R^e$, -N[S(O)$_2R^e$]$_2$, -N(R^g)S(O)$_2$OR^e, -N(R^g)S(O)$_2$NR^eR^e, -N(R^g)[S(O)$_2$]$_2R^e$, -N(R^g)C(O)OR^e, -N(R^g)C(O)SR^e, –N(R^g)C(O)NR^eR^e, -N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e, -N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e, –N(R^g)C(S)NR^eR^e, -[N(R^g)C(O)]$_2R^e$, -N(R^g)[C(O)]$_2R^e$, -N{[C(O)]$_2R^e$}$_2$, –N(R^g)[C(O)]$_2$OR^e, -N(R^g)[C(O)]$_2$NR^eR^e, -N{[C(O)]$_2$OR^e}$_2$, -N{[C(O)]$_2$NR^eR^e}$_2$, –[N(R^g)C(O)]$_2$OR^e,

$-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ and $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^c$,
each **R**^{e} independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^f and/or R^g selected from among C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{4-11}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;
each **R**^{f} is a suitable group and is independently selected from among halogen and $-CF_3$; and
each **R**^{g} independently of one another denotes hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{4-11}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkyl, 5-12 membered heteroaryl or 6-18 membered heteroarylalkyl;
optionally in the form of the tautomers, the racemates, the enantiomers, the diastereomers and the mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

2. Compounds according to claim 1, wherein X denotes oxygen.

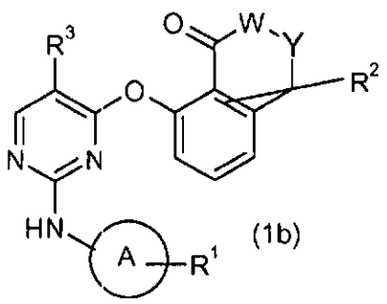
3. Compounds of general formula (1a),



(1a)

wherein
W and Y each independently of one another represent CH_2, O, N-R^e or N-OR^c, and
A, R^1, R^2 and R^3 are defined as in claim 1.

4. Compounds of general formula (1b),



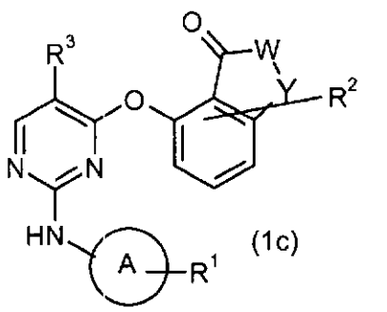
(1b)

wherein

W and Y each independently of one another represent CH_2, O, N-R^c or N-OR^c, and

A, R^1, R^2 and R^3 are defined as in claim 1.

5. Compounds of general formula (1c),



(1c)

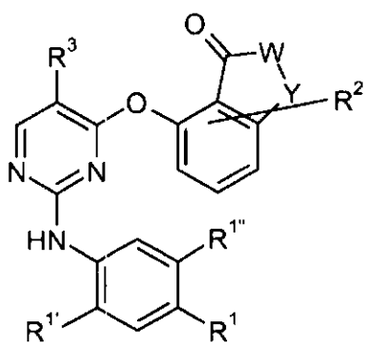
wherein

W and Y each independently of one another represent CH_2, O, N-R^c or N-OR^c, and

A, R^1, R^2 and R^3 are defined as in claim 1.

6. Compounds according to one of claims 1 to 5, wherein A is phenyl.

7. Compounds of general formula (1d),



(1d)

wherein

W and Y each independently of one another represent CH_2, O, N-R^c or N-OR^e, and

$\mathbf{R^1}$ denotes hydrogen or a group selected from among R^a, R^b and R^a substituted by one or more identical or different R^c and/or R^b

each $\mathbf{R^a}$ is selected independently of one another from among C_{1-6}alkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-16}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each $\mathbf{R^b}$ is a suitable group and is independently selected from among =O, $-OR^c$, C_{1-3}haloalkyloxy, $-OCF_3$, =S, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ and $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,

each $\mathbf{R^c}$ independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^d and/or R^e selected from among C_{1-6}alkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-11}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each $\mathbf{R^d}$ is a suitable group and is independently selected from among =O, $-OR^e$, C_{1-3}haloalkyloxy, $-OCF_3$, =S, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$,

-NR^cR^c, –ONR^cR^c, –$N(R^g)NR^cR^c$, halogen, –CF_3, –CN, –NC, –OCN, –SCN, –NO, -NO_2, =N_2, -N_3, –$S(O)R^c$, –$S(O)OR^c$, -$S(O)_2R^c$, –$S(O)_2OR^c$, -$S(O)NR^cR^c$, -$S(O)_2NR^cR^c$, -$OS(O)R^c$, –$OS(O)_2R^c$, -$OS(O)_2OR^c$, –$OS(O)NR^cR^c$, -$OS(O)_2NR^cR^c$, -$C(O)R^c$, –$C(O)OR^c$, –$C(O)SR^c$, -$C(O)NR^cR^c$, –$C(O)N(R^g)NR^cR^c$, -$C(O)N(R^g)OR^c$, -$C(NR^g)NR^cR^c$, –$C(NOH)R^c$, -$C(NOH)NR^cR^c$, –$OC(O)R^c$, –$OC(O)OR^c$, -$OC(O)SR^c$, -$OC(O)NR^cR^c$, -$OC(NR^g)NR^cR^c$, –$SC(O)R^c$, –$SC(O)OR^c$, -$SC(O)NR^cR^c$, -$SC(NR^g)NR^cR^c$, -$N(R^g)C(O)R^c$, –$N[C(O)R^c]_2$, -$N(OR^g)C(O)R^c$, –$N(R^g)C(NR^g)R^c$, -$N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, –$N[C(O)R^c]NR^cR^c$, -$N(R^g)C(S)R^c$, -$N(R^g)S(O)R^c$, -$N(R^g)S(O)OR^c$ -$N(R^g)S(O)_2R^c$, -$N[S(O)_2R^c]_2$, -$N(R^g)S(O)_2OR^c$, -$N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, -$N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, -$N(R^g)C(O)OR^c$, -$N(R^g)C(O)SR^c$, –$N(R^g)C(O)NR^cR^c$, -$N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, -$N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, –$N(R^g)C(S)NR^cR^c$, -$[N(R^g)C(O)]_2R^c$, -$N(R^g)[C(O)]_2R^c$, -$N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, –$N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, -$N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, -$N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, -$N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, –$[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, -$N(R^g)C(NR^g)OR^c$, –$N(R^g)C(NOH)R^c$, -$N(R^g)C(NR^g)SR^c$ and –$N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,

each $\mathbf{R^c}$ independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^f and/or R^g selected from among C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, C_{4-11}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

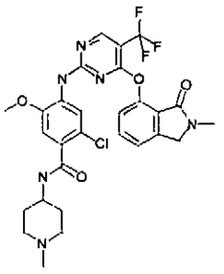
each $\mathbf{R^f}$ is a suitable group and is independently selected from among halogen and -CF_3; and

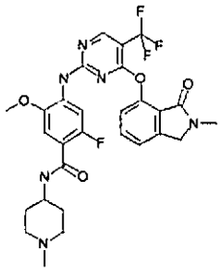
each $\mathbf{R^g}$ independently of one another denotes hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, and $\mathbf{R^{1'}}$ and $\mathbf{R^{1''}}$ each independently of one another denote a group selected from among hydrogen, halogen and –OR^c, and

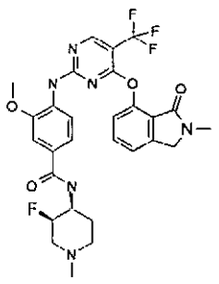
$\mathbf{R^2}$ and $\mathbf{R^3}$ are defined as in claim 1.

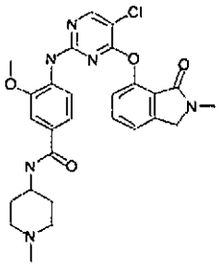
8. Compounds according to one of claims 1 to 7, wherein R^3 is Cl or CF_3.

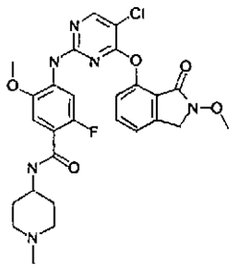
9. Compounds according to claim 1, selected from the group consisting of

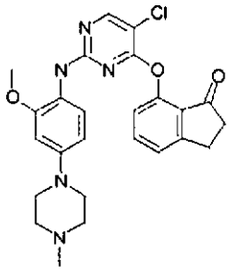


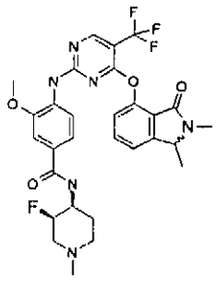


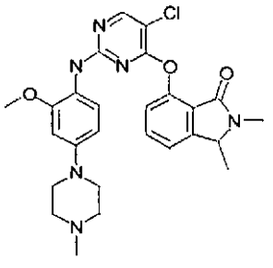


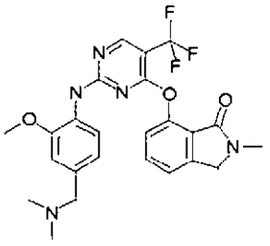


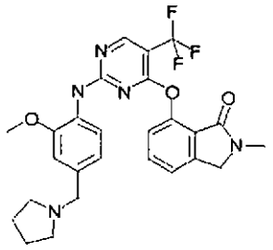


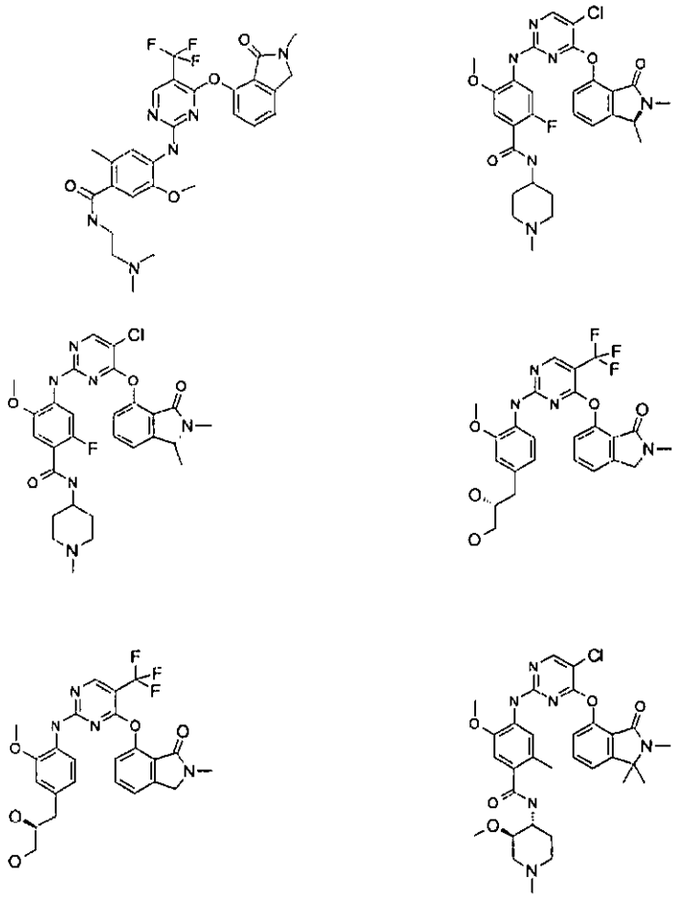












10. Compounds – or the pharmaceutically effective salts thereof - according to claim 1 to 8 for use as medicaments.

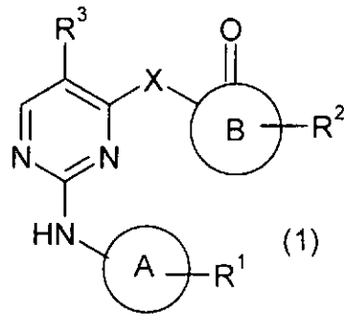
11. Compounds – or the pharmaceutically effective salts thereof - according to claims 1 to 8 for preparing a medicament with an antiproliferative and/or pro-apoptotic activity.

12. Pharmaceutical preparations, containing as active substance one or more compounds of general formulae (1), (1a), (1b), (1c) or (1d), according to one of claims 1 to 8 or the physiologically acceptable salts thereof, optionally in combination with conventional excipients and/or carriers.

13. Use of compounds of general formula (1), (1a), (1b), (1c) or (1d), according to claim 1 to 8 for preparing a pharmaceutical composition for the treatment and/or prevention of cancer, infections, inflammations and autoimmune diseases.

Nuevos compuestos de hidroxiareno

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



(1)

en la que los radicales A, B, X, R^1 a R^3 tienen los significados mencionados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, a sus isómeros, a procedimientos para la producción de estas pirimidinas, así como a su utilización como medicamento.

Antecedentes de la invención

Las células tumorales, que adquieren las propiedades para la invasión y la metástasis, requieren de señales de supervivencia específicas. Estas señales permiten evitar los mecanismos especiales de la apoptosis (anoikis), que son desencadenados, por ejemplo, por la pérdida de la adhesión celular. En este proceso, la quinasa de adhesión focal (FAK/PTK2) representa una de las moléculas señal esenciales que, por un lado, controla las interacciones de la matriz celular a través de las llamadas "adhesiones focales" y, por otro, media en la resistencia a anoikis. Una intromisión en estos mecanismos por medio de la inhibición de PTK2 puede conducir a la muerte celular apoptótica de las células tumorales, así como limitar el crecimiento invasivo y metastatizante de tumores. Más allá de ello, la quinasa de adhesión focal posee un importante significado para el crecimiento, la migración y la supervivencia de las células endoteliales asociadas al tumor. Por ello, a través de la inhibición de PTK2 también se puede lograr una acción antiangiogénica.

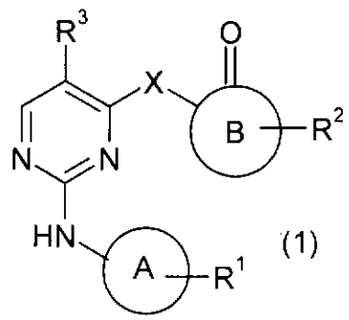
Las pirimidinas son generalmente conocidas como inhibidores de quinasas. Así, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional WO 2008038011 se describen pirimidinas como inhibidores de la aurora quinasa, en donde estas pirimidinas presentan en la posición 4 un grupo oxi-metil-piperidina y en la posiicón 5 flúor como sustituyentes.

La presente invención tiene la misión de presentar nuevas sustancias activas que puedan emplearse para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala.

Descripción detallada de la invención

Ahora se halló, sorprendentemente, que los compuestos de la fórmula general (1), en donde los radicales A, B, X y R^1 - R^3 tienen los significados mencionados en lo que sigue, actúan como inhibidores de tirosina quinasas específicas. De esta manera, los compuestos según la invención se pueden usar, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades que están relacionadas con la actividad de las tirosina quinasas específicas y que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (1)



(1)

en donde

A significa un radical, eventualmente sustituido con uno o varios R^1, iguales o diferentes, seleccionados del grupo consistente en cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-15} y heteroarilo de 5-12 miembros;

B significa un sistema de anillos carbocíclico o heterobicíclico de 9-11 miembros, eventualmente sustituido con uno o varios R^2 iguales o diferentes,

X representa O, S o CH_2;

$\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^2}$ significan, en cada caso de modo independiente entre sí, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por R^a, R^b y R^a sustituido con uno o varios R^c y/o R^b iguales o diferentes,

$\mathbf{R^3}$ significa un radical seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, $-OR^c$, $-OCF_3$, $-SR^c$, $-NR^cR^c$, $-CF_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} y haloalquiloxi C_{1-3};

cada R^a está seleccionado, independientemente uno de otro, del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-16}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

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

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

cada $\mathbf{R^c}$ es, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R^d y/o R^e iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-11}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

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

cada **R^e** es, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R^f y/o R^g iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquilalquilo C_{4-11}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

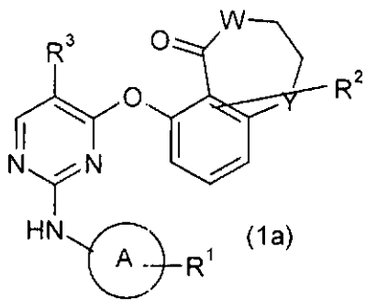
cada **R^f** es un radical adecuado y, en cada caso independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente en halógeno y $-CF_3$; y

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

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuos.

Un aspecto de la invención son los compuestos de la fórmula general (1), en donde X significa oxígeno.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1a),



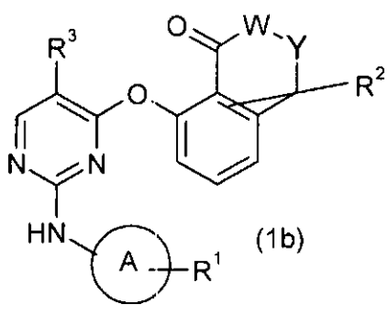
(1a)

en donde

W e Y, independientemente uno de otro, significan CH_2, O, N-R^e o N-OR^e, y

A, R^1, R^2 y R^3 están definidos como en la reivindicación 1.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1b),



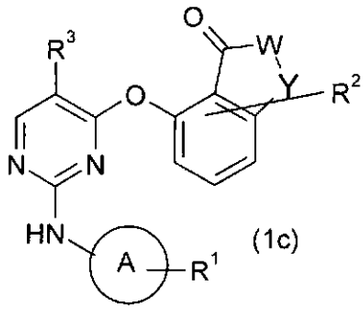
(1b)

en donde

W e Y, independientemente uno de otro, significan CH_2, O, N-R^e o N-OR^e, y

A, R^1, R^2 y R^3 están definidos como en la reivindicación 1.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1c),



(1c)

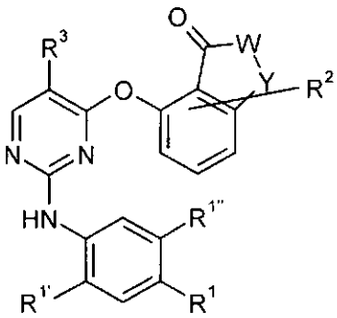
en donde

W e Y, independientemente uno de otro, significan CH_2, O, N-R^e o N-OR^e, y

A, R^1, R^2 y R^3 están definidos como en la reivindicación 1.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1), (1a), (1b) o (1c), en donde A es fenilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1d),



(1d)

en donde

W e Y, en cada caso independientemente uno de otro, significan CH_2, O, N-R^e o N-OR^e, y

R^1 significa un radical seleccionado del grupo compuesto por R^a, R^b y R^a sustituido con uno o varios R^c y/o R^b iguales o diferentes;

y cada **R^a** está seleccionado, independientemente uno de otro, del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-16}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros,

heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

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

$-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$,

$-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $[N(R^g)C(O)]_2OR^c$,

$-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ y $N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,

cada R^c es, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R^d y/o R^e iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-11}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

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

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

cada $\mathbf{R^e}$ es, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R^f y/o R^g iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquilalquilo C_{4-11}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada $\mathbf{R^f}$ es un radical adecuado y en cada caso independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente en halógeno y $-CF_3$; y

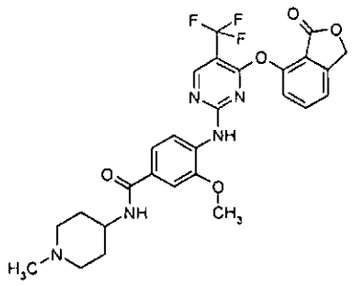
cada uno de $\mathbf{R^g}$ es, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, y

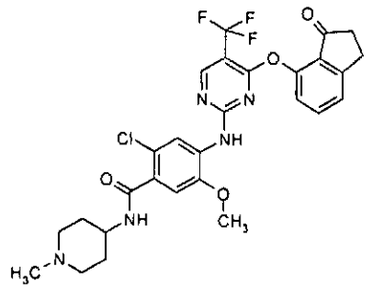
$\mathbf{R^{1'}}$ y $\mathbf{R^{1''}}$, en cada caso independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, halógeno y $-OR^c$, y

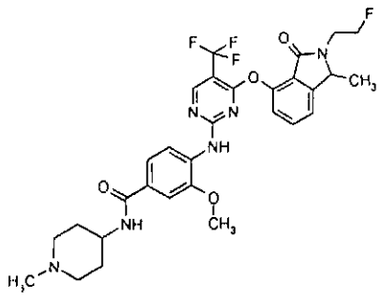
$\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ están definidos como en la reivindicación 1.

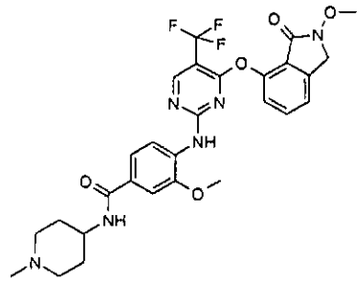
Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1), (1a), (1b), (1c) o (1d), en donde R^3 es Cl o CF_3.

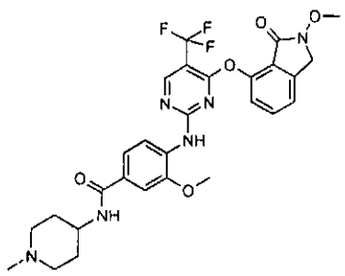
En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

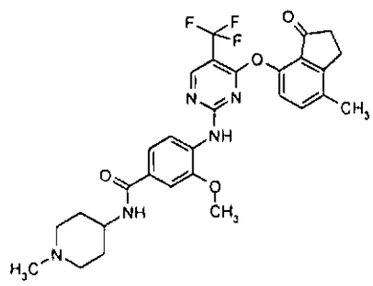


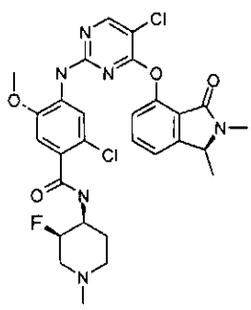


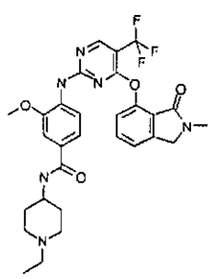


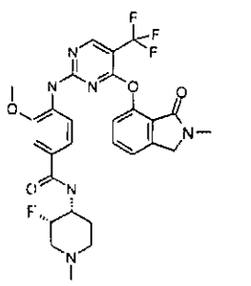


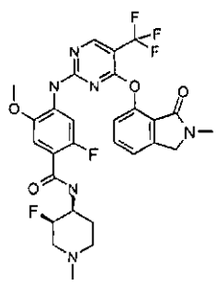




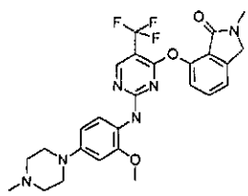


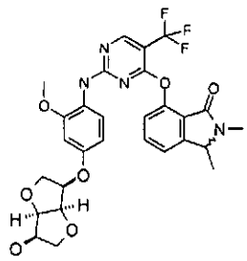


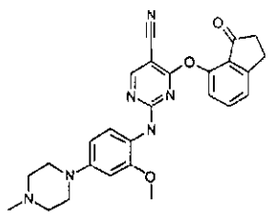


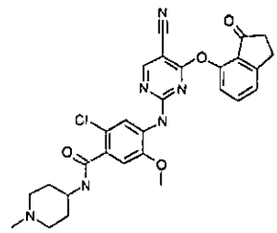


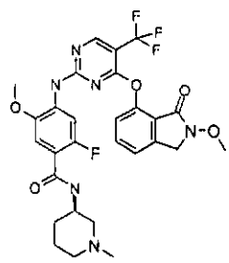
119

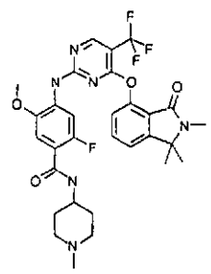


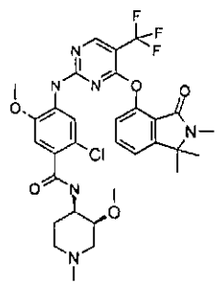


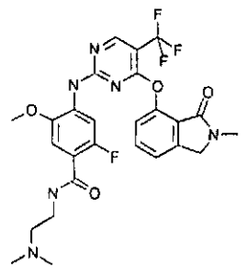


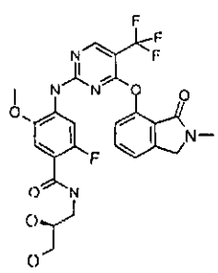


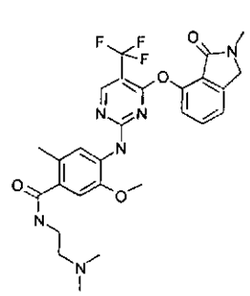
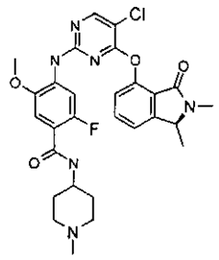
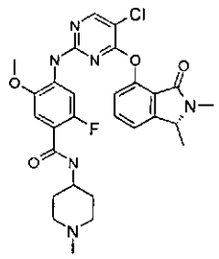
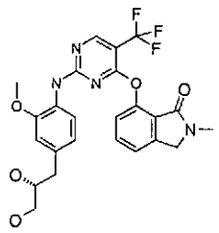
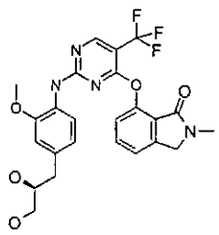
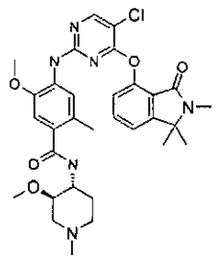










Otro aspecto de la invención son compuestos o sus sales farmacéuticamente eficaces de la fórmula general (1) para usar como medicamentos.

Otro aspecto de la invención son compuestos, o sus sales farmacéuticamente eficaces, de la fórmula general (1) para preparar un medicamento con acción antiproliferativa y/o proapoptótica.

Otro aspecto de la invención son preparaciones farmacéuticas, que contienen como principio activo uno o varios compuestos de la fórmula general (1) o sus sales de tolerancia fisiológica, eventualmente en combinación con coadyuvantes y/o vehículos usuales.

120

Otro aspecto de la invención es el uso de compuestos de la fórmula general (1) para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias o autoinmunes.

Otro aspecto de la invención son preparaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula general (1) y al menos otra sustancia activa citostática o citotóxica diferente de la fórmula (1), eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Definiciones

Tal como se utiliza en la presente memoria, rigen las siguientes definiciones, a menos que se describa otra cosa.

El alquilo está compuesto por los subgrupos de cadenas hidrocarbonadas saturadas y cadenas hidrocarbonadas insaturadas, en donde las últimas se pueden seguir subdividiendo en cadenas hidrocarbonadas con enlace doble (alquenilo) y cadenas hidrocarbonadas con enlace triple (alquinilo). El alquenilo contiene al menos un enlace doble, alquinilo al menos un enlace triple. Si una cadena hidrocarbonada porta tanto al menos un enlace doble como también al menos un enlace triple, pertenecerá entonces según la definición al subgrupo alquinilo. Todos los subgrupos previamente mencionados también se pueden clasificar en de cadena lineal (no ramificado) y ramificado. Si un alquilo está sustituido, la sustitución se puede efectuar de modo independiente, en cada caso, una o varias veces en todos los átomos de carbono que portan hidrógeno.

A modo de ejemplo se muestran en lo que sigue representantes de subgrupos individuales.

Cadenas hidrocarbonadas lineales (no ramificadas) o ramificadas saturadas:

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.

Alquenilo lineal (no ramificado) o ramificado:

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-metilidenpropilo; 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.

Alquinilo lineal (no ramificado) o ramificado:

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

Por los conceptos superiores propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc. sin ulterior denominación se entienden radicales hidrocarbonados saturados con el correspondiente número de átomos de carbono, estando comprendidas todas las formas isoméricas.

Por los conceptos superiores propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, etc., sin ulterior denominación, se entienden radicales hidrocarbonados insaturados con el correspondiente número de átomos de carbono y un enlace doble, estando comprendidas todas las formas isoméricas, incluso los isómeros (*Z*)/(*E*), siempre que sean utilizables.

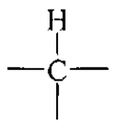
Por los conceptos superiores butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, heptadienilo, octadienilo, nonadienilo, decadienilo, etc., sin ulterior denominación, se entienden radicales hidrocarbonados insaturados con el correspondiente número de átomos de carbono y dos enlaces dobles, estando comprendidas todas las formas isoméricas, incluso los isómeros (*Z*)/(*E*), siempre que sean utilizables.

Por los compuestos superiores propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, etc. se entienden, sin ulterior denominación, los radicales

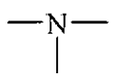
121

hidrocarbonados insaturados con el número correspondiente de átomos de carbono y un enlace triple, estando comprendidas todas las formas isómeras.

Con la expresión heteroalquilo se representan radicales que se derivan del alquilo previamente definido en su significado más amplio, de modo que en las cadenas hidrocarbonadas están reemplazados uno o varios de los grupos $-CH_3$, de modo independiente entre sí, por los grupos –OH, –SH o $-NH_2$, uno o varios de los grupos $-CH_2-$, de modo independiente entre sí, por los grupos –O–, –S– o –NH–, uno o varios de los grupos



con el grupo



uno o varios de los grupos =CH– con el grupo =N–, uno o varios de los grupos $=CH_2$ con el grupo =NH o uno o varios de los grupos ≡CH con el grupo ≡N, en donde en total sólo un máximo de tres heteroátomos pueden estar presentes en un heteroalquilo, entre dos átomos de oxígeno y entre dos átomos de azufre o bien entre un átomo de oxígeno y uno de azufre al menos un átomo de carbono y el radical debe disponer en conjunto de estabilidad química.

De la definición/derivación indirecta de alquilo resulta directamente que el heteroalquilo está compuesto de los subgrupos de cadenas hidrocarbonadas saturadas con heteroátomos, heteroalquenilo y heteroalquinilo, en donde se puede realizar una subdivisión en lineal (no ramificado) y ramificado. Si un heteroalquilo está sustituido, la sustitución se puede realizar, de modo independiente entre sí, una o varias veces, en todos los átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno y/o carbono que portan hidrógeno. El heteroalquilo en sí puede estar unido como sustituyente tanto a través de un átomo de carbono como también a través de un heteroátomo con la molécula.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación representantes:

dimetilaminometilo; dimetilaminoetilo (1-dimetilaminoetilo; 2-dimetilaminoetilo); dimetilaminopropilo (1-dimetilaminopropilo, 2-dimetilaminopropilo, 3-dimetilaminopropilo); dietilaminometilo; dietilaminoetilo (1-dietilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo); dietilaminopropilo (1-dietilaminopropilo, 2-dietilaminopropilo, 3-dietilaminopropilo); diisopropilaminoetilo (1-diisopropilaminoetilo, 2-di-isopropilaminoetilo); bis-2-metoxietilamino; [2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-metilo; 3-[2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-propilo; hidroximetilo;

2-hidroxi-etilo; 3-hidroxipropilo; metoxi; etoxi; propoxi; metoximetilo;

2-metoxietilo, etc.

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

Haloalquilo se deriva del alquilo previamente definido en su significado más amplio, al ser reemplazados uno o varios átomos de hidrógeno de la cadena hidrocarbonada, de modo independiente entre sí, por átomos de halógeno, iguales o diferentes. De la definición/derivación indirecta de alquilo resulta directamente que el haloalquilo se compone de los subgrupos cadenas halogenohidrocarbonadas saturadas, haloalquenilo y haloalquinilo, en donde se puede llevar a cabo otra subdivisión en lineal (no ramificado) y ramificado. Si un halogenalquilo está sustituido, la sustitución se puede efectuar de modo independiente, en cada caso, una o varias veces en todos los átomos de carbono que portan hidrógeno.

Representantes a modo de ejemplo son, por ejemplo, $-CF_3$; $-CHF_2$; $-CH_2F$; $-CF_2CF_3$; $-CHFCF_3$; $-CH_2CF_3$; $-CF_2CH_3$; $-CHFCH_3$; $-CF_2CF_2CF_3$; $-CF_2CH_2CH_3$; $-CF=CF_2$; $-CCl=CH_2$; $-CBr=CH_2$; $-CI=CH_2$; $-C\equiv C-CF_3$; $-CHFCH_2CH_3$; y $-CHFCH_2CF_3$.

El cicloalquilo está compuesto por los subgrupos anillos de hidrocarburos monocíclicos, anillos de hidrocarburos monocíclicos bicíclicos y anillos de hidrocarburos espiro, en donde cada subgrupo se puede seguir clasificando en saturado e insaturado (cicloalquenilo). En este caso, se entiende por insaturado que en el correspondiente sistema de anillos hay al menos un enlace doble, pero no se forma ningún sistema aromático. En anillos de hidrocarburo bicíclicos, dos anillos están unidos de modo tal que tienen en común al menos dos átomos de carbono. En heteroanillos espiro, un átomo de carbono (espiroátomo) corresponde a dos anillos juntos. Si un alquilo está sustituido, la sustitución se puede efectuar de modo independiente, en cada caso, una o varias veces

en todos los átomos de carbono que portan hidrógeno. El cicloalquilo en sí puede estar unido a la molécula como sustituyente a través de cada posición del sistema de anillos apropiada para ello.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación representantes de cada uno de los subgrupos.

Anillos de hidrocarburos monocíclicos saturados:

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

Anillos de hidrocarburos monocíclicos insaturados:

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;

Anillos de hidrocarburos bicíclicos saturados e insaturados:

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 (decahidronaftalina); biciclo[2,2,1]heptilo (norbornilo); (biciclo[2,2,1]hepta-2,5-dienilo (norborna-2,5-dienilo); biciclo[2,2,1]hept-2-enilo (norbornenilo); biciclo[4,1,0]heptilo (norcaranilo);

biciclo-[3,1,1]heptilo (pinanilo), etc.

Anillos de hidrocarburos espiro saturados e insaturados:

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

El cicloalquilalquilo designa la combinación de los radicales previamente definidos alquilo y cicloalquilo, cada uno en su significado más amplio. En este caso, el radical

alquilo como sustituyente está unido directamente con la molécula y, a su vez, está sustituido con un radical cicloalquilo. La unión de alquilo y cicloalquilo se puede realizar en ambos radicales a través de todos los átomos de carbono apropiados para ello. Los correspondientes subgrupos de alquilo y cicloalquilo también están comprendidos en la combinación de ambos radicales.

El arilo designa anillos de carbonos mono-, bi- o tricíclicos con al menos un anillo aromático. Si un arilo está sustituido, la sustitución se puede efectuar de modo independiente, en cada caso, una o varias veces en todos los átomos de carbono que portan hidrógeno. El arilo en sí puede estar unido a la molécula como sustituyente a través de cada posición del sistema de anillos apropiada para ello.

Representantes a modo de ejemplo son, por ejemplo, fenilo, naftilo, indanilo, 2,3-dihidroindenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y fluorenilo.

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

El arilalquilo designa la combinación de los radicales previamente definidos alquilo y arilo, cada uno en su significado más amplio. En este caso, el radical alquilo como sustituyente está unido directamente con la molécula y, a su vez, está sustituido con un radical arilo. La unión de alquilo y arilo se puede realizar en ambos radicales a través de todos los átomos de carbono apropiados para ello. Los correspondientes subgrupos de alquilo y arilo también están comprendidos en la combinación de ambos radicales.

Representantes a modo de ejemplo son, por ejemplo, bencilo; 1-feniletilo; 2-feniletilo; fenilvinilo; fenilalilo, etc.

El heteroarilo designa anillos aromáticos monocíclicos o anillos policíclicos con al menos un anillo aromático que, en comparación con el correspondiente arilo o bien cicloalquilo, contienen en lugar de uno o varios átomos de carbono, uno o varios heteroátomos iguales o diferentes seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde el radical resultante debe ser químicamente estable. Si está sustituido un heteroarilo, la sustitución se puede llevar a cabo, de modo independiente entre sí, una o varias veces en todos los átomos de carbono y/o nitrógeno que llevan hidrógeno. El propio heteroarilo puede estar unido con

la molécula como sustituyente a través de cada una de las posiciones del sistema de anillos apropiada para ello, tanto carbono como también nitrógeno.

Representantes a modo de ejemplo se listan seguidamente.

Heteroarilos monocíclicos:

furilo; tienilo; pirrolilo; oxazolilo; tiazolilo; isoxazolilo; isotiazolilo; pirazolilo; imidazolilo; triazolilo; tetrazolilo; oxadiazolilo; tiadiazolilo; piridilo; pirimidilo; piridazinilo; pirazinilo; triazinilo; *N*-óxido de piridilo; *N*-óxido de pirrolilo; *N*-óxido de pirimidinilo; *N*-óxido de piridazinilo; *N*-óxido de pirazinilo; *N*-óxido de imidazolilo; *N*-óxido de isoxazolilo; *N*-óxido de oxazolilo; *N*-óxido de tiazolilo; *N*-óxido de oxadiazolilo; *N*-óxido de tiadiazolilo; *N*-óxido de triazolilo; *N*-óxido de tetrazolilo, etc.

Heteroarilos policíclicos:

indolilo; isoindolilo; benzofurilo; benzotienilo; benzoxazolilo; benzotiazolilo; benzoisoxazolilo; benzoisotiazolilo; bencimidazolilo; indazolilo; isoquinolinilo; quinolinilo; quinoxalinilo; cinolinilo; ftalazinilo; quinazolinilo; benzotriazinilo; indolizinilo; oxazolopiridilo; imidazopiridilo; naftiridinilo; indolinilo; isocromanilo; cromanilo; tetrahidroisoquinolinilo; isoindolinilo; isobenzotetrahidrofurilo; isobenzotetrahidrotienilo; isobenzotienilo; benzoxazolilo; piridopiridilo; benzotetrahidrofurilo; benzotetrahidro-tienilo; purinilo; benzodioxolilo; fenoxazinilo; fenotiazinilo; pteridinilo; benzotiazolilo; imidazopiridilo; imidazotiazolilo; dihidrobenzoisoxazinilo; benzoisoxazinilo; benzoxazinilo; dihidrobenzoisotiazinilo; benzopiranilo; benzotiopiranilo; cumarinilo; isocumarinilo; cromonilo; cromanonilo; tetrahidroquinolinilo; dihidroquinolinilo; dihidroquinolinonilo; dihidroisoquinolinonilo; dihidrocumarinilo; dihidroisocumarinilo; isoindolinonilo; benzodioxanilo; benzoxazolinonilo; *N*-óxido de quinolinilo; *N*-óxido de indolilo; *N*-óxido de indolinilo; *N*-óxido de isoquinolilo; *N*-óxido de quinazolinilo; *N*-óxido de quinoxalinilo; *N*-óxido de ftalazinilo; *N*-óxido de indolizinilo; *N*-óxido de indazolilo; *N*-óxido de benzotiazolilo; *N*-óxido de bencimidazolilo; S-óxido de benzotiopiranilo y *S,S*-dióxido de benzotiopiranilo, etc.

Sistemas de anillos hetero-bicíclicos comprenden, por ejemplo, dihidrobenzofurilo, dihidroisobenzofurilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidroisobenzotiofenilo, dihidroindazolilo, 1,2-benzisoxazolilo, 1*H*-1,2-benzisoxazolilo,

1,2-benzotiazolilo, 2,3-tetrahidro-1*H*-isoquinolinilo, 3,4-tetrahidro-2*H*-isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, cromanilo, isocromanilo, isocromenilo, tiocromanilo, tiocromenilo, dihidro-2*H*-ftalazinilo, tetrahidrocinnolinilo, tetrahidroquinazolinilo, tetrahidrobenzodiazepinilo y tetrahidrobenzoxazepinilo.

El heteroarilalquilo designa la combinación de los radicales previamente definidos alquilo y heteroarilo, cada uno en su significado más amplio. En este caso, el radical alquilo como sustituyente está unido directamente con la molécula y, a su vez, está sustituido con un radical heteroarilo. La unión de alquilo y heteroarilo se puede realizar del lado del alquilo a través de todos los átomos de carbono apropiados para ello, del lado del heteroarilo a través de todos los átomos de carbono o nitrógeno apropiados para ello. Los correspondientes subgrupos de alquilo y heteroarilo también están comprendidos en la combinación de ambos radicales.

Por medio de la expresión heterocicloalquilo se representan radicales que se derivan del cicloalquilo antes definido por el hecho de que en los anillos hidrocarbonados uno o varios de los grupos $-CH_2-$ están reemplazados, de modo independiente entre sí, por los grupos –O–, –S– o -NH– o uno o varios de los grupos =CH– por el grupo =N–, en donde en total sólo un máximo de cinco heteroátomos pueden estar presentes, entre dos átomos de oxígeno y dos átomos de azufre o bien entre un átomo de oxígeno y un átomo de azufre al menos hay un átomo de carbono y el radical debe disponer en conjunto de estabilidad química. Los heteroátomos pueden estar presentes al mismo tiempo en todas las etapas de oxidación posibles (azufre → sulfóxidos –SO–, sulfonas $-SO_2-$; nitrógeno → N-óxido). De la definición/derivación indirectas de cicloalquilo se desprende inmediatamente que heterocicloalquilo está compuesto por los subgrupos: heteroanillos monocíclicos, heteroanillos bicíclicos y heteroanillos espirocíclicos, pudiéndose realizar una subdivisión adicional de cada subgrupo en saturado e insaturado (heterocicloalquenilo). En este caso, se entiende por insaturado que en el correspondiente sistema de anillos hay al menos un enlace doble, pero no se forma ningún sistema aromático. En heteroanillos bicíclicos, dos anillos están unidos de modo tal que tienen en común al menos dos átomos. En heteroanillos espirocíclicos, un átomo de carbono (espiroátomo) pertenece a la vez a dos anillos. Si está sustituido un heterocicloarilo, la sustitución se puede llevar a cabo, de modo independiente entre sí, una o varias veces en todos los átomos de carbono y/o nitrógeno que portan hidrógeno.

El heterocicloalquilo en sí puede estar unido a la molécula como sustituyente a través de cada posición del sistema de anillos apropiada para ello.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación subgrupos individuales.

Heteroanillos monocíclicos (saturados e insaturados):

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

Heteroanillos bicíclicos (saturados e insaturados):

8-azabiciclo[3,2,1]octilo; 8-azabiciclo[5,1,0]octilo; 2-oxa-5-azabiciclo[2,2,1]heptilo; 8-oxa-3-aza-biciclo[3,2,1]octilo; 3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octilo; 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptilo; 1-aza-biciclo[2,2,2]octilo; 3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octilo; 3,9-diaza-biciclo[4,2,1]nonilo; 2,6-diaza-biciclo[3.2.2]nonilo; hexahidro-furo[3,2-*b*]furilo; etc.

Heteroanillos espiro (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-biciclo[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.

El heterocicloalquilalquilo designa la combinación de los radicales previamente definidos alquilo y heterocicloalquilo, cada uno en su significado más amplio. En este caso, el radical alquilo como sustituyente está unido directamente con la molécula y, a su vez, está sustituido con un radical heterocicloalquilo. La unión de alquilo y

heterocicloalquilo se puede realizar del lado del alquilo a través de todos los átomos de carbono apropiados para ello, del lado del heterocicloalquilo a través de todos los átomos de carbono o nitrógeno apropiados para ello. Los correspondientes subgrupos de alquilo y heterocicloalquilo también están comprendidos en la combinación de ambos radicales.

Por la expresión "sustituyente apropiado" se ha de entender un sustituyente que es adecuado, por un lado, debido a su valencia y, por otro, que conduce a un sistema con estabilidad química.

Por "profármaco" se ha de entender una sustancia activa en forma de su metabolito precursor. Se puede distinguir entre sistemas de soporte-profármaco, en parte de varias partes y sistemas de biotransformación. Estos últimos contienen la sustancia activa en una forma que requiere una metabolización química o una metabolización biológica. El experto en la materia conoce sistemas de profármacos de este tipo (Sloan, Kennet B.; Wasdo, Scott C. The role of prodrugs in penetration enhancement. Percutaneous Penetration Enhancers (2ª Edición) (2006),51-64; Lloyd, Andrew W. Prodrugs. Smith and Williams' Introduction to the Principles of Drug Design and Action (4ª Edición) (2006), 211-232; Neervannan, Seshadri. Strategies to impact solubility and dissolution rate during drug lead optimization: salt selection and prodrug design approaches. American Pharmaceutical Review (2004), 7(5), 108,110-113). Un profármaco adecuado contiene, por ejemplo, una sustancia de las fórmulas generales que está ligada a través de un enlazador enzimáticamente disociable (p.ej. carbamato, fosfato, N-glicósido o un grupo disulfuro a una sustancia mejoradora de la disolución (p.ej. tetraetilenglicol, sacáridos, aminoácidos). Sistemas de soporte-profármaco contienen la sustancia activa como tal, unidos a un grupo de enmascaramiento, que se puede separar mediante un mecanismo controlable de la forma más sencilla. La función de grupos de enmascaramiento, de acuerdo con la invención, en los compuestos de acuerdo con la invención es la neutralización de la carga para una recogida mejorada de la célula. Siempre que los compuestos según la invención se usen con un grupo de enmascaramiento, también pueden influir adicionalmente otros parámetros farmacológicos tales como, por ejemplo, la biodisponibilidad oral, la distribución de los tejidos, la farmacocinética, así como la estabilidad ante fosfatasas inespecíficas. La liberación retardada de la sustancia activa también puede conllevar un efecto de depósito. Además, puede manifestarse una metabolización modificada, con lo que se

125

alcanza una mayor eficacia de la sustancia activa o especificidad orgánica. En el caso de una formulación de profármaco el grupo de enmascaramiento o un grupo enlazador, que une el grupo de enmascaramiento a la sustancia activa, se elige de manera que el profármaco presente una hidrofilia suficiente como para ser disuelto en el suero sanguíneo, posea unas estabilidades química y enzimática suficiente como para acceder al lugar de acción, así como una hidrofilia tal que ésta sea adecuada para un transporte de la membrana controlado en la difusión. También debe permitir una liberación inducida química o enzimáticamente de la sustancia activa dentro de un período adecuado y, por supuesto, los componentes auxiliares liberados no deben presentar una toxicidad. En el sentido de la invención, sin embargo, también puede concebirse el compuesto sin una máscara ni un enlazador y una máscara en calidad de profármaco, el cual debe proporcionarse mediante procesos enzimáticos y bioquímicos primeramente a partir del compuesto recogido en la célula.

Lista de abreviaturas

abs.	absoluto, anhidro
Ac	acetilo
Bn	bencilo
Boc	*terc.*-butiloxicarbonilo
Bu	butilo
c	concentración
cHex	ciclohexano
d	día(s)
DC, TLC	cromatografía en capa fina
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DIPEA	*N*-etil-*N*,*N*-diisopropilamina (base de Hünig)
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ESI	ionización por rociado de electrones
Et	etilo
EtOH	etanol
H	hora(s)
HATU	tetrafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametil-uronio

Hex	hexilo
HPLC	cromatografía líquida de altas prestaciones
i	iso
IR	espectroscopia infrarroja
conc.	concentrado(a)
LC	cromatografía líquida
Me	metilo
MeOH	metanol
min	minuto(s)
MPLC	cromatografía líquida de presión media
MS	espectrometría de masas
NMP	*N*-metilpirrolidona
NP	fase normal
Pd_2dba_3	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
f	fenilo
Pr	propilo
Pi	piridina
rac	racémico
R_f (Rf)	factor de retención
RP	fase inversa
TA	temperatura ambiente
TBTU	tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio
Temp.	temperatura
terc.	terciario
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
$t_{Ret.}$	tiempo de retención (HPLC)
UV	ultravioleta
X-Phos	2-diciclohexilfosfiono-2',4',6' triisopropil -1,1'-bifenilo

Las características y las ventajas de la presente invención resultan de los siguientes ejemplos detallados que muestran los rasgos de la invención a modo de ejemplo, sin restringirla en su alcance:

Preparación de los compuestos conformes a la invención

Generalidades

Todas las reacciones, siempre que no se describa de otro modo, se realizan en aparatos comerciales según procedimientos usuales en laboratorios químicos.

Las sustancias de partida sensibles a la luz y/o la humedad se conservan bajo gas protector, y las reacciones y manipulaciones correspondientes de aquellas se llevan a cabo bajo gas protector (nitrógeno o argón).

Las **reacciones en microondas** se llevan a cabo en un iniciador de la firma Biotage o Explorer de la firma CEM en recipientes cerrados (preferentemente 2, 5 ó 20 mL), con preferencia bajo agitación.

Cromatografía:

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

La cromatografía en capa fina se realiza en placas listas de DC gel de sílice 60 sobre vidrio (con indicador de fluorescencia F-254) de la firma Merck.

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

HPLC-Espectroscopia de masas/espectrometría de UV:

Los tiempos de retención/MS-ESI$^+$ para la caracterización de los ejemplos se generan con ayuda de una instalación de HPLC-MS (cromatografía líquida de altas prestaciones con detector de masas) de la Firma Agilent. Los compuestos que se eluyen con el pico de inyección obtienen el tiempo de retención t_{Ret} = 0,00.

Método A:

Columna:	Waters, Xterra MS C18, 2,5 µm, 2,1 x 30 mm, Part. N.°,186000592
Eluyente:	A: H_2O con HCOOH al 0,1 %; B: acetonitrilo (calidad HPLC)
Detección:	MS: modo positivo y negativo
Intervalo de masa:	120 - 900 m/z
Fragmentador:	120
Ganancia EMV:	1; Umbral: 150; Tamaño de etapa: 0,25; UV: 254 nm; Ancho de banda: 1
Inyección:	vol. iny. 5 µL
Separación:	Flujo 1,10 mL/min
Temp. de la columna:	40°C
Gradiente:	0,00 min: 5 % de disolvente B
	0,00 – 2,50 min: 5 % → 95 % de disolvente B
	2,50 – 2,80 min: 95 % de disolvente B
	2,81 – 3,10 min: 95 % → 5 % de disolvente B

Método B:

Columna:	Waters, Xterra MS C18, 2,5 µm, 2,1 x 50 mm, Part. N.°,186000594
Eluyente:	A: H_2O con HCOOH al 0,1%; B: acetonitrilo con HCOOH al 0,1%
Detección:	MS: modo positivo y negativo
Intervalo de masa:	100 - 1200 m/z
Fragmentador:	70
Ganancia EMV:	Umbral: 1 mAU; Tamaño de etapa: 2 nm ; UV: 254 nm, así como 230 nm
Inyección:	Estándar 1 µL
Flujo:	0,6 ml/min
Temp. de la columna:	35°C
Gradiente:	0,00 min: 5 % de disolvente B
	0,00 – 2,50 min: 5 % → 95 % de disolvente B
	2,50 – 4,00 min: 95 % de disolvente B

127

	4,00 – 4,50 min:	95 % → 5 % de disolvente B
	4,50 – 6,00 min:	95 % de disolvente A

Método C:

Columna:	Waters, X-Bridge C18, 3.5 µm, 2,1 x 50 mm,
Eluyente:	A: H_2O con 10mM de NH_3; B: acetonitrilo con 10 nM de NH_3
Detección:	MS: modo positivo y negativo
Intervalo de masa:	100 - 800 m/z
Fragmentador:	70
Ganancia EMV:	Umbral: 1 mAU; Tamaño de etapa: 2 nm ; UV: 220-320 nm
Inyección:	Estándar 1 µL
Flujo:	0,8 mL/min
Temp. de la columna:	25°C

Gradiente:	0,00 min:	2 % de disolvente B
	0,00 – 4,00 min:	2 % → 98 % de disolvente B
	4,00 – 6,00 min:	98 % de disolvente B

Método D:

Columna:	Waters, X-Bridge C18, 3,5 µm, 2,1 x 50 mm,
Eluyente:	A: H_2O con HCOOH al 0,1%; B: acetonitrilo con HCOOH al 0,1%
Detección:	MS: modo positivo y negativo
Intervalo de masa:	100 - 800 m/z
Fragmentador:	70
Ganancia EMV:	Umbral: 1 mAU; Tamaño de etapa: 2 nm ; UV: 220-320 nm
Inyección:	Estándar 1 µL
Flujo:	0,8 mL/min
Temp. de la columna:	35°C

Gradiente:	0,00 min:	2 % de disolvente B
	0,00 – 4,00 min:	2 % → 98 % de disolvente B
	4,00 – 6,00 min:	98 % de disolvente B

Método E:

Columna:	Phenomenex Gemini C18, 3,0 µm, 2,0 x 50 mm,
Eluyente:	A: H_2O con 10 mM de NH_3; B: acetonitrilo con 10 nM de NH_3
Detección:	MS: modo positivo y negativo
Intervalo de masa:	100 - 800 m/z
Fragmentador:	70

Ganancia EMV: Umbral: 1 mAU; Tamaño de etapa: 2 nm; UV: 220-320 nm
Inyección: Estándar 1 µL
Flujo: 1,0 mL/min
Temp. de la columna: 35°C
Gradiente: 0,00 min: 2 % de disolvente B
0,00 – 3,50 min: 2 % → 98 % de disolvente B
3,50 – 6,00 min: 98 % de disolvente B

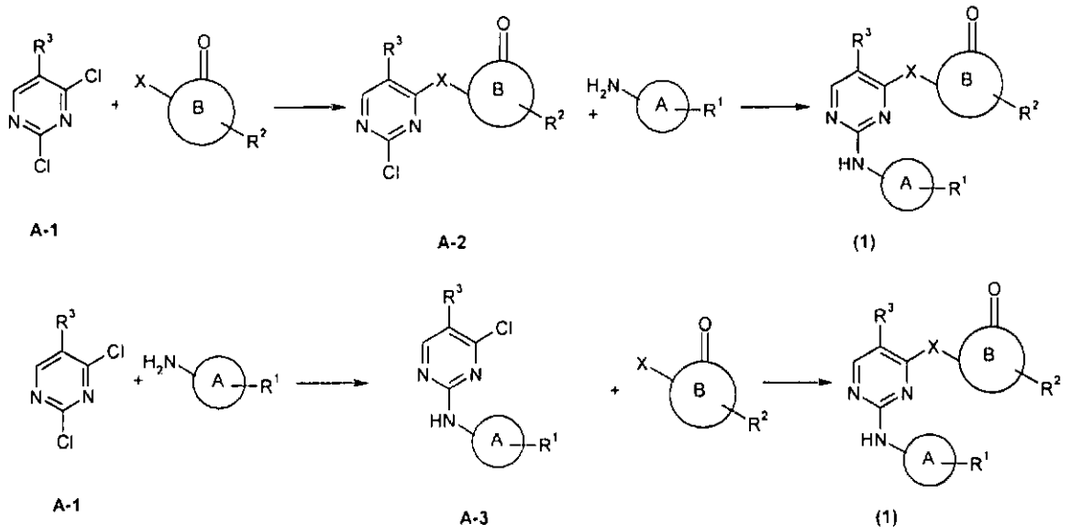
Método F:

Columna: Phenomenex Gemini C18, 3,0 µm, 2,0 x 50 mm,
Eluyente: A: H_2O con HCOOH al 0,1%; B: acetonitrilo con HCOOH al 0,1%
Detección: MS: modo positivo y negativo
Intervalo de masa: 100 - 800 m/z
Fragmentador: 70
Ganancia EMV: Umbral: 1 mAU; Tamaño de etapa: 2 nm; UV: 220-320 nm
Inyección: Estándar 1 µL
Flujo: 1,0 mL/min
Temp. de la columna: 35°C
Gradiente: 0,00 min: 2 % de disolvente B
0,00 – 3,50 min: 2 % → 98 % de disolvente B
3,50 – 6,00 min: 95 % de disolvente B

La preparación de los compuestos conformes a la invención tiene lugar según los procedimientos de síntesis descritos en lo que sigue, en donde los sustituyentes en las fórmulas generales tienen los significados mencionados antes. Estos procedimientos deben entenderse como una explicación de la invención, sin delimitar la misma en cuanto a su objeto ni en cuanto al ámbito de los compuestos reivindicados, a estos ejemplos. Donde no se describe la preparación de los compuestos de partida, estos pueden obtenerse en el comercio o pueden producirse de manera análoga a compuestos conocidos o siguiendo los procedimientos descritos en esta memoria. Las sustancias descritas en la bibliografía se preparan siguiendo los procedimientos de síntesis publicados.

Esquema de reacción A

128



A-1 A-2 (1)

A-1 A-3 (1)

Compuestos de ejemplo del **tipo (1)** se pueden preparar a partir de 2,4-dicloro-pirimidinas **A-1** mediante sustitución aromática nucleófila del cloro en la posición 4 de la pirimidina con un fenol OR^2, un tiofenol SR^2 o mediante acoplamiento de halogenuros de bencilmetales $HalMetR^2$, así como subsiguiente intercambio del segundo cloro por medio de una amina A-NH_2. Alternativamente, es posible, partiendo de 2,4-dicloro-pirimidinas **A-1**, el intercambio en la posición 2 de la pirimidina con aminas A-NH_2 y subsiguiente sustitución del cloro en la posición 4 de la pirimidina con un fenol OR^2, un tiofenol SR^2 o mediante acoplamiento de halogenuros de bencilmetales $HalMetR^2$. Alternativamente a las clásicas sustituciones nucleófilas, es posible la reacción de A-NH_2, catalizada por un metal de transición, con las correspondientes 2-cloropirimidinas **A-2**, R^1 y R^2 son en cada caso radicales adecuados para llegar a los compuestos de los ejemplos.

Las sustituciones aromáticas nucleófilas en **A-1, A-2** o **A-3** se llevan a cabo según protocolos conocidos por la bibliografía (p. ej.: documento WO2008/040951) en disolventes habituales, tales como, por ejemplo, THF, DCM, NMP, DMSO, tolueno o DMF, con empleo de una base, tal como, por ejemplo, DIPEA, piridina, LiOH, Cs_2CO_3 o KO*t*Bu, un ácido tal como, por ejemplo, HCl o un ácido de Lewis, tal como, por ejemplo, $ZnCl_2$. Los alcoholes OR^2 empleados, los sulfuros SR^2, los compuestos organometálicos $HalMetR^2$ o las aminas A-NH_2, se pueden obtener en el comercio o se sintetizan según protocolos concidos por la bibliografía. Las 2-amino-4-oxopirimidinas, 2-amino-4-tiopirimidinas ó 2-amino-4-carbapirimidinas del **tipo (1)**, directamente accesibles por estas vías de reacción, pueden modificarse, de una manera conocida por la bibliografía o

análoga a la bibliografía, todavía más ampliamente en R^1 y R^2 para dar derivados adicionales del **tipo (1)**. Así, por ejemplo, los radicales R^1 y R^2 de 2-amino-4-oxo-pirimidinas, 2-amino-4-tio-pirimidinas ó 2-amino-4-carbapirimidinas del **tipo (1)**, directamente accesibles, que se componen de un arilo o heteroarilo sustituido con ácido carboxílico, ácido sulfónico, halógeno o amino, se pueden transformar mediante reacciones de sustitución (en el propio heteroarilo), alquilación, acilación, aminación o adición.

Materiales de partida:

Los materiales de partida son, en la medida en que no se describa su preparación, adquiribles en el comercio, conocidos por la bibliografía o fácilmente accesibles por el experto según métodos generales, por ejemplo:

ácido 4-amino-2-cloro-5-metoxi-benzoico, ácido 4-amino-2-fluoro-5-metoxi-benzoico, (documento WO2008/040951)

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

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

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

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

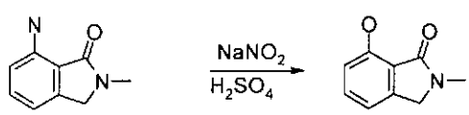
7-amino-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (documento WO2005/016894)

éster terc.-butílico del ácido 4-bencilamino-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico, (J. Med. Chem. (1999), 42(12), 2087-2104).

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

éster bencílico del ácido (3S,4S)-4-*terc.*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico y éster bencílico del ácido (3R,4R)-4-*terc.*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (documento WO 2004/058144)

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



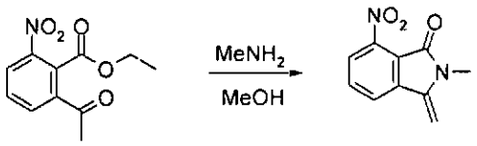
7-amino-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (5 g) se suspende en una mezcla a base de hielo (12,6 g) y H_2SO_4 conc. (8,62 g). Se añade gota a gota solución acuosa de nitrito de

129

sodio (2,5 molar, 16 mL), de modo que la temperatura no suba por encima de 0 °C y la solución se agita durante 15 min a esta temperatura. A continuación, se añade H_2O (60 mL) y la solución se calienta durante 30 min hasta 80 °C. Para el tratamiento, se mezcla con solución de NaCl al 10 % (100 mL) y se extrae dos veces con sendos 100 mL de CH_2Cl_2. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío. La subsiguiente purificación se efectúa mediante HPLC preparativa.

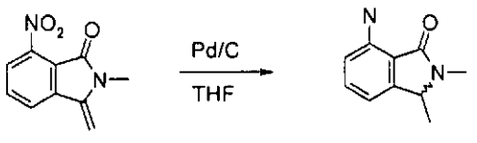
(R)-7-hidroxi-2,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y (S)-7-hidroxi-2,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

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



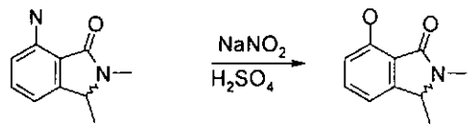
2-acetil-6-nitrobenzoato de etilo (11,12 g) se suspende en una mezcla a base de MeOH (70 mL) y $MgSO_4$. Se añade gota a gota metilamina (2 molar en THF, 28,13 mL) y la solución se agita durante 15 min a esta temperatura. A continuación, se calienta durante 18 h a 70 °C. El disolvente se separa en vacío, el residuo se recoge en diclorometano (100 mL), se lava con solución de cloruro de sodio (al 10 %), se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío. Para el tratamiento, se recristaliza en tolueno (250 mL).

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



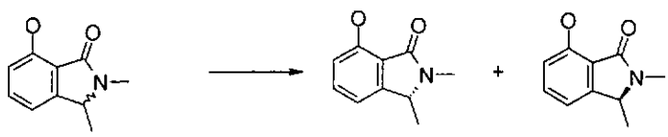
2-metil-3-metilen-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (13,96 g) se suspende en THF y se mezcla con una pizca de Pd/C (al 5%) y se hidrogena bajo presión de H_2 (3 bar). Para el tratamiento, se separa por filtración del catalizador y el disolvente se separa en vacío.

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



7-amino-2,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (11,45 g) se suspende en una mezcla a base de hielo (27 g) y H_2SO_4 conc. (9,70 mL) y se enfría hasta -10 °C. Se añade gota a gota solución acuosa de nitrito de sodio (2,5 molar, 31,18 mL), de modo que la temperatura no suba por encima de 0 °C y la solución se agita durante 15 min a esta temperatura. A continuación, se añade H_2O (135 mL) y la solución se calienta durante 15 min hasta 80 °C. Para el tratamiento, se mezcla con solución de NaCl al 10 % (100 mL) y se extrae dos veces con sendos 100 mL de CH_2Cl_2. La fase orgánica se extrae con solución de NaOH (0,2 molar) y, a continuación, se acidifica la fase acuosa (HCl ac. conc.) y se vuelve a extraer con CH_2Cl_2. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío.

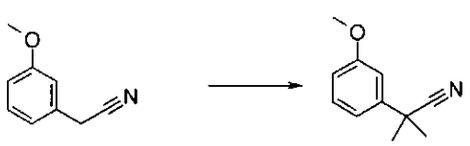
d) (R)-7-hidroxi-2,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y (S)-7-hidroxi-2,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



La separación de los dos enantiómeros se consigue mediante la cromatografía del racemato a través de una columna quiral modificada (CHIRALCEL® OD-I, n-heptano/CH_2Cl_2 50/50).

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

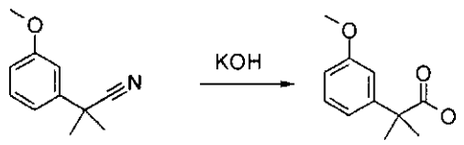
a) 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo



130

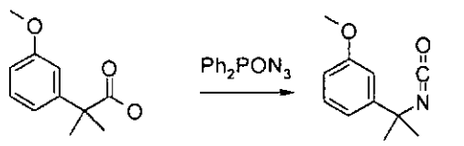
NaH (14,13 g, 60 %) se suspende en THF (400 mL) y se enfría hasta 0°C. (3-metoxifenil)-acetonitrilo (20 g) se disuelve en THF (20 mL) y se añade gota a gota. Al cabo de 30 min a esta temperatura se añade yoduro de metilo (19,46 mL) en THF (20 mL). Después de 16 h a 0°C, la mezcla de reacción se combina con H_2O y se extrae 3 veces con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío. El residuo se emplea en la siguiente etapa de reacción sin ulterior purificación.

b) Ácido 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico



2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo (28,55 g, 80 %) se disuelve en etilenglicol, se mezcla con KOH (14,48 g) y se calienta hasta 150 °C. Al cabo de 18 h, la mezcla de reacción se recoge con solución acuosa de NaCl (al 10 %) y se extrae en cada caso 3 veces con CH_2Cl_2 y EtOAc. La fase acuosa se acidifica entonces con HCl (1 molar, acuoso) y se extrae con EtOAc. La fase orgánica resultante se extrae otras 3 veces con HCl (1 molar, acuoso), se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío. El residuo se emplea en la siguiente etapa de reacción sin ulterior purificación.

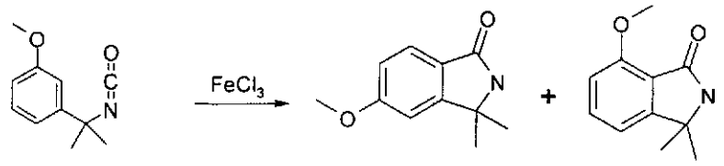
c) 1-(1-isocianato-1-metiletil)-3-metoxibenceno



Ácido 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico (24,40 g) se disuelve en tolueno (120 mL) y se enfría hasta 0 °C. Se añaden trietilamina (16,61 mL) y difenilfosforilazida (24,37 g). Al cabo de 0,5 h se calienta hasta 110 °C. Al cabo de 3 h, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se enfría hasta 0°C, se extrae con solución de $NaHCO_3$, así como con solución de NaCl (H_2O, al 10 %), se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por

filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío. El residuo se emplea en la siguiente etapa de reacción sin ulterior purificación.

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



$FeCl_3$ (40,00 g) se suspende en dicloroetano (10 mL) y se enfría hasta 0°C. Se añade gota a gota 1-(1-isocianato-1-metiletil)-3-metoxibenceno (21,40 g, disueltos en 10 mL de dicloroetano). Después de 1,5 h, se mezcla con H_2O y se agita durante 15 min. Después de la adición de CH_2Cl_2, la fase acuosa se separa y se desecha. La fase orgánica se extrae con solución acuosa de ácido tartárico, se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío. Los dos regioisómeros se separan a través de una columna de gel de sílice (cHex/EtOAc 20:80 a 0:100).

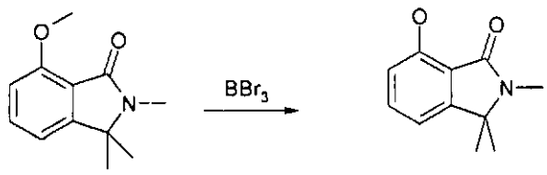
e) 7-metoxi-2,3,3-trimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



7-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (3,16 g) se disuelve en THF (50 mL) y se añade en porciones NaH (7,88 g). Al cabo de 5 min se añade yoduro de metilo (7,18 mL). Después de 18 h a 0°C, la mezcla de reacción se combina con H_2O/AcCN así como Isolute y se purifica mediante RP-HPLC .

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

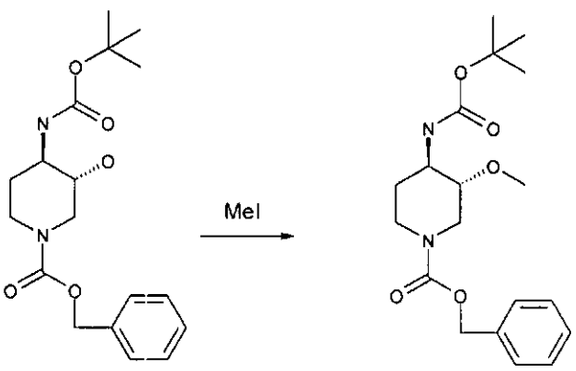
131



7-metoxi-2,3,3-trimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (0,18 g) se disuelve en CH_2Cl_2 (4,5 mL) y se enfría hasta -78 °C. Después de la adición de BBr_3 (1 molar en CH_2Cl_2, 2,92 mL), se deja calentar la mezcla de reacción, en el espacio de 3 h, hasta -10 °C. Para el tratamiento, se diluye con CH_2Cl_2 y se extrae con solución de NaCl (H_2O, al 10 %). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío. El residuo se emplea en la siguiente etapa de reacción sin ulterior purificación.

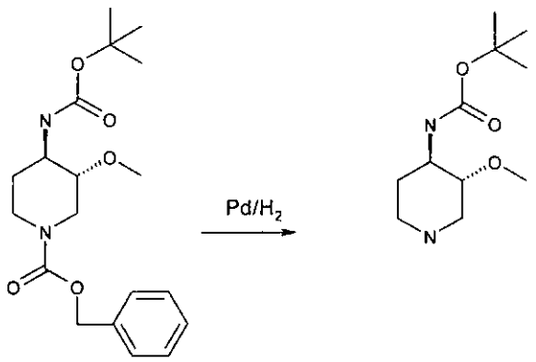
(3R,4R)-3-metoxi-1-metil-piperidin-4-ilamina

a) Éster bencílico del ácido (3R,4R)-4-*terc.*-butoxicarbonilamino-3-metoxi-piperidin-1-carboxílico



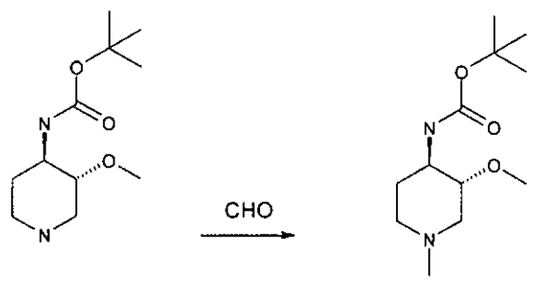
Éster bencílico del ácido (3S,4S)-4-*terc.*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (5,00 g) se disuelve en THF (6 mL) y se mezcla con 30 mL de solución acuosa, semiconcentrada, de NaOH, cloruro de benciltrietilamonio, así como sulfato de dimetilo (2,26 mL). Después de 22 horas, se añade H_2O (200 mL) y se extrae con EtOAc (150 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío. La purificación tiene lugar a través de una columna de gel de sílice (cHex/EtOAc 65/35).

b) Éster *terc.*-butílico del ácido ((3R,4R)-3-metoxi-piperidin-4-il)-carbámico



Éster bencílico del ácido (3R,4R)-4-*terc.*-butoxicarbonilamino-3-metoxi-piperidin-1-carboxílico (2,88 g) se disuelve en etanol y se mezcla con una pizca de Pd/C y se hidrogena bajo una presión de H_2 (4 bar). Al cabo de 18 h, se separa por filtración del catalizador y el disolvente se separa en vacío. El residuo se emplea en la siguiente etapa de reacción sin ulterior purificación.

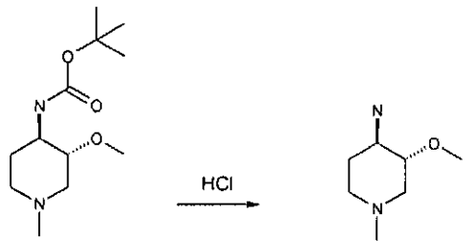
c) Éster *terc.*-butílico del ácido ((3R,4R)-3-metoxi-1-metil-piperidin-4-il)-carbámico



Éster *terc.*-butílico del ácido ((3R,4R)-3-metoxi-piperidin-4-il)-carbámico (2,88 g) se disuelve con formaldehído (1,79 mL, solución al 37 % en H_2O) y ácido acético (100 µL) en DMF. A continuación, se añade $Na(OAc)_3BH$ (12,59 g). Al cabo de 20 h, la mezcla de reacción se combina con solución acuosa de $NaHCO_3$ (saturada con NaCl) y se extrae 5 veces con EtOAc. La fase orgánica reunida se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío. El residuo se emplea en la siguiente etapa de reacción sin ulterior purificación.

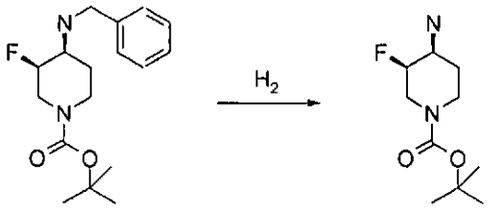
d) (3R,4R)-3-metoxi-1-metil-piperidin-4-ilamina

132



Éster *terc.*-butílico del ácido ((3R,4R)-3-metoxi-1-metil-piperidin-4-il)-carbámico (3,01 g) se mezcla con HCl (4 molar en dioxano, 25 mL). Al cabo de 1 h, la mezcla de reacción se libera del disolvente en vacío y se emplea sin purificación ulterior en la siguiente etapa.

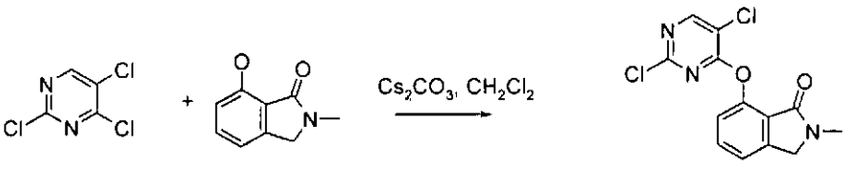
Éster *terc.*-butílico del ácido (3R,4S)-4-amino-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico



Éster *terc.*-butílico del ácido (3R,4S)-4-bencilamino-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico (2,13 g) se suspende en THF y se mezcla con una pizca de $Pd(OH)_2$ y se hidrogena bajo una presión de H_2 (7 bar). Para el tratamiento, se separa por filtración del catalizador y el disolvente se separa en vacío y se emplea sin purificación ulterior en la siguiente etapa.

Ejemplo 1: Éster bencílico del ácido 2-cloro-4-[5-cloro-4-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-iloxi)-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-benzoico

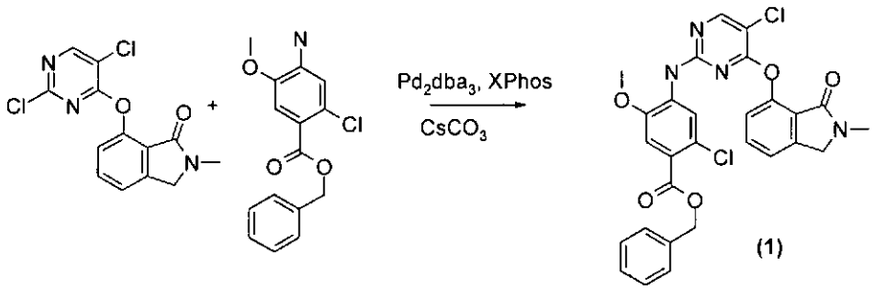
a) 7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



2,4,5-tricloropirimidina (0,20 g) y 7-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona se disuelven en DCM (10 mL), se enfrían hasta 0 °C y se mezclan con carbonato de cesio (0,75 g). Se retira el baño de enfriamiento y se deja agitar durante 16 h. Para el tratamiento, se mezcla con solución de NaCl al 10 % (100 mL) y se extrae tres veces con sendos 75 mL

de éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío.

b) Éster bencílico del ácido 2-cloro-4-[5-cloro-4-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-iloxi)-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-benzoico

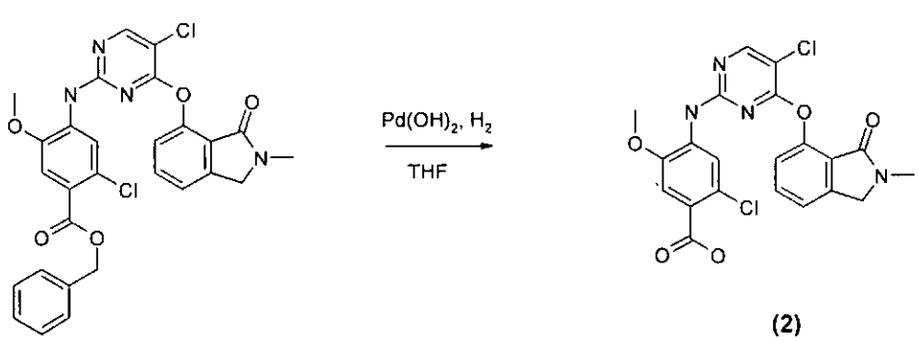


(1)

7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (0,10 g), éster bencílico del ácido 4-amino-2-cloro-5-metoxi-benzoico (0,28 g), Pd_2dba_3 (18 mg), X-Phos (37 mg) y Cs_2CO_3 se pesan en un vial de microondas y se aclaran con argón. A continuación, se añaden tolueno (1 mL) y NMP (50 µL), se aclara otra vez con argón y se agitan en el microondas durante 5 min a 150 °C. Para el tratamiento, se diluye con ACN (20 mL) y se mezcla con Isolute (Separtis GmbH). El disolvente se separa en vacío y luego se purifica con ayuda de HPLC preparativa (CI50 = 53 nmol).

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

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

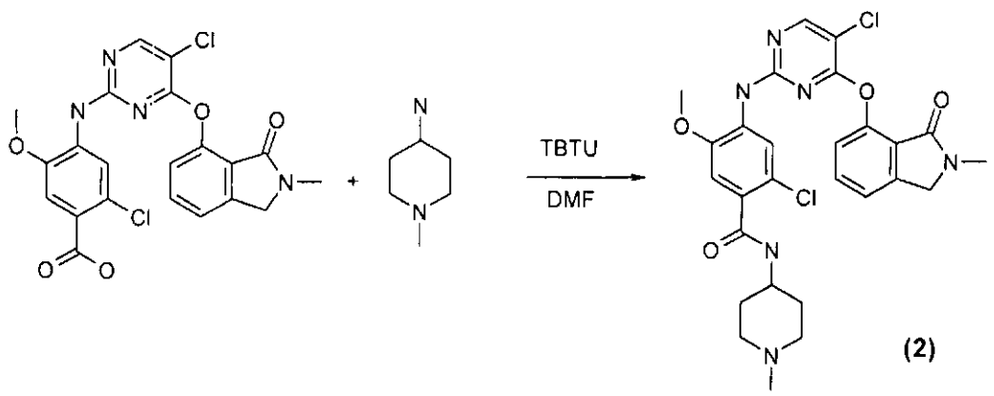


(2)

133

Éster bencílico del ácido 2-cloro-4-[5-cloro-4-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-iloxi)-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-benzoico (75 mg) se disuelve en THF (150 mL), se añade $Pd(OH)_2$ (0,01 g) y se agita bajo gas H_2 durante 2 h. Para el tratamiento, se diluye con ACN (20 mL) y se mezcla con Isolute. El disolvente se separa por filtración del catalizador y el disolvente se separa en vacío.

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



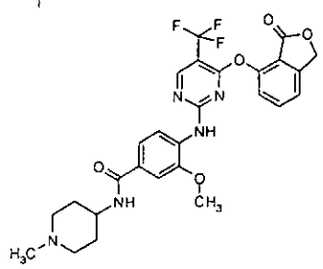
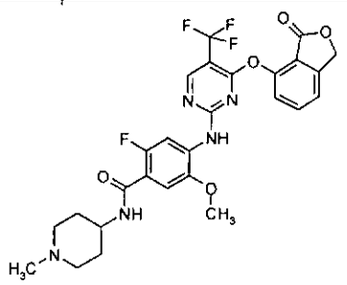
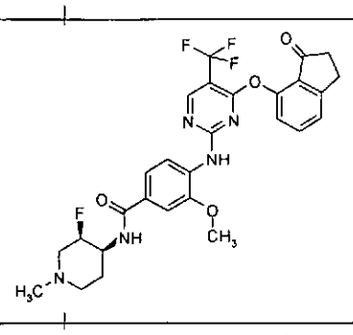
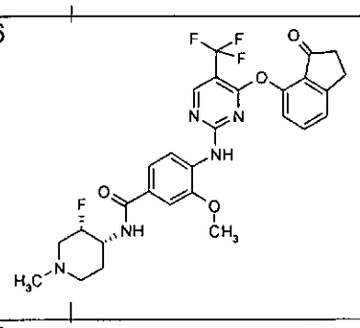
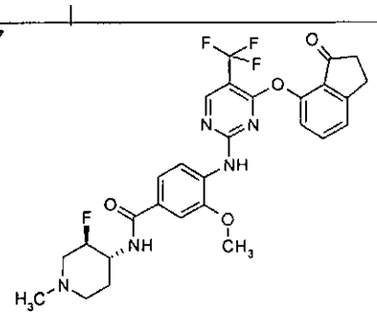
(2)

Ácido 2-cloro-4-[5-cloro-4-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-iloxi)-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-benzoico (65 mg), TBTU (60 mg) y DIPEA (0,1 mL) se suspenden en DMF (0,50 mL) y se agitan durante 5 min. Se añade 1-metilpiperdin-4-amina (18 mg) y la mezcla de reacción se agita durante otros 20 min. La mezcla de reacción se purifica mediante HPLC sin tratamiento (CI50 = 1 nmol).

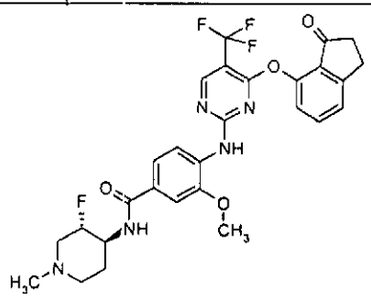
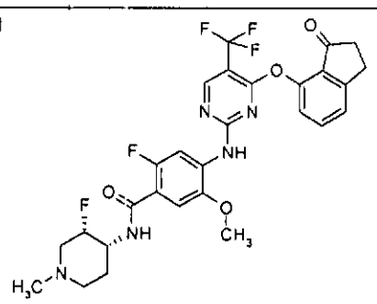
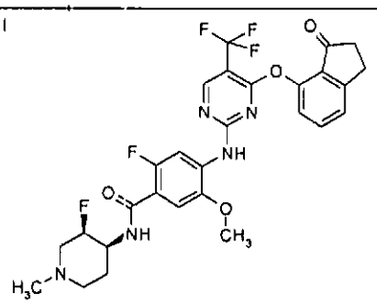
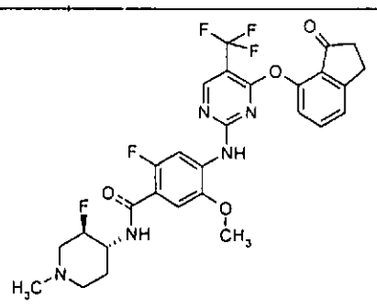
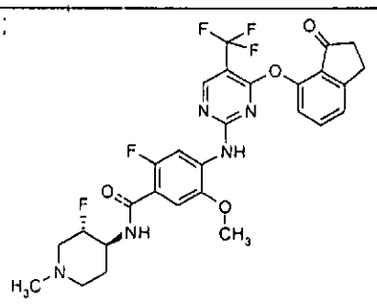
Análogamente, con las correspondientes 2-cloropirimidinas como precursores, se sintetizan los siguientes compuestos **3** a **215**:

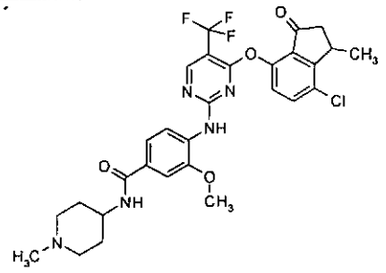
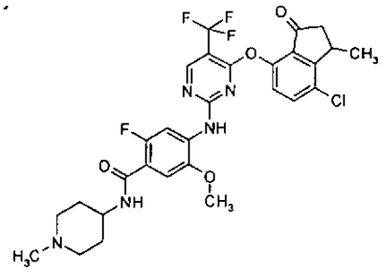
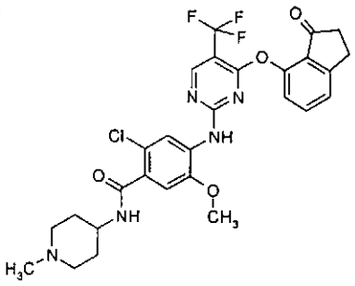
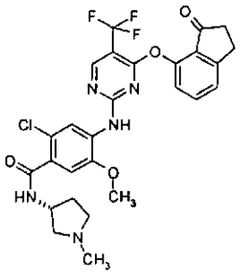
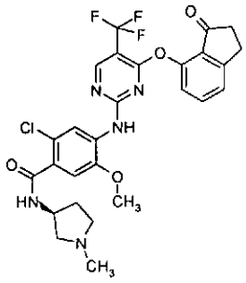
Tabla 1: Ejemplos 3 – 215

N.º	**Estructura**	**t_{Ret} (HPLC) [min]**	**MS $(M+H)^+$**	**PTK2 IC_{50} [nM]**

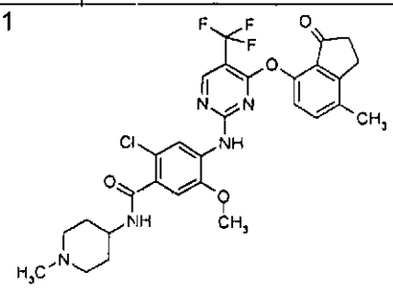
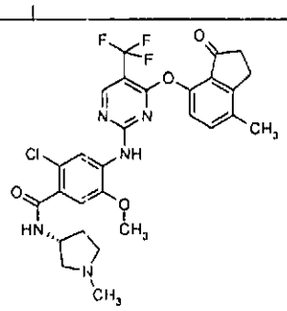
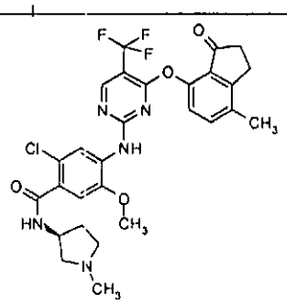
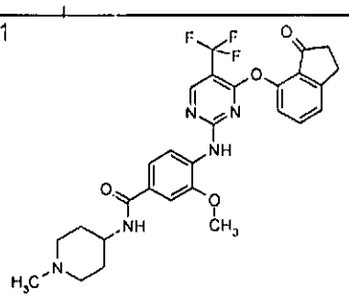
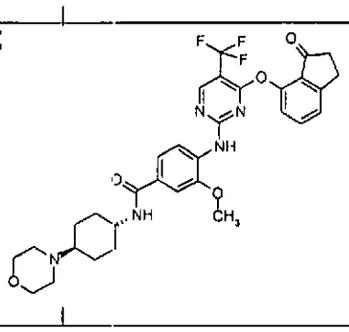
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
3		1,90	558	3
4		1,96	576	4
5		1,94	574	2
6		1,94	574	3
7		1,97	574	5

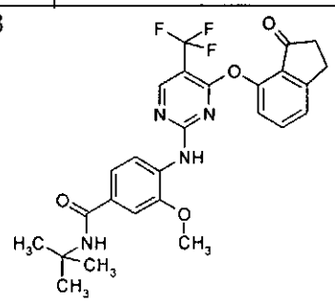
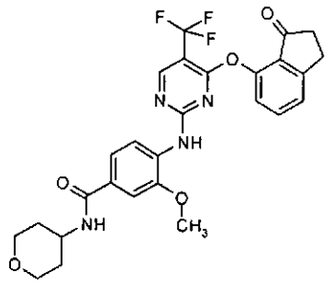
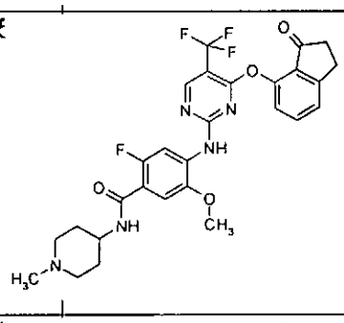
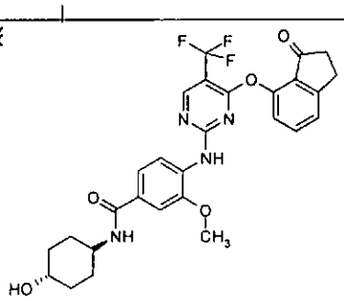
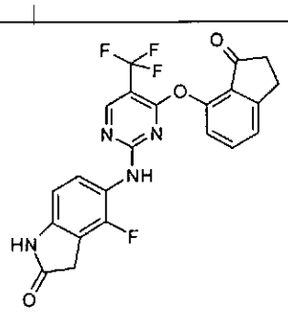
139

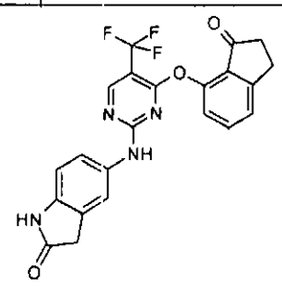
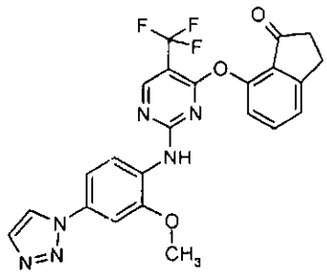
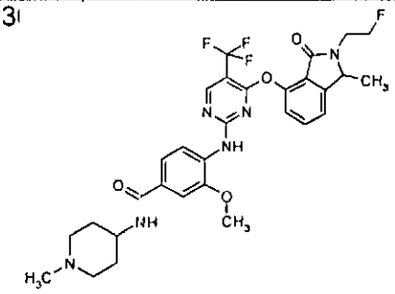
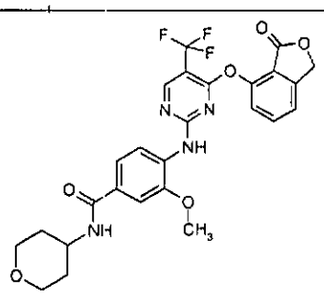
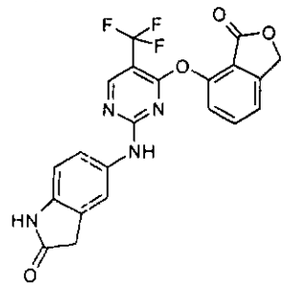
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
8		1,96	574	3
9		2,03	592	4
1[illegible]		2,03	592	5
1		2,04	592	7
1[illegible]		2,04	592	9

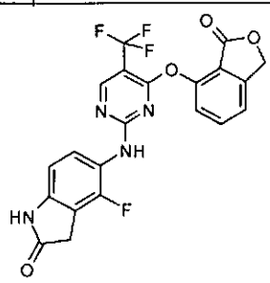
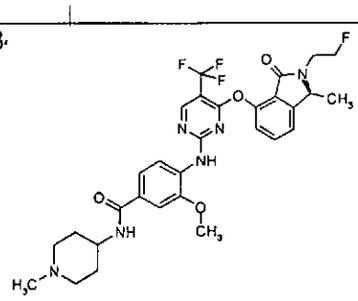
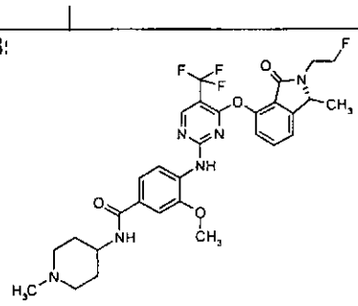
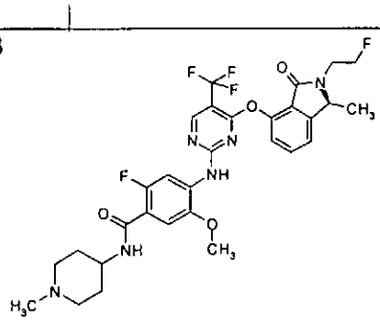
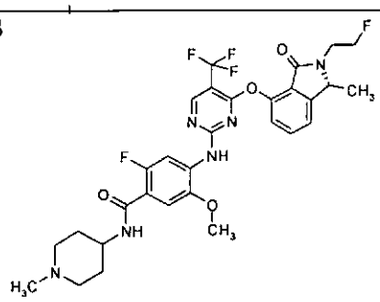
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		2,12	604	10
		2,20	622	16
1!		1,99	590	3
16		2,08	576	4
17		2,02	576	5

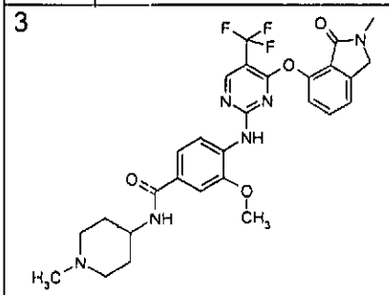
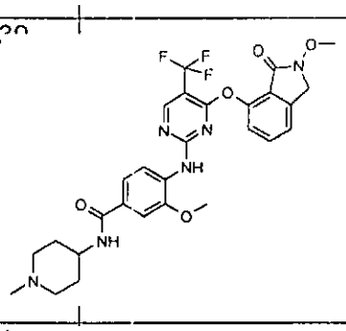
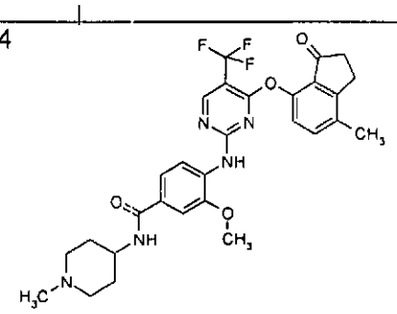
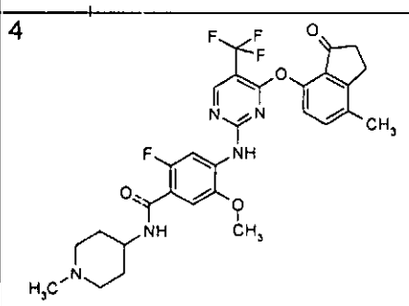
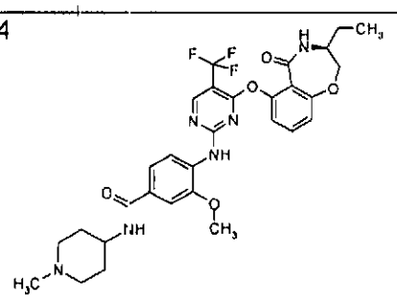
135

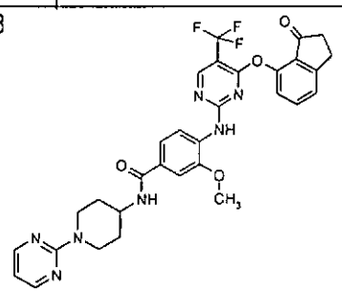
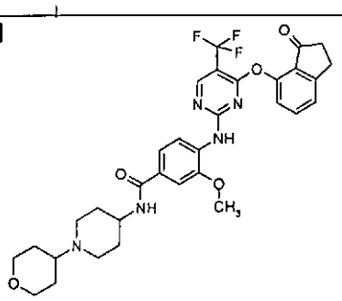
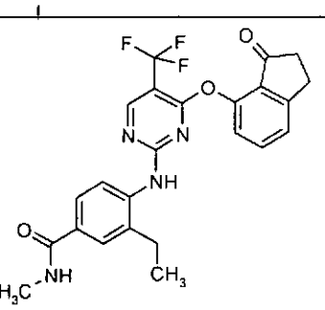
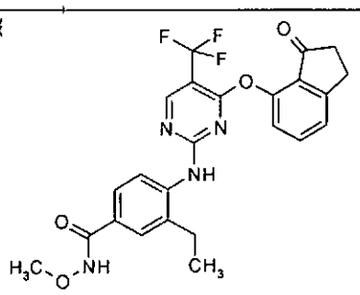
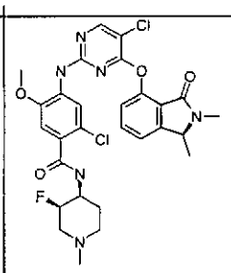
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
1		2,04	604	5
19		2,07	590	6
20		2,05	590	15
21		1,79	556	2
2:		2,02	626	5

N.°	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
23		2,19	515	10
24		1,96	543	7
25		2,04	574	4
26		1,90	555	5
27		1,75	459	9

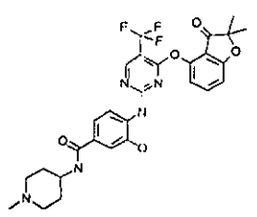
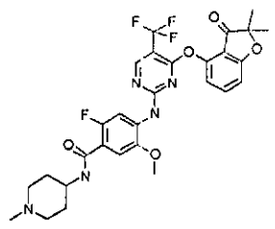
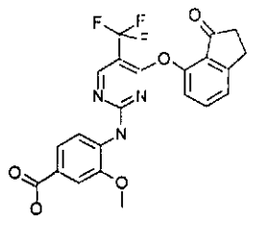
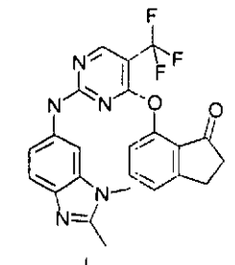
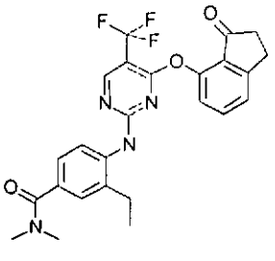
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
28		1,73	441	11
29		2,00	483	12
30		1,88	617	3
31		1,85	545	3
32		1,67	443	4

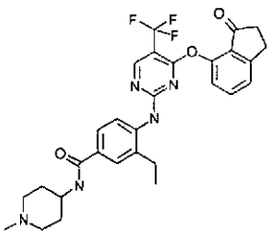
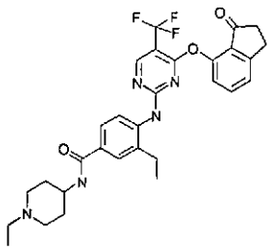
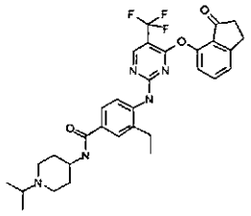
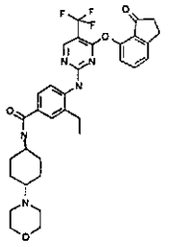
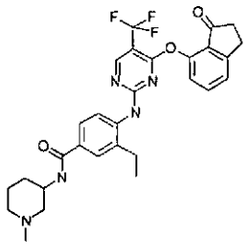
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
33		1,63	461	10
3		1,96	617	2
3		1,95	617	2
3		2,02	635	4
3		2,06	635	4

N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
3		1,89	571	1
30		1,83	587	2
4		2,09	570	2
4		2,17	588	3
4		1,91	615	309

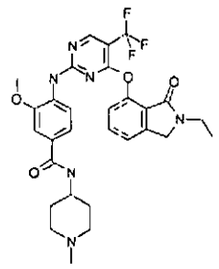
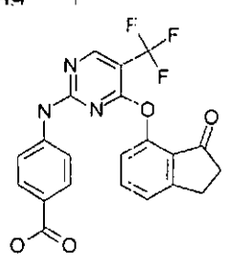
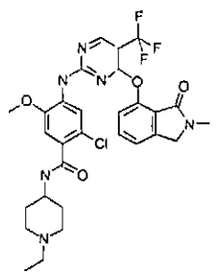
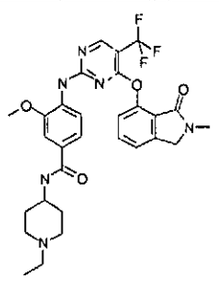
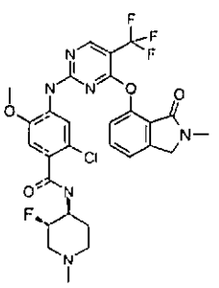
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
43		2,06	620	12
44		1,94	626	4
45		1,83	471	9
4(		1,65	487	11
47		1,79	603	1

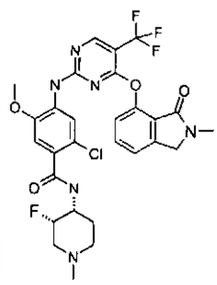
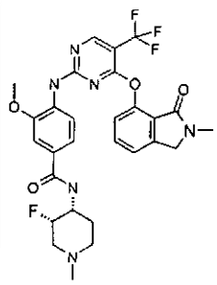
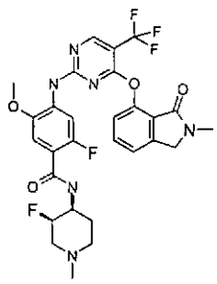
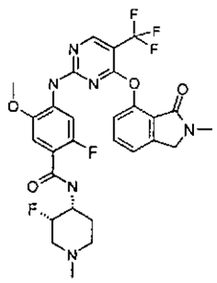
138

N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
48		2,05	586	5
		2,11	604	7
50		1,18	460	5
51		1,73	454	11
		1,90	485	51

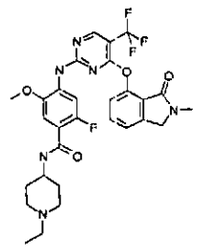
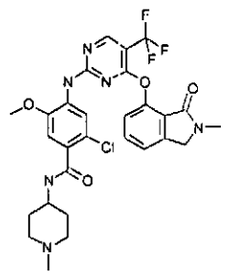
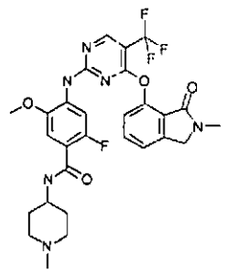
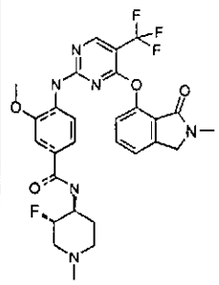
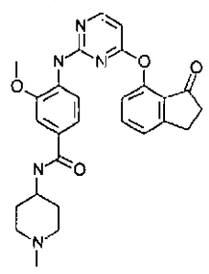
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,90	554	9
		1,98	568	10
55		2,08	582	8
56		1,93	624	17
57		1,96	554	9

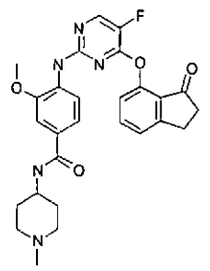
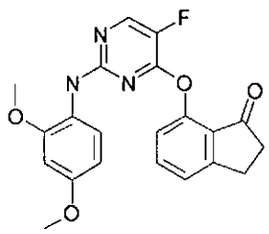
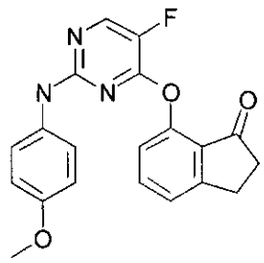
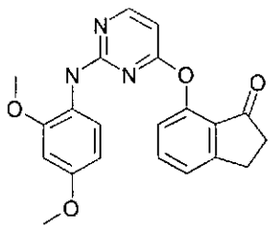
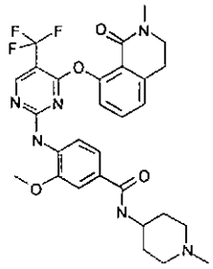
139

N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,79	585	5
59		1.10	430	26
		1,90	619	2
		1,86	623	2
62		1,81	623	2

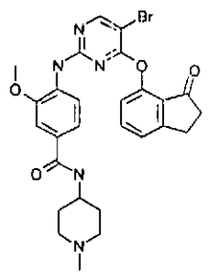
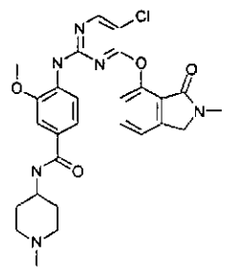
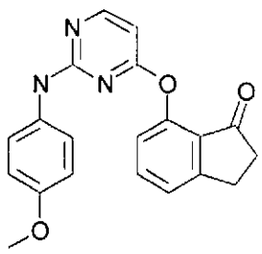
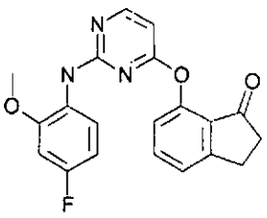
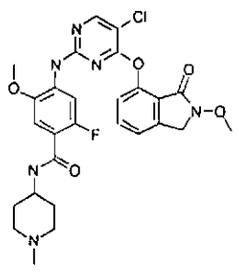
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
63		1,81	623	4
64		1,75	589	1
65		1,84	607	1
66		1,84	607	2

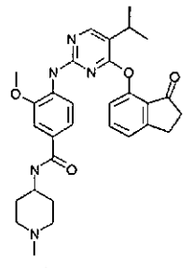
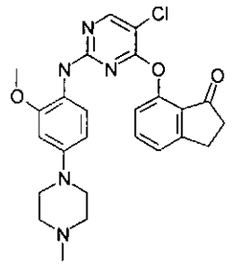
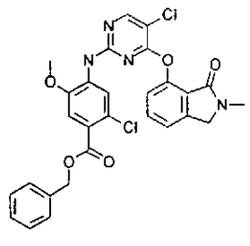
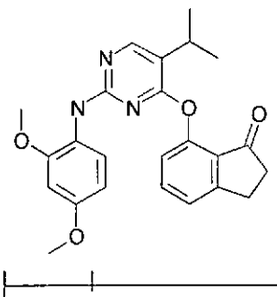
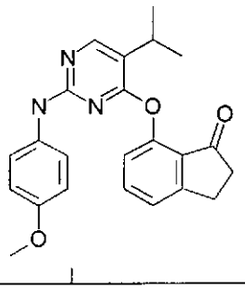
140

N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
67		1,67	385	2
		1,84	605	1
		1,87	589	1
70		1,76	589	1
		0,26	488	75

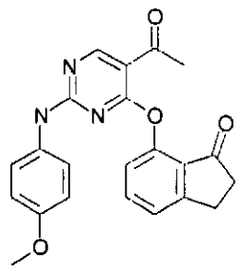
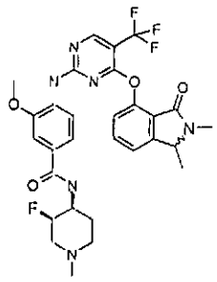
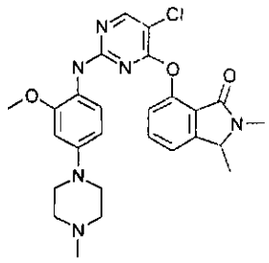
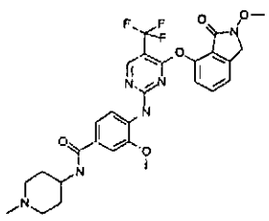
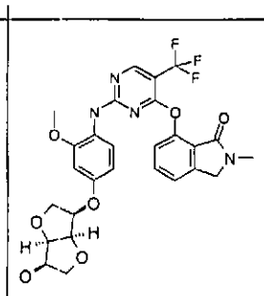
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,73	506	26
		1,99	396	60
		1,81	366	196
		1,79	378	400
		1,82	585	2

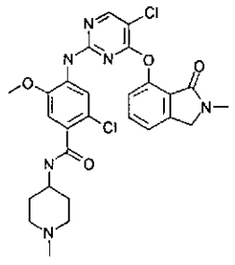
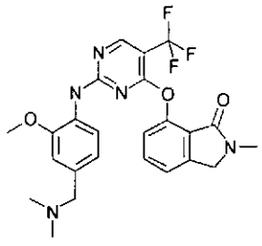
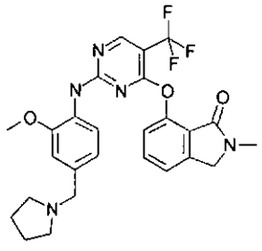
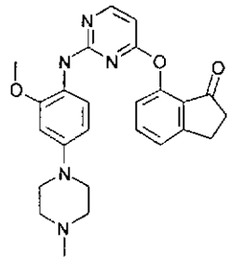
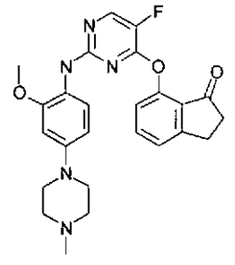
141

N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,84	566	2
		1,73	537	1
		1,71	348	400
		1,88	366	400
		1,77	571	1

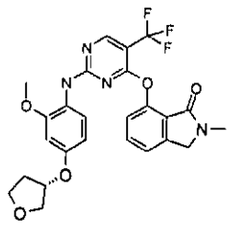
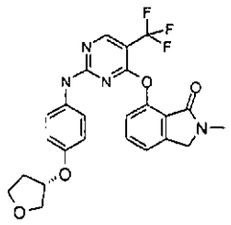
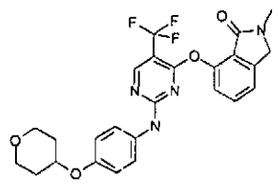
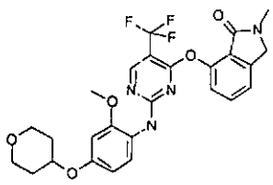
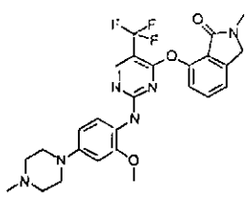
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,97	530	3
		1,89	480	2
84		2,28	565	53
		2,15	420	29
		2,06	390	34

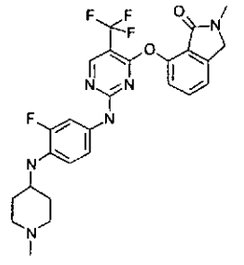
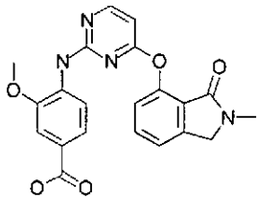
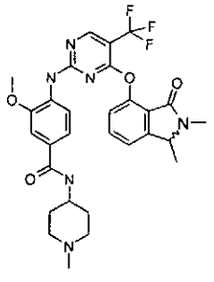
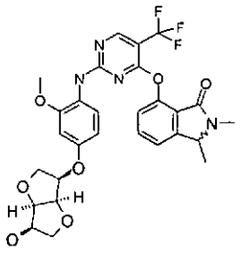
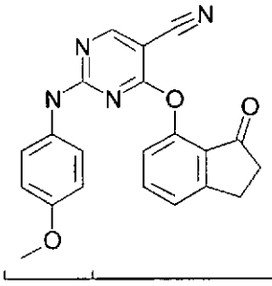
142

N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,75	390	227
88		1,73	569	1
		1,89	509	1
		1,84	587	2
91		1,65	545	3

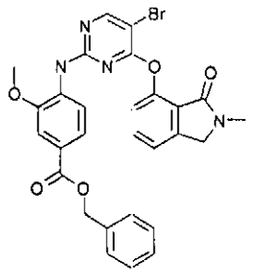
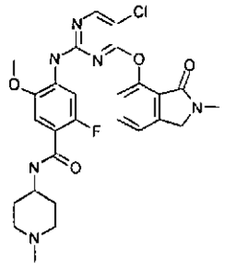
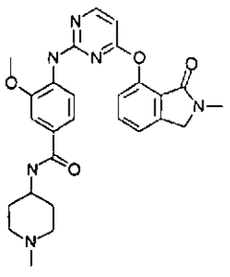
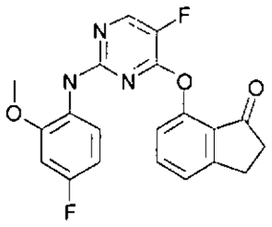
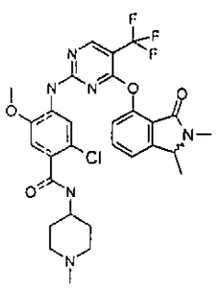
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,82	571	1
		2,05	443	1
		2,12	514	1
		1,73	446	400
		1,80	464	29

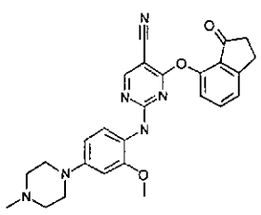
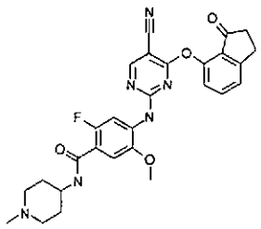
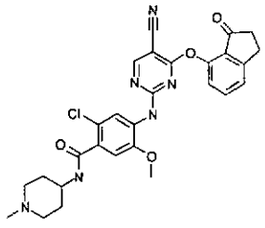
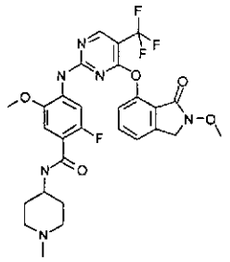
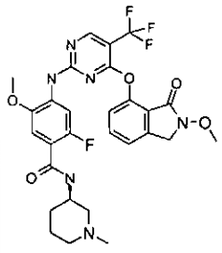
143

N.°	Estructura	t_{Rot} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
97		2,01	517	4
98		1,85	487	14
9[illegible]		1,87	501	36
		1,94	531	11
101		1,87	529	1

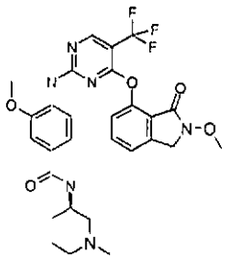
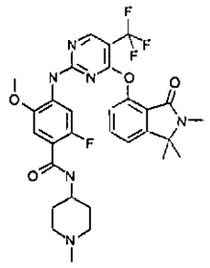
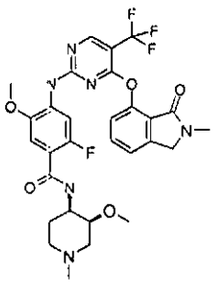
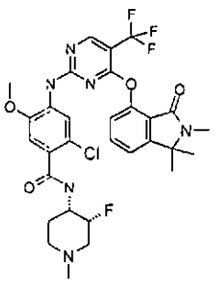
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,88	531	2
		1.00	407	400
104		1,87	585	1
105		1,76	589	1
		1,75	373	35

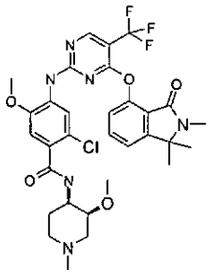
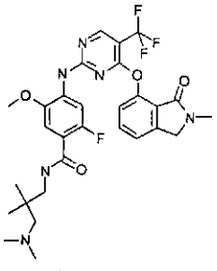
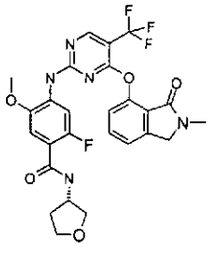
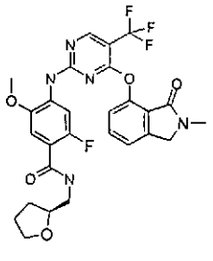
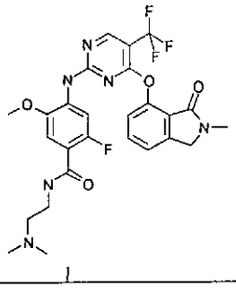
144

N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		2,23	575	400
		1,78	555	2
		1,51	503	16
		1,97	384	72
111		1,84	589	1

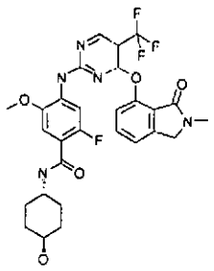
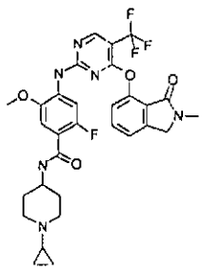
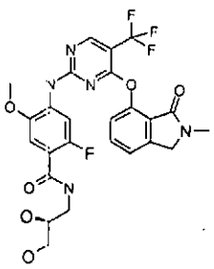
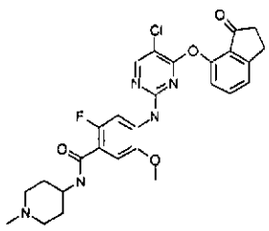
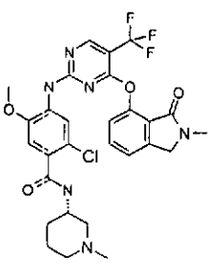
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,75	471	1
113		1,85	531	2
		1,80	547	1
		1,97	605	1
116		1,97	605	1

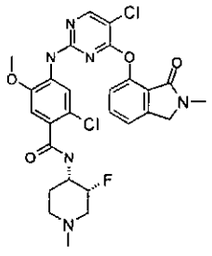
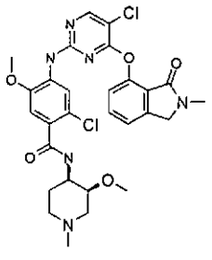
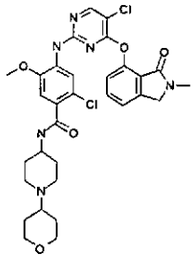
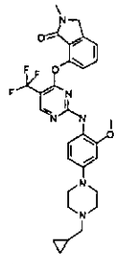
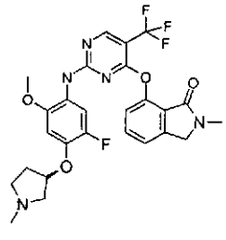
147

N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
117		1,87	587	1
		2,03	617	1
119		1,86	619	1
120		1,83	617	1

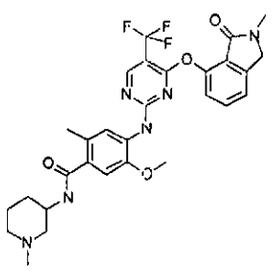
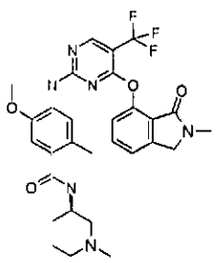
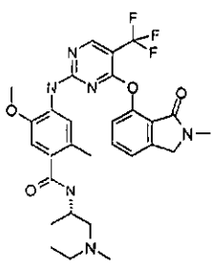
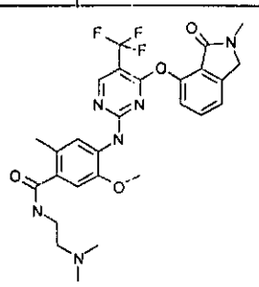
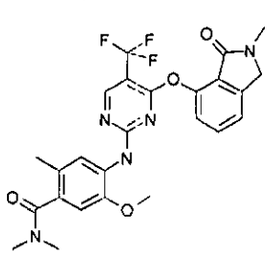
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
121		1,86	629	1
		2,19	605	2
123		1,80	562	3
124		1,90	576	6
		1,84	563	1

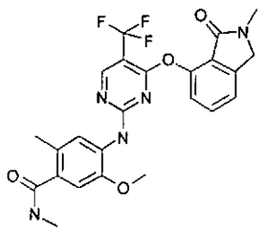
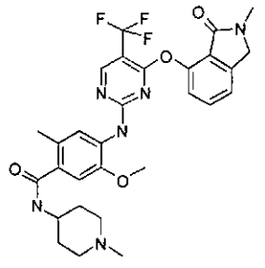
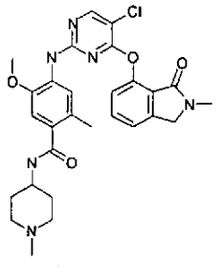
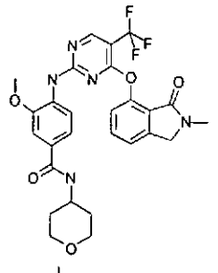
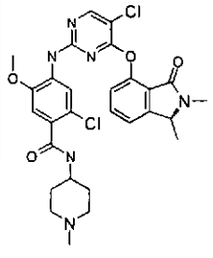
146

N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,78	590	2
		2,00	615	2
128		1,61	566	1
		1,99	540	2
130		1,88	571	1

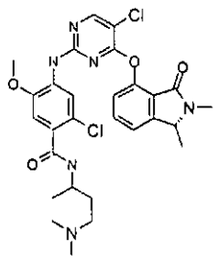
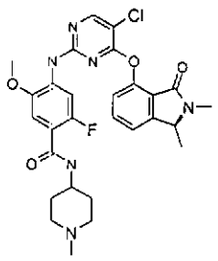
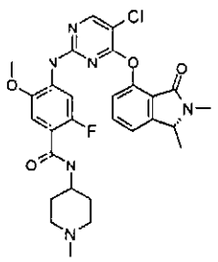
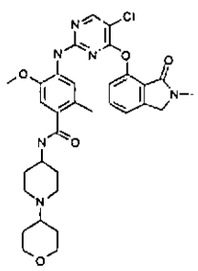
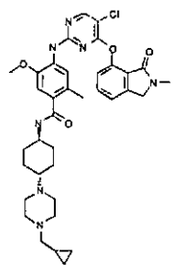
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
131		1,73	589	1
132		1.74	601	1
		1,73	641	1
		2,04	569	2
135		1,98	548	28

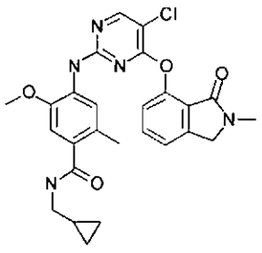
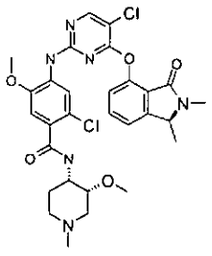
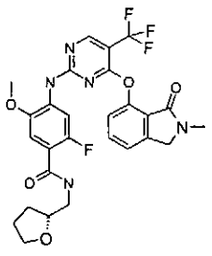
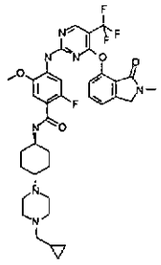
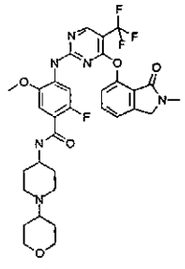
147

N.°	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,86	585	1
137		1,86	585	1
138		1,86	585	1
		1,79	559	1
		1,80	516	3

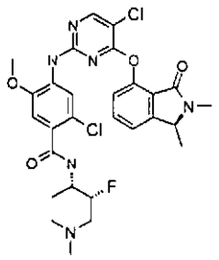
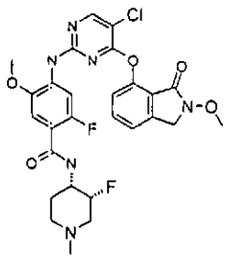
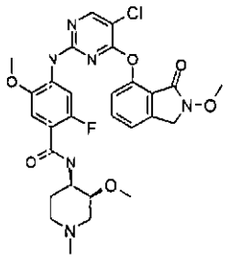
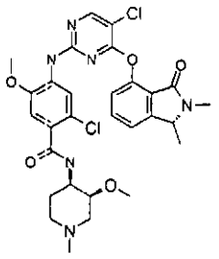
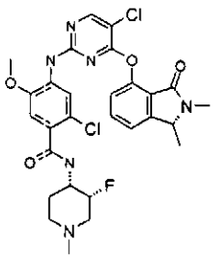
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,72	502	1
		1,77	585	1
		1,68	551	1
		1,79	558	3
145		1,78	585	1

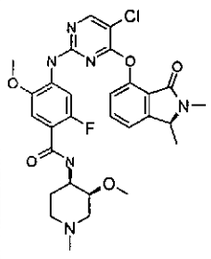
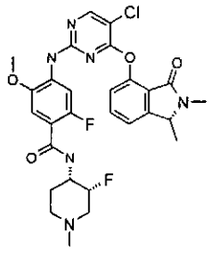
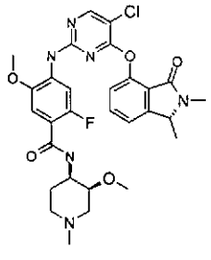
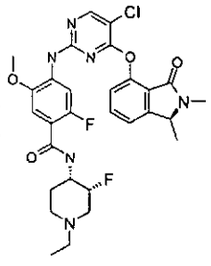
148

N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
146		1,79	585	1
147		1,81	569	1
148		1,81	569	1
		1,71	621	1
		1,89	674	2

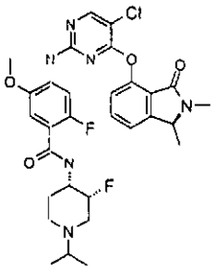
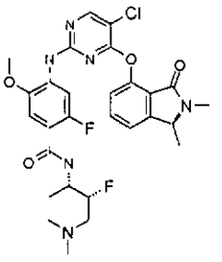
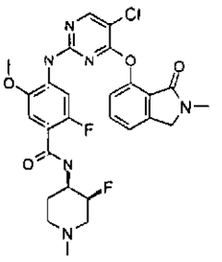
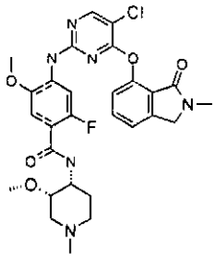
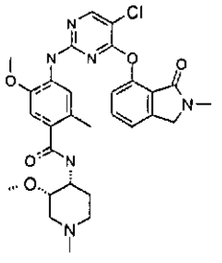
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,82	508	2
152		1,82	615	1
153		1,90	576	5
		2,02	712	3
		1,85	659	2

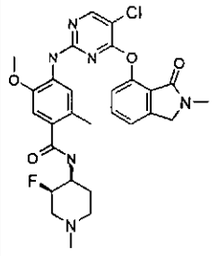
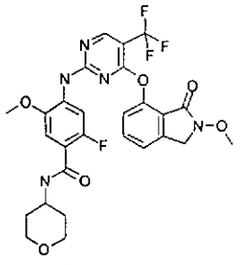
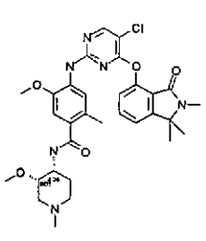
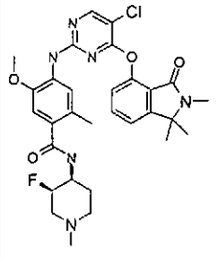
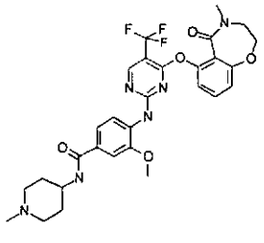
149

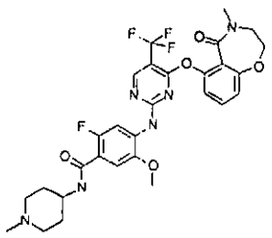
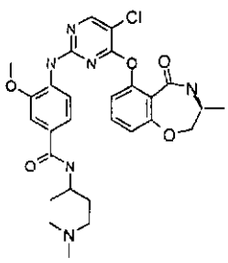
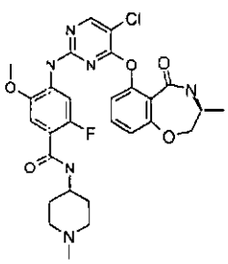
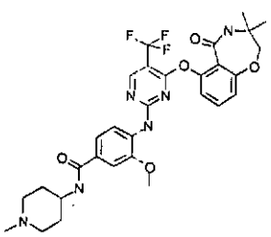
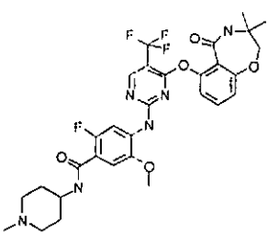
N.°	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
156		1,79	603	1
157		1,75	589	1
158		1,78	601	1
159		1,82	615	1
160		1,79	603	1

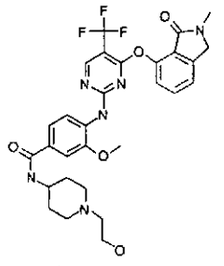
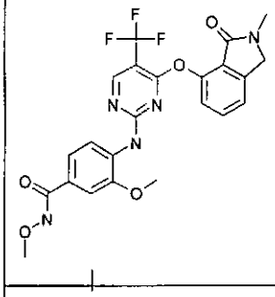
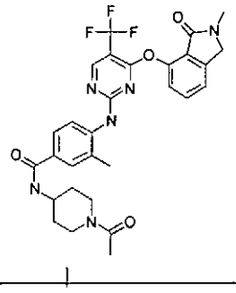
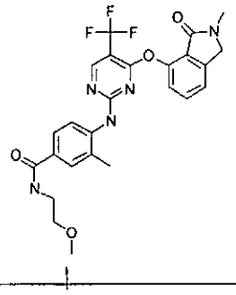
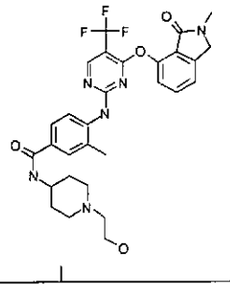
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
161		1,84	599	1
162		1,82	587	1
163		1,84	599	1
164		1,91	601	1

150

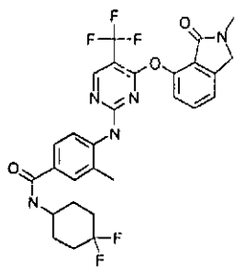
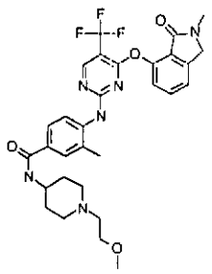
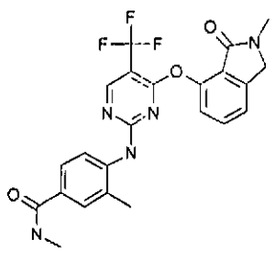
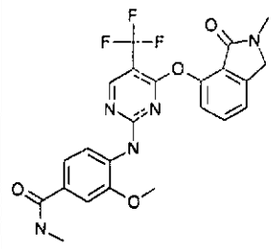
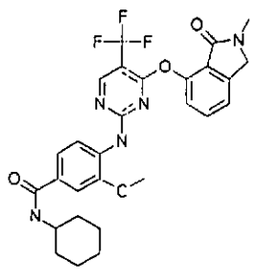
N.°	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
165		2,07	615	2
166		1,81	587	1
167		1.74	573	2
168		1,77	585	1
169		1,70	581	1

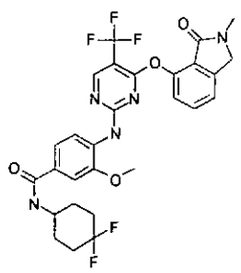
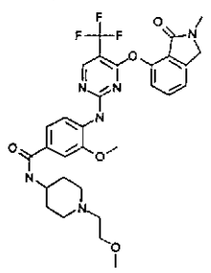
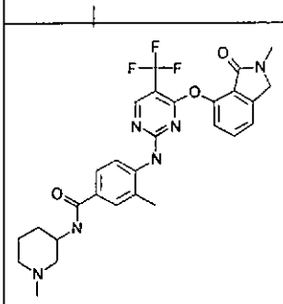
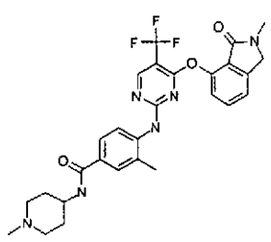
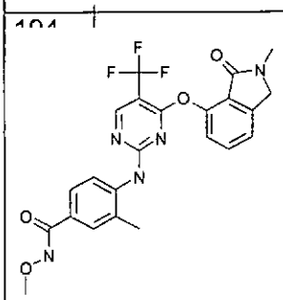
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
170		1,67	569	1
		1,81	592	4
	Chiral 	1,77	609	1
173		1.74	597	1
		1,76	601	9

N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,87	619	10
176		1.74	601	102
177		1,82	619	92
		2,08	615	400
		2,16	633	400

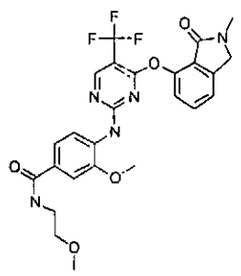
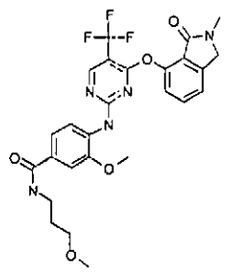
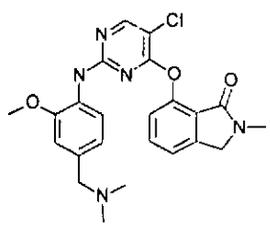
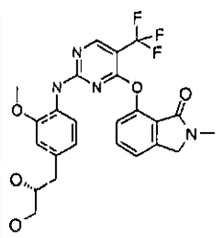
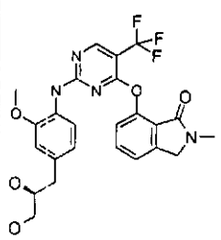
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,64	601	1
		1,40	504	1
		1,67	583	3
		1,68	516	2
		1,62	585	1

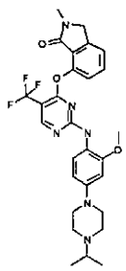
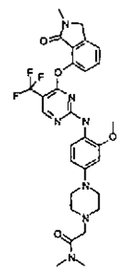
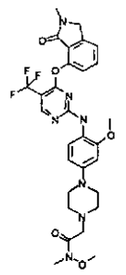
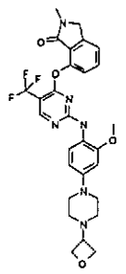
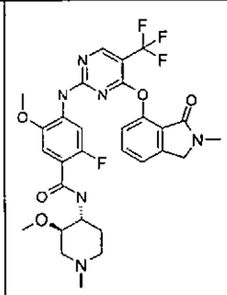
152

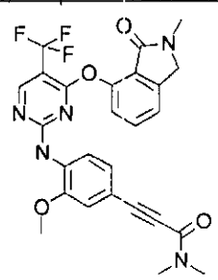
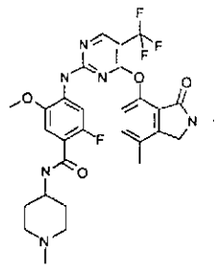
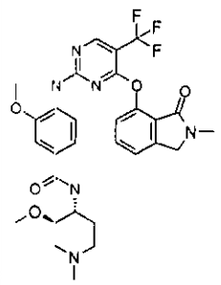
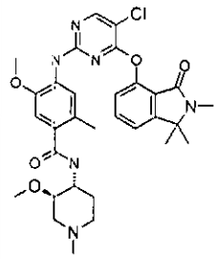
N.°	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
185		1,94	576	6
[illegible]		1,75	599	1
[illegible]		1,64	472	2
[illegible]		1.03	475	2
[illegible]		2,04	556	11

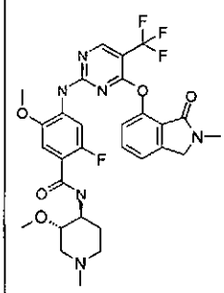
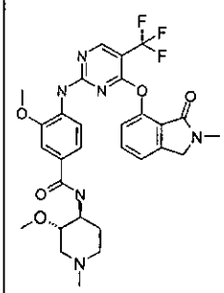
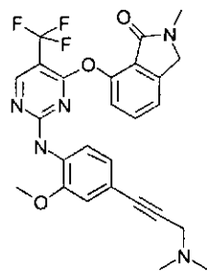
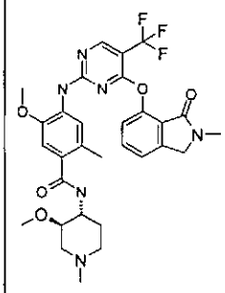
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,96	592	8
		1,77	615	1
		1,80	555	1
103		1,72	555	1
104		585	1,82	3

153

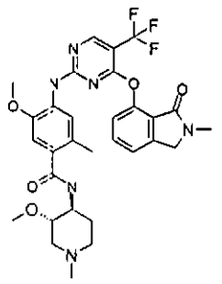
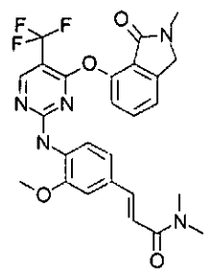
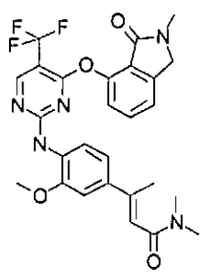
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,70	532	1
		1,75	546	3
		1,81	454	2
198		1,54	491	1
199		1,55	491	1

N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		2,02	357	1
201		1,77	600	1
		1,82	616	2
		1,76	571	2
204		1,95	619	2

N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,91	526	4
		1,88	603	2
207		1,70	601	1
208		1,75	609	1

N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
209		1,76	619	1
210		1,68	601	1
		1,98	512	1
212		1,72	615	1

157

N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
213		1.74	615	1
		1,82	528	4
215		1,86	542	3

Los siguientes ejemplos describen la acción biológica de los compuestos conformes a la invención, sin limitar la invención a estos ejemplos.

Ensayo enzimático de PTK2

Este ensayo utiliza enzima PTK2 activa (Invitrogen código PV3832) y poli-Glu-Tyr (4:1, Sigma P-0275) como sustrato de quinasa. La actividad de la quinasa se comprueba 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, Nº: AD0038).

Para la determinación de las curvas de concentración-efecto con inhibidores de PTK2, se diluyen los compuestos en serie en 10% de DMSO/H_2O y por pocillo de una

placa de microtitulación de 96 pocillos (placa de piso en U clara, Greiner Nº: 650101) se dispensan 10 µL de cada dilución (los inhibidores se ensayan por duplicado) y se mezclan con 10 µL/pocillo de PTK2 quinasa (0,01 µg/pocillo). La quinasa PTK2 se diluye previamente de manera correspondiente 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%, bajo adición de BSA recien preparado (fracción V, 1 mg/mL) y DTT (1 mM)). El compuesto de ensayo y la PTK2 quinasa se preincuban durante 1 h a TA y se agitan con 500 revoluciones/min. Luego se añaden 20 µL de ATP Mix (30 mM de TRIS/HCl pH 7,5, Bril al 0,02%, 0,2 mM de ortovanadato de sodio, 10 mM de acetato de magnesio, 0,1 mM de EGTA, 1 x cóctel inhibidor de fosfatasa 1 (Sigma, Nº: P2850), 50 µM de ATP (Sigma, Nº: A3377; 15 mM de solución madre)). La reacción se inicia por medio de la adición de 10 µL/pocillo de sustrato poli (Glu,Tyr) (25 µg/pocillo de poli(Glu, Tyr), 0,05 µg/pocillo de poli(Glu,Tyr) biotinilado disuelto en 250 mM de TRIS/HCl pH 7,5, 9 mM de DTT) – la concentración final de DMSO es, en este caso, del 2%. Después de 1 h de reacción de la quinasa (las placas se agitan a 500 rpm), la reacción se detiene con la adición de 12 µL/pocillo de 100 mM de EDTA, pH 8,0 y, en este caso, se agita durante otras 5 min a TA (500 rpm).

55 µL de la mezcla de reacción se transfieren a una placa de estreptavidina (Strepta Well High Bind (transparente, 96 pocillos) de Roche, Nº: 11989685001) y se incuban durante 1 h a TA (bajo agitación con 500 rpm). Luego se lava la placa de microtitulación tres veces con 200 µL/pocillo de D-PBS (Invitrogen, Nº:14190). Se añaden luego 100 µL de anticuerpo DELFIA Eu-N1 anti-fosfotirosina PY20 diluido en la relación 1:2000 (Perkin Elmer, Nº: AD0038, diluido en la relación 1:2000 en tampón de ensayo DELFIA (Perkin Elmer, Nº: 1244-111)) y se incuba durante 1 h a TA (bajo agitación con 500 rpm). Luego se lava la placa tres veces con 200 µL/pocillo de tampón de lavado DELFIA (Perkin Elmer, Nº: 1244-114), se añaden 200 µL/pocillo de solución de refuerzo (Perkin Elmer, Nº: 1244-105) y se incuban durante 10 min a TA (agitación con 300 rpm).

La fluorescencia de europio retardada en el tiempo se mide luego en un equipo lector de placas de microtitulación (Victor, Perkin Elmer). Como controles positivos sirven pocillos que contienen los controles de disolventes (DMSO al 2% en tampón de ensayo) y que muestran una actividad de quinasa no inhibida. Los pocillos que contienen los

tampones de ensayo en lugar de la enzima sirven para el control de la actividad de quinasa de fondo.

Los valores de IC_{50} se calculan a partir de análisis de concentración-efecto por cálculo iterativo con ayuda de un algoritmo de análisis de curvas sigmoidal (FIFTY, en base a GraphPAD Prism Versión 3.03) con coeficientes de Hill variables.

Ensayo en agar blando

Este ensayo celular se usa para determinar la influencia de inhibidores de PTK2 sobre el crecimiento de células de carcinoma de próstata PC-3 en agar blando ('anchorage-independent growth' – crecimiento independiente del anclaje). Después de un tiempo de incubación de dos semanas, se comprueba la actividad celular por medio de coloración de Alamar Blue (resazurina).

Se cultivan células PC-3 (ATCC CRL-1435) en frascos de cultivo celular (175 cm^2) con medio F12 de Kaighn (Gibco, N.º: 21127), que está suplementado con suero de ternero fetal al 10% (Invitrogen, Nº: 16000-044). Los cultivos se incuban en la incubadora a 37 °C y 5 % de CO_2 y se hacen pasar dos veces por semana. La tanda de ensayo se realiza en placas de microtitulación (Greiner, Nº: 655 185) y está compuesta de una capa inferior que se compone de 90 µL de medio con 1,2% de agarosa (Invitrogen, 4% de gel de agarosa 1x líquido 40 mL, Nº: 18300-012), luego de una capa celular en 60 µL de medio y 0,3% de agarosa y finalmente una capa superior con 30 µL de medio que contiene los compuestos de ensayo (sin adición de agarosa). Para la preparación de la capa inferior se hierve agarosa al 4% con 10x D-PBS (Gibco, Nº: 14200) y H_2O y así se prediluye en agarosa al 3% en 1 x D-PBS. Se regula con medio de cultivo (F12 de Kaighn /FCS al 10%) y FCS hasta una dilución final de agarosa al 1,2% en medio F12 de Kaighn con FCS al 10%. Cada pocillo de una placa de microtitulación se mezcla con 90 µL de la suspensión para la capa inferior y se enfría durante 1 h hasta TA. Para la capa celular, se desprenden células PC-3 por medio de tripsina (Gibco, 0,05 %; Nº: 25300), se cuentan y se siembran en 60 µL de medio F12 de Kaighn (FCS al 10%) con adición de agarosa al 0,3% (37 °C). Después de enfriar hasta TA durante 1 h, se añaden los compuestos de ensayo (30 µL de diluciones seriales) para determinaciones cuádruples. La concentración de los compuestos de ensayo cubre usualmente un rango de ensayo de entre 10 µM y 0,3 nM. Los compuestos (solución madre: 10 mM en 100% de DMSO) se prediluyen en

medio F12 de Kaighn + 6% de DMSO, para lograr una concentración final de 1% de DMSO. Las células se incuban a 37 °C y 5% de CO_2 en una atmósfera saturada de vapor de agua durante 14 días. La actividad metabólica de las células vivas se comprueba luego con el colorante Alamar Blue (AbD Serotec, N.º: BUF012B). Para ello, se añaden 18 µL/pocillo de una suspensión de Alamar Blue y se incuban durante aprox. 8 h en incubadora a 37 °C. Como control positivo se llenan los pocillos vacíos 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 la fluorescencia se determina por medio de un espectrómetro de fluorescencia (SpectraMAX GeminiXS, Molecular Devices). La longitud de onda de excitación es, en este caso, de 530 nm, la emisión de longitud de onda de emisión, de 590 nm.

Los valores de EC_{50} se calculan a partir de análisis de concentración-efecto por cálculo iterativo con ayuda de un algoritmo de análisis de curvas sigmoidal (FIFTY, en base a GraphPAD Prism Versión 3.03) con coeficientes de Hill variables.

Ensayo de fosfo-PTK2 (pY397)

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

Se cultivan células PC-3 (carcinoma de próstata, ATCC CRL-1435) en frascos de cultivo celular (175 cm^2) con medio F12 de Kaighn (Gibco, N.º: 21127) con adición de suero de ternero fetal al 10% (Invitrogen, Nº: 16000-044). Los cultivos se incuban en la incubadora a 37 °C y 5 % de CO_2 y se hacen pasar dos veces por semana.

Para la preparación de ensayo, se extienden en placas $2x10^4$ células por pocillo/90 µL de medio en placas de microtitulación de 96 pocillos (Costar, Nº: 3598) y se incuban durante la noche en incubadora a 37 °C y 5% de CO_2. Los compuestos de ensayo (10 µL de una dilución serial) se añaden al día siguiente. La concentración de los compuestos de ensayo cubre usualmente un rango de 50 µM y 0,8 nM. Los compuestos de ensayo (solución madre: 10 mM en 100% de DMSO) se diluyen en medio/medio 10% de DMSO de modo que la concentración final es de 1% de DMSO. Las células se incuban luego en incubadora a 37 °C y 5% de CO_2 durante 2 h. Luego se extrae el sobrenadante de cultivo y las células se fijan con 150 µL de 4% de formaldehído en D-PBS durante 20 min a TA. El césped de células se lava cinco veces con 200 µL de Triton

157

X-100 al 0,1% en D-PBS durante 5 min en cada caso y luego se incuba durante 90 min con tampón de bloqueo (5% de leche en polvo descremada (Maresi Fixmilch) en TBST (25 mM de Tris/HCl, pH 8,0, 150 mM de NaCl, 0,05% de Tween 20). El tampón de bloqueo se reemplaza por 50 µL del primer anticuerpo anti-fosfo PTK2 [pY397] monoclonal de conejo (Invitrogen/Biosource, Nº: 44-625G), que se diluye en la relación 1:200 en tampón de bloqueo. Con fines de control, se emplea de modo alternativo un anticuerpo PTK2 [total] (clon 4.47 monoclonal de ratón, Upstate, Nº: 05-537), diluido en la relación 1:400 en tampón de bloqueo. Esta incubación se realiza a 4 °C durante la noche. Más tarde, se lava el césped de células cinco veces con 100 µL de 0,1% de Tween en D-PBS durante 5 min y se realiza la adición de 50 µL/pocillo del segundo anticuerpo. Para la detección de anticuerpo de fosfo-PTK2 [pY397] ligado se emplea un anticuerpo de cabra-anti-conejo que está acoplado con peroxidasa de rábano picante (Dako, Nº: P0448; dilución en la relación 1:500 en tampón de bloqueo). Para la detección de anticuerpos de PTK2 [total] ligados se usa un anticuerpo de conejo-anti-ratón, que también está acoplado con peroxidasa de rábano picante (Dako, Nº: PO161; dilución en la relación 1:1000 en tampón de bloqueo). Esta incubación se realiza durante 1 h a TA bajo ligera agitación. El césped de células se lava nuevamente cinco veces con 100 µL de 0,1% de Tween en D-PBS durante 5 min en cada caso. Se lleva a cabo una coloración con peroxidasa por adición de 100 µL de solución colorante (mezcla 1:1 de sustrato de TMB peroxidasa (KPL, N.º: 50-76-02) y solución de peroxidasa B (H_2O_2) (KPL, N.º: 50-65-02). El desarrollo de color tiene lugar durante 10 - 30 min en la oscuridad. La reacción se detiene por medio de la adición de 100 µL/pocillo de una solución 1 M de ácido fosfórico. La absorción se determina fotométricamente a 450 nm con un medidor de absorción (VICTOR^3 PerkinElmer). Para determinar los valores de EC_{50}, se recurre a la inhibición de la coloración inmune anti-fosfo PTK2 [pY397]. La coloración con anticuerpos anti-PTK2 [total] sirve para fines de control y deberá permanecer constante bajo la influencia de los inhibidores. Los valores de CE_{50} se calculan a partir de análisis de concentración-efecto por cálculo iterativo con ayuda de un algoritmo de análisis de curvas sigmoidal (FIFTY, en base a GraphPAD Prism Versión 3.03) con coeficientes de Hill variables.

Las sustancias de la presente invención son inhibidores de PTK2-quinasa. Debido a sus propiedades biológicas, los nuevos compuestos de la fórmula general (1) o (1a), sus isómeros y sus sales fisiológicamente tolerables son apropiados para el tratamiento de enfermedades que están caracterizadas por una proliferación excesiva o anormal.

A enfermedades de este tipo pertenecen, por ejemplo: infecciones virales (por ejemplo HIV y sarcoma de Kaposi), inflamación y enfermedades autoinmunes (por ejemplo colitis, artritis, mal de Alzheimer, glomerulonefritis y curación de heridas), infecciones bacterianas, fúngicas y/o parasitarias, leucemia, linfoma y tumores sólidos (por ejemplo carcinomas y sarcomas), enfermedades cutáneas (por ejemplo psoriasis), enfermedades basadas en hiperplasia que están caracterizadas por un aumento de la cantidad de células (por ejemplo fibroblastos, hepatocitos, huesos y células de la médula ósea, cartílagos o células de la musculatura lisa o células epiteliales (por ejemplo, hiperplasia del endometrio)); enfermedades óseas y enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, reestenosis e hipertrofia).

Es posible tratar, por ejemplo, las siguientes enfermedades cancerosas con compuestos conformes a la invención, pero sin estar limitado a ello:

tumores cerebrales tales como, por ejemplo, neurinoma acústico, astrocitomas, tales como astrocitoma fibrilar, protoplasmático, gemistocitario, anaplástico, piloquístico, glioblastoma, gliosarcoma, xantoastrocitoma pleomórfico, astrocitoma de células gigantes subependimales y astrocitoma infantil desmoplástico; linfomas cerebrales, metástasis cerebrales; tumores hipofisarios, tales como prolactinoma, incidentaloma hipofisario, adenoma que produce HGH (hormona del crecimiento humano) y adenoma corticotrófico, craniofaringioma, meduloblastoma, meningeoma y oligodendroglioma;

tumores nerviosos tales como, por ejemplo, tumores del sistema nervioso vegetativo, tales como neuroblastoma, ganglioneuroma, paraganglioma (feocromocitoma, cromafinoma) y tumor de Glomus-caroticum, tumores en el sistema nervioso periférico, tales como neuroma por amputación, neurofibroma, neurinoma (neurilemmoma, schwannoma) y schwannoma maligno, así como tumores en el sistema nervioso central como tumores cerebrales y de la médula ósea; cáncer de intestino, tales como, por ejemplo, carcinoma rectal, carcinoma de colon, carcinoma anal y tumor del intestino delgado; tumores de los párpados (basalioma o adenocarcinoma del aparato de los párpados); retinoblastoma; carcinoma de páncreas; carcinoma de vejiga; tumores pulmonares (carcinoma bronquial – carcinoma de células pequeñas (SCLC), carcinoma de células no pequeñas (NSCLC), tales como, por ejemplo, carcinoma de epitelio escamoso de células de husillo, adenocarcinomas (acinario, papilar, bronquiolo-alveolar) y carcinoma bronquial de células grandes (carcinoma de células gigantes, carcinoma de

158

células claras); carcinoma de mama tales como carcinoma ductal, lobular, mucinoso o tubular, carcinoma de Paget; linformas no Hodgkin (NHL B-linfáticos o T-linfáticos), tales como leucemia de células pilosas, linforma de Burkitt o mucosis fungoides; enfermedad de Hodgkin; cáncer de útero (carcinoma del cuerpo o carcinoma del endometrio); síndrome de CUP (Cancer of Unknown Primary – cáncer de origen desconocido); cáncer de ovario (carcinoma de ovario - cistoma mucinoso o seroso, tumores del endometrio, tumores de células claras, tumor de Brenner) carcinoma de la vejiga biliar; carcinoma de las vías biliares tales como, por ejemplo, tumor de Klatskin; tumores de testículo (tumores de células germinales o no germinales); cáncer de laringe tales como, por ejemplo, carcinoma de cuerdas vocales supraglótico, glótico o subglótico; tumores óseos tales como, por ejemplo, osteocondroma, condroma, condroblastoma, fibroma condromixoide, condrosarcoma, osteoma, osteoidosteoma, osteoblastoma, osteosarcoma, fibroma óseo no osivizante, osteofibroma, fibroma óseo desmoplástico, fibrosarcoma óseo, histiocitoma fibroso maligno, osteoclastoma o tumor de células gigantes, sarcoma de Ewing, y plasmocitoma, tumores del cuello y la cabeza (tumores HNO), tales como, por ejemplo, tumores de los labios y la pocillo bucal (carcinoma de labios, lengua, pocillo bucal), carcinoma nasofaríngeo (tumores nasales, linfoepitelioma), carcinoma de faringe, carcinomas orofaríngeos, carcinomas de tonsillas (malignoma de tonsillas) y carcinomas de (la base de) la lengua, carcinoma hipofaríngeo, carcinoma de laringe, tumores de las pocilloes paranasales y la nariz interna, tumores de la glándula salival y tumores de oído; carcinoma de células hepáticas (carcinoma hepatocelular (HCC)); leucemias tales como, por ejemplo, leucemia linfática aguda/leucemia linfoblástica (ALL), leucemia mielocítica aguda (AML); leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mielocítica crónica (CML); carcinoma de estómago (adenocarcinoma papiar, tubular o mucinoso); melanomas malignos tales como, por ejemplo, melanoma superficial (SSM), nodular (NMM), lentigo-maligno (LMM), acrolentiginoso (ALM) o amelanótico (AMM); cáncer renal tales como, por ejemplo, carcinoma de células renales (hipernefroma o tumor de Grawitz); carcinoma de esófago; carcinoma de pene; carcinoma de próstata; tumores Scheiden (carcinoma vaginal o de colón); carcinomas de la tiroides tales como, por ejemplo, carcinoma de tiroides papilar, folicular, medular o anaplásico; carcinoma de timo (timoma); carcinoma de las vías urinarias (carcinoma de uretra, carcinoma urotelial) y carcinoma vulvar.

Los nuevos compuestos pueden emplearse para la prevención, tratamiento a corto o largo plazo de las enfermedades precedentemente mencionadas, eventualmente

también en combinación con radioterapia o con otros compuestos del "estado de la técnica", tales como, por ejemplo, sustancias citostáticas o citotóxicas, inhibidores de la proliferación de células, sustancias antiangiógenas, esteroides o anticuerpos.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden pasar a emplearse solos o en combinación con otras sustancias activas conformes a la invención, eventualmente también en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas.

Los agentes quimioterapéuticos que se pueden administrar en combinación con los compuestos según la invención comprenden, sin limitación, hormonas, análogos de hormonas y antihormonas (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortinsona, fluoximesterona, medroxiprogesterona, octreotide), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, luprolida), inhibidores de factores de crecimiento (factores de crecimiento, tales como, por ejemplo, "factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores son, por ejemplo, anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento e inhibidores de la tirosina quinasa tales como, por ejemplo, gefitinib, lapatinib y trastuzumab); inhibidores de la transducción de señales (por ejemplo, imatinib y sorafenib); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, tal 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 (por ejemplo, antraciclinas tales como doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina e idarrubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino); agentes de alquilación, por ejemplo, estramustina, mecloretamina, melfalano, clorambucilo, busulfano, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas, tales como, por ejemplo, carmustina y lomustina, tiotepa); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca tales como, por ejemplo, vinblastina, vindesina, vinorelbina y vincristina; y taxanos, tales como paclitaxel, docetaxel); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, tal como, por ejemplo, etopósido y etopofos, Teniposid, Amsacrin,

Topotecan, Irinotecan, mitoxantron) y diversos productos quimioterapéuticos, tales como Amifostin, Anagrelid, Clodronat, Filgrastin, interferon alfa, Leucovorin, Rituximab, Procarbazin, Levamisol, Mesna, Mitotan, Pamidronat y Porfimer.

Formas de administración adecuadas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones - en particular soluciones para inyección (s.c., i.v., i.m.) e infusión - zumos, emulsiones o polvos dispersables. En este caso, la proporción del o de los compuestos farmacéuticamente activos debe encontrarse en cada caso en el intervalo de 0,1 - 90 % en peso, preferentemente 0,5 - 50 % en peso de la composición total, es decir en cantidades que sean suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación abajo indicado. En caso necesario, las dosis mencionadas pueden administrarse varias veces al día.

Se pueden obtener los comprimidos correspondientes por mezcladura del o de los principios activos con excipientes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, disgregantes, tal como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes, tal como almidón o gelatina, lubricantes, tal como estearato de magnesio o talco y/o agentes para lograr un efecto de depósito, tal como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden constar también de varias capas.

De modo correspondiente, se pueden preparar grageas por revestimiento de núcleos preparados de modo análogo a los comprimidos con agentes utilizados usualmente en revestimientos de grageas, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcares. Para lograr un efecto de depósito o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede estar compuesto por varias capas. De igual manera, para conseguir un efecto de depósito, la envoltura de la gragea puede consistir en varias capas, pudiendo utilizarse los coadyuvantes arriba mencionados en el caso de los comprimidos.

Los zumos de los principios activos o las combinaciones de principios activos según la invención también pueden contener adicionalmente un edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un mejorador del sabor, por ejemplo, aromatizantes tales como vainillina o extracto de naranja. Además, pueden contener coadyuvantes de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa de

sodio, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección e infusión se preparan de la manera habitual, por ejemplo añadiendo isotonizantes, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes tales como sales alcalinas del ácido etilendiaminotetraacético, utilizando eventualmente emulsionantes y/o dispersantes, pudiendo emplearse, en el caso de utilizar agua como agente diluyente, eventualmente disolventes orgánicos como inductores de disolución o, respectivamente, disolventes auxiliares, y se envasan en frascos o ampollas para inyección o frascos para infusión.

Las cápsulas que contienen uno o varios principios activos, o bien combinaciones de principios activos, pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando los principios activos con soportes inertes, tales como lactosa o sorbita, e incorporándolos en cápsulas de gelatina.

Se pueden preparar supositorios apropiados, por ejemplo, mezclando con los vehículos previstos para ese fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

Como coadyuvantes se pueden mencionar, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos, tales como parafinas (p. ej. fracciones del petróleo), aceites de origen vegetal (p. ej. aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (p. ej. etanol o glicerina), sustancias de soporte, tales como, p. ej., harinas de piedra naturales (p. ej. caolines, arcillas, talco, greda), harinas de piedra sintéticas (p. ej. ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (p. ej. azúcar de caña, lactosa y glucosa), agentes emulsionantes (p. ej. lignina, lejías al sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y agentes deslizantes (p. ej. estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

La aplicación se realiza de forma usual, con preferencia por vía oral o transdérmica, con preferencia especial por vía oral. En el caso de la aplicación oral, los comprimidos pueden contener, por supuesto, además de los vehículos mencionados, también aditivos tales como, por ejemplo, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con otras sustancias aditivas, tales como almidón, con preferencia almidón de patata, gelatina y similares. Además, pueden utilizarse conjuntamente

agentes deslizantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco para la formación de los comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas los principios activos pueden llevar mezclados, además de los aditivos anteriormente citados, diferentes correctores de sabor o colorantes.

Para el caso de la aplicación parenteral, se pueden usar soluciones de los principios activos empleando materiales de soporte líquidos apropiados.

La dosificación para la aplicación intravenosa se encuentra en 1 - 1,000 mg por hora, preferiblemente entre 5 - 500 mg por hora.

A pesar de ello, puede ser eventualmente necesario desviarse de las cantidades mencionadas, a saber en función del peso corporal o del tipo de vía de aplicación, del comportamiento individual con respecto al medicamento, del tipo de su formulación y del instante o intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente contentarse con menos de la cantidad antes indicada, mientras que en otros casos debe rebasarse el límite superior indicado. En el caso de la administración de grandes cantidades, puede ser aconsejable distribuirlas en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran la presente invención sin limitar su alcance:

Ejemplos de formulación farmacéutica

A) Comprimidos	por comprimido
principio activo según fórmula (1)	100 mg
lactosa	140 mg
almidón de maíz	240 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
estearato de magnesio	5 mg
	500 mg

El principio activo molido finamente, la lactosa y una parte del almidón de maíz se mezclan entre sí. La mezcla se tamiza, a continuación se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. El granulado, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se prensa para formar comprimidos de una forma y tamaño apropiados.

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

El principio activo finamente molido, una parte del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza y se elabora con el resto del almidón de maíz y agua para formar un granulado que se seca y se tamiza. A ello se añaden el carboximetilalmidón sódico y el estearato de magnesio, se mezclan y se comprime la mezcla para formar comprimidos de tamaño apropiado.

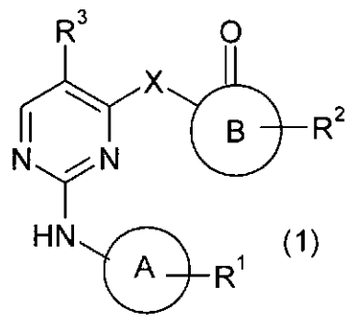
C) Solución en ampollas

principio activo según fórmula (1)	50 mg
cloruro de sodio	50 mg
Aqua pro inj.	5 ml

El principio activo se disuelve al pH propio o, eventualmente, a pH 5,5 - 6,5 en agua y se mezcla con cloruro de sodio como isotonificante. La solución obtenida se filtra hasta quedar exenta de pirógenos y el filtrado se envasa en ampollas en condiciones asépticas, que luego se esterilizan y se cierran por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de principio activo.

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general (1),



(1)

en donde

A significa un radical, eventualmente sustituido con uno o varios R^1, iguales o diferentes, seleccionados del grupo consistente en cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-15} y heteroarilo de 5-12 miembros;

B significa un sistema de anillos carbocíclico o heterobicíclico de 9-11 miembros, eventualmente sustituido con uno o varios R^2 iguales o diferentes,

X representa O, S o CH_2;

$\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^2}$ significan, en cada caso de modo independiente entre sí, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por R^a, R^b y R^a sustituido con uno o varios R^c y/o R^b iguales o diferentes,

$\mathbf{R^3}$ significa un radical seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, $-OR^c$, $-OCF_3$, $-SR^c$, $-NR^cR^c$, $-CF_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} y haloalquiloxi C_{1-3};

cada R^a está seleccionado, independientemente uno de otro, del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-16}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

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

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

cada R^c es, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R^d y/o R^e iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-11}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

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

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

cada **R^e** es, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R^f y/o R^g iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquilalquilo C_{4-11}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

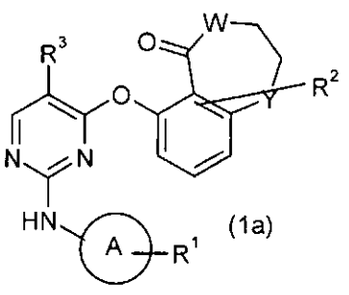
cada **R^f** es un radical adecuado y, en cada caso independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente en halógeno y $-CF_3$; y

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

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X significa oxígeno.

3. Compuestos de la fórmula general (1a),



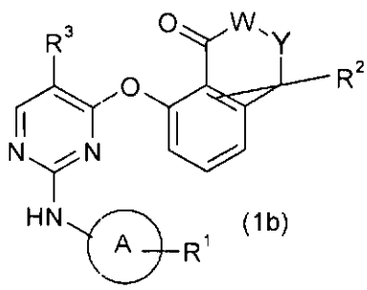
(1a)

en donde

W e Y, en cada caso independientemente uno de otro, significan CH_2, O, N-R^e o N-OR^e, y

A, R^1, R^2 y R^3 están definidos como en la reivindicación 1.

4. Compuestos de la fórmula general (1b),



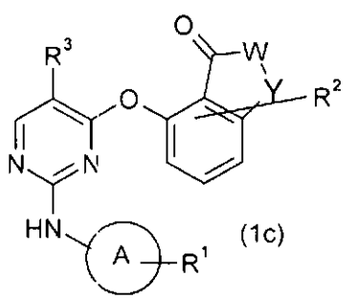
(1b)

en donde

W e Y, en cada caso independientemente uno de otro, significan CH_2, O, N-R^e o N-OR^e, y

A, R^1, R^2 y R^3 están definidos como en la reivindicación 1.

5. Compuestos de la fórmula general (1c),



(1c)

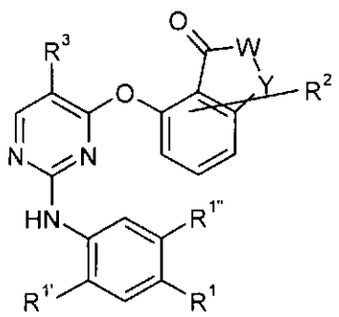
en donde

W e Y, en cada caso independientemente uno de otro, significan CH_2, O, N-R^e o N-OR^e, y

A, R^1, R^2 y R^3 están definidos como en la reivindicación 1.

6. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde A es fenilo.

7. Compuestos de la fórmula general (1d),



(1d)

en donde

W e Y, en cada caso independientemente uno de otro, significan CH_2, O, N-R^e o N-OR^e, y

R^1 significa un radical seleccionado del grupo compuesto por R^a, R^b y R^a sustituido con uno o varios R^c y/o R^b iguales o diferentes;

y cada **R^a** está seleccionado, independientemente uno de otro, del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-16}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

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

164

$-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$,

$-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $[N(R^g)C(O)]_2OR^c$,

$-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ y $N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,

cada **R^c** es, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R^d y/o R^e iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-11}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

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

cada **R^e** es, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R^f y/o R^g iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquilalquilo C_{4-11}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada $\mathbf{R^f}$ es un radical adecuado y en cada caso independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente en halógeno y $-CF_3$; y

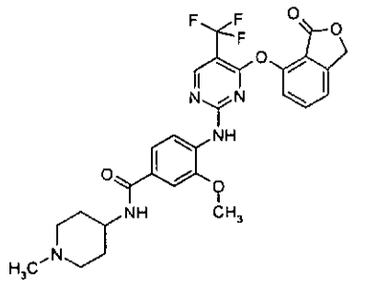
cada uno de $\mathbf{R^g}$ es, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, y

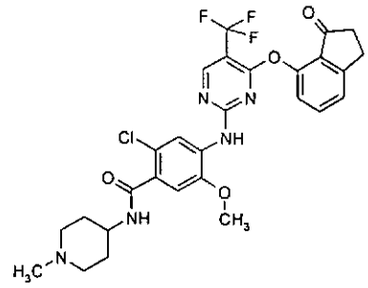
$\mathbf{R^{1'}}$ y $\mathbf{R^{1''}}$, en cada caso independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, halógeno y $-OR^c$, y

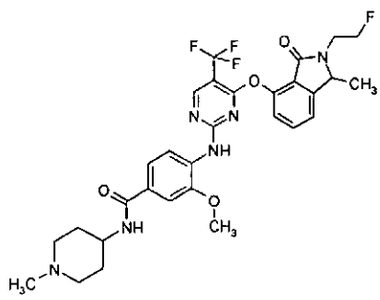
$\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ están definidos como en la reivindicación 1.

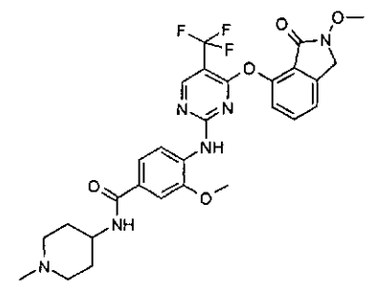
8. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^3 es Cl o CF_3.

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

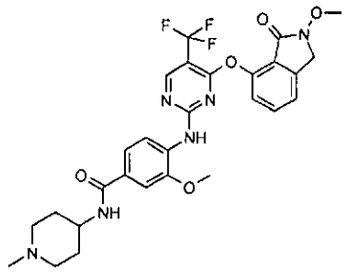


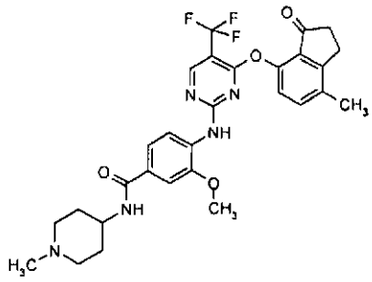


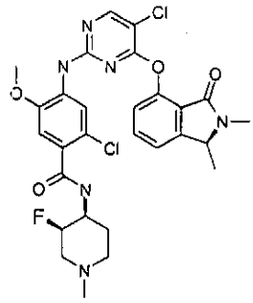


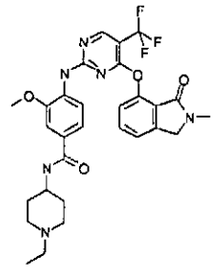


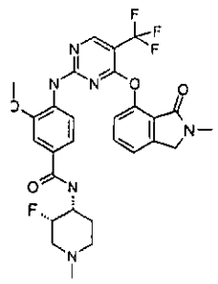
165

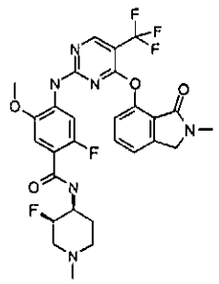


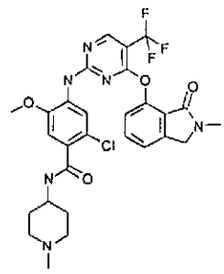


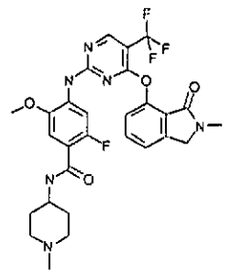


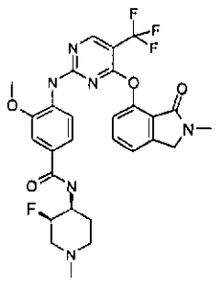


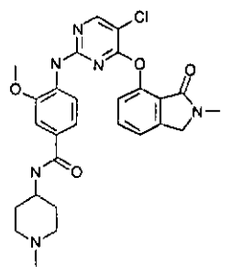




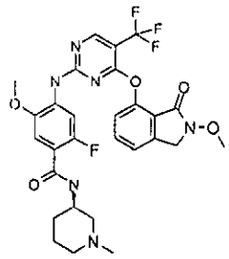


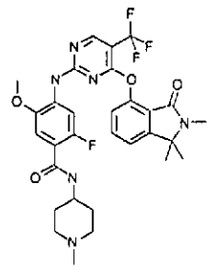


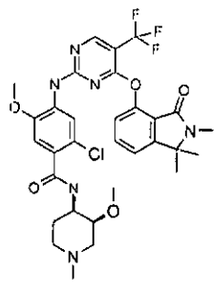


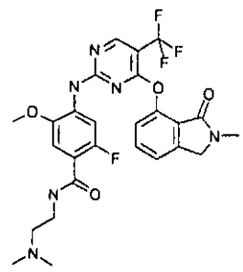


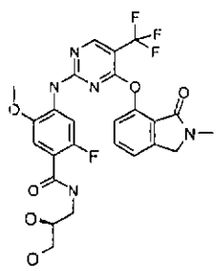
166

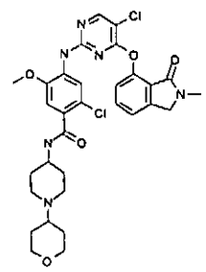


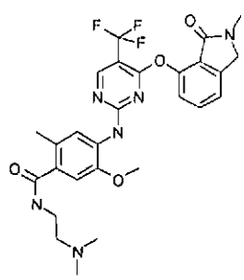


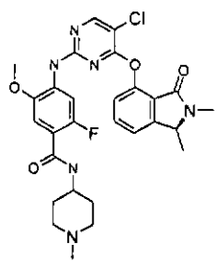


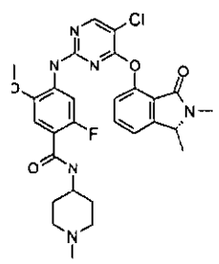


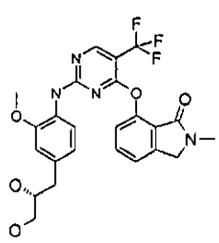


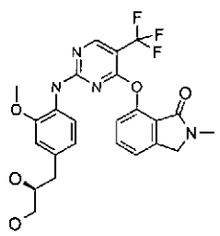


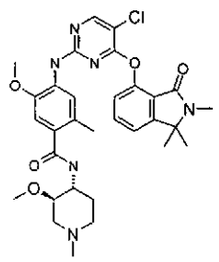












10. Compuestos - o sus sales farmacéuticamente activas - de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, para su uso como medicamento.

11. Compuestos – o sus sales farmacéuticamente activas - de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 para preparar un medicamento con acción antiproliferativa y/o proapoptótica.

12. Preparados farmacéuticos que contienen como sustancia activa uno o varios compuestos de las fórmulas generales (1), (1a), (1b), (1c) o (1d) conforme a una de las reivindicaciones 1 a 8 o sus sales fisiológicamente aceptables, eventualmente en combinación con sustancias adyuvantes y/o de soporte.

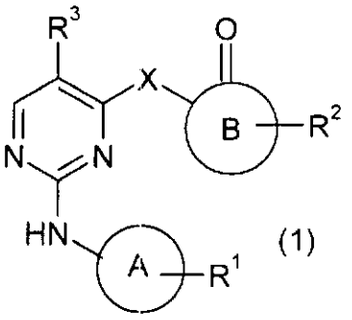
13. Uso de compuestos de las fórmulas generales (1), (1a), (1b), (1c) o (1d) de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

14. Preparación farmacéutica que abarca un compuesto de la fórmula general (1), (1a), (1b), (1c) o (1d) de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 y al menos otra sustancia activa citostática o citotóxica, diferente de la fórmula (1), (1a), (1b), (1c) o (1d), eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente inocuas.

167

RESUMEN

La presente invención comprende compuestos de la fórmula general (1)



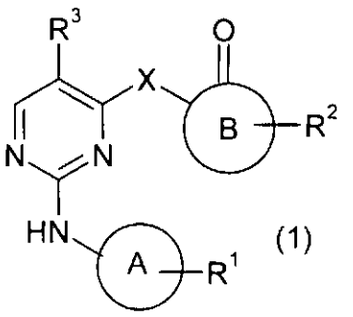
(1)

en donde

A, B, X, R^1 a R^3 son como se definen en la reivindicación 1, que son adecuados para el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por una proliferación excesiva o anómala de células, así como a su uso para la producción de un medicamento con las propiedades mencionadas precedentemente.

Nuevos compuestos de hidroxiareno

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



(1)

en la que los radicales A, B, X, R^1 a R^3 tienen los significados mencionados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, a sus isómeros, a procedimientos para la producción de estas pirimidinas, así como a su utilización como medicamento.

Antecedentes de la invención

Las células tumorales, que adquieren las propiedades para la invasión y la metástasis, requieren de señales de supervivencia específicas. Estas señales permiten evitar los mecanismos especiales de la apoptosis (anoikis), que son desencadenados, por ejemplo, por la pérdida de la adhesión celular. En este proceso, la quinasa de adhesión focal (FAK/PTK2) representa una de las moléculas señal esenciales que, por un lado, controla las interacciones de la matriz celular a través de las llamadas "adhesiones focales" y, por otro, media en la resistencia a anoikis. Una intromisión en estos mecanismos por medio de la inhibición de PTK2 puede conducir a la muerte celular apoptótica de las células tumorales, así como limitar el crecimiento invasivo y metastatizante de tumores. Más allá de ello, la quinasa de adhesión focal posee un importante significado para el crecimiento, la migración y la supervivencia de las células endoteliales asociadas al tumor. Por ello, a través de la inhibición de PTK2 también se puede lograr una acción antiangiogénica.

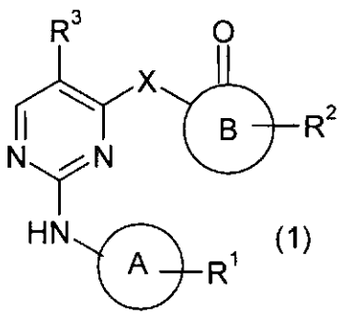
Las pirimidinas son generalmente conocidas como inhibidores de quinasas. Así, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional WO 2008038011 se describen pirimidinas como inhibidores de la aurora quinasa, en donde estas pirimidinas presentan en la posición 4 un grupo oxi-metil-piperidina y en la posición 5 flúor como sustituyentes.

La presente invención tiene la misión de presentar nuevas sustancias activas que puedan emplearse para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala.

Descripción detallada de la invención

Ahora se halló, sorprendentemente, que los compuestos de la fórmula general (1), en donde los radicales A, B, X y R^1 - R^3 tienen los significados mencionados en lo que sigue, actúan como inhibidores de tirosina quinasas específicas. De esta manera, los compuestos según la invención se pueden usar, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades que están relacionadas con la actividad de las tirosina quinasas específicas y que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (**1**)



(1)

en donde

A significa un radical, eventualmente sustituido con uno o varios R^1, iguales o diferentes, seleccionados del grupo consistente en cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-15} y heteroarilo de 5-12 miembros;

B significa un sistema de anillos carbocíclico o heterobicíclico de 9-11 miembros, eventualmente sustituido con uno o varios R^2 iguales o diferentes,

X representa O, S o CH_2;

R^1 y **R^2** significan, en cada caso de modo independiente entre sí, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por R^a, R^b y R^a sustituido con uno o varios R^c y/o R^b iguales o diferentes,

R^3 significa un radical seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, -OR^c, -OCF_3, -SR^c, -NR^cR^c, -CF_3, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO_2, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} y haloalquiloxi C_{1-3};

cada R^a está seleccionado, independientemente uno de otro, del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-16}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

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

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

cada **R^c** es, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R^d y/o R^e iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-11}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

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

cada $\mathbf{R^e}$ es, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R^f y/o R^g iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquilalquilo C_{4-11}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

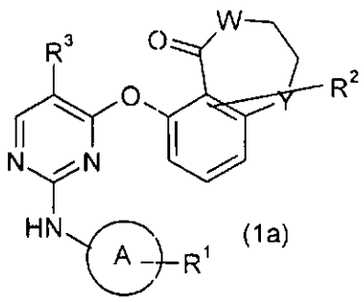
cada $\mathbf{R^f}$ es un radical adecuado y, en cada caso independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente en halógeno y $-CF_3$; y

cada $\mathbf{R^g}$ es, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquilalquilo C_{4-11}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuos.

Un aspecto de la invención son los compuestos de la fórmula general (1), en donde X significa oxígeno.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1a),



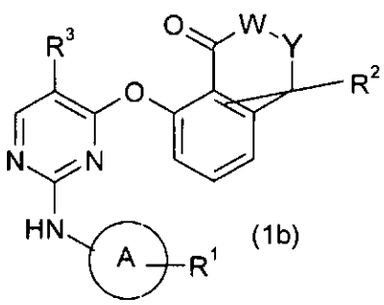
(1a)

en donde

W e Y, independientemente uno de otro, significan CH_2, O, N-R^e o N-OR^e, y

A, R^1, R^2 y R^3 están definidos como en la reivindicación 1.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1b),



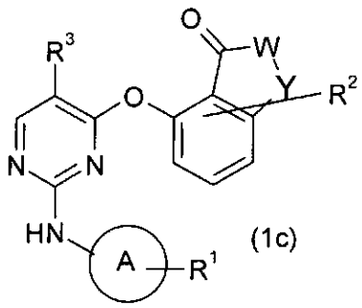
(1b)

en donde

W e Y, independientemente uno de otro, significan CH_2, O, N-R^e o N-OR^e, y

A, R^1, R^2 y R^3 están definidos como en la reivindicación 1.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1c),



(1c)

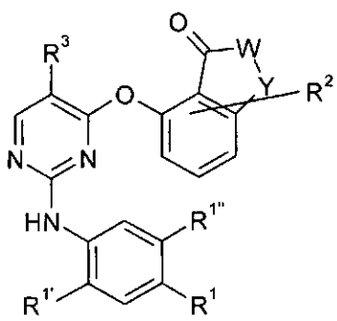
en donde

W e Y, independientemente uno de otro, significan CH_2, O, N-R^e o N-OR^e, y

A, R^1, R^2 y R^3 están definidos como en la reivindicación 1.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1), (1a), (1b) o (1c), en donde A es fenilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1d),



(1d)

en donde

W e Y, en cada caso independientemente uno de otro, significan CH_2, O, N-R^e o N-OR^e, y

R^1 significa un radical seleccionado del grupo compuesto por R^a, R^b y R^a sustituido con uno o varios R^c y/o R^b iguales o diferentes;

y cada **R^a** está seleccionado, independientemente uno de otro, del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-16}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros,

heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

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

$-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$,

$-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $[N(R^g)C(O)]_2OR^c$,

$-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ y $N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,

cada $\mathbf{R^c}$ es, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R^d y/o R^e iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-11}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada $\mathbf{R^d}$ es un radical adecuado y, en cada caso independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente en =O, $-OR^e$, haloalquiloxi C_{1-3}, $-OCF_3$, =S, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$,

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

cada $\mathbf{R^e}$ es, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R^f y/o R^g iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquilalquilo C_{4-11}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada $\mathbf{R^f}$ es un radical adecuado y en cada caso independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente en halógeno y $-CF_3$; y

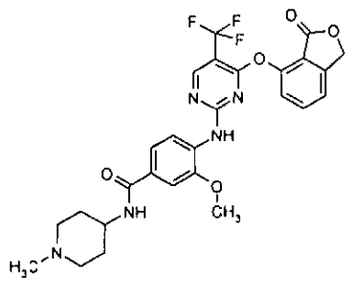
cada uno de $\mathbf{R^g}$ es, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, y

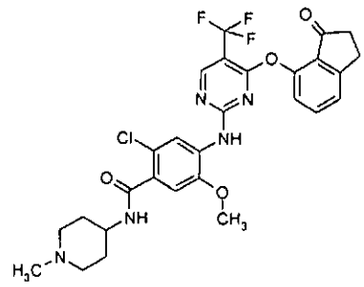
$\mathbf{R^{1'}}$ y $\mathbf{R^{1''}}$, en cada caso independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, halógeno y $-OR^c$, y

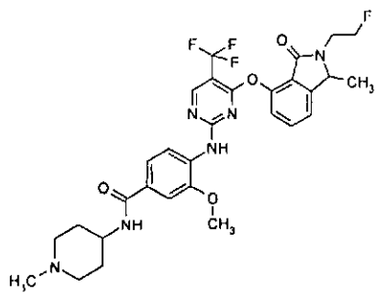
$\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ están definidos como en la reivindicación 1.

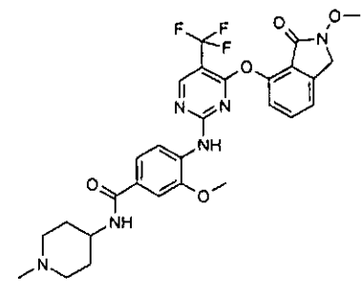
Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1), (1a), (1b), (1c) o (1d), en donde R^3 es Cl o CF_3.

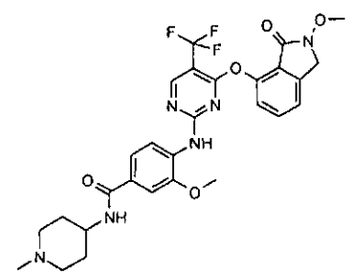
En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

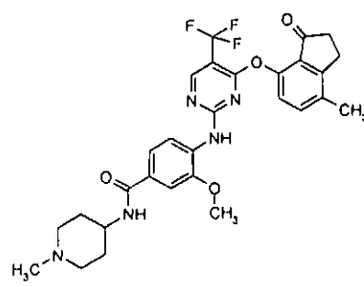


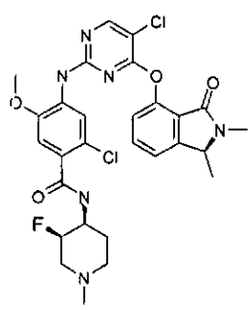


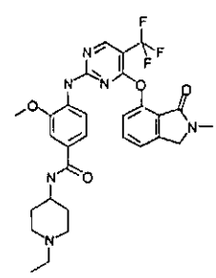


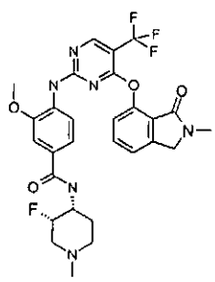


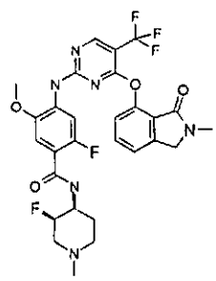


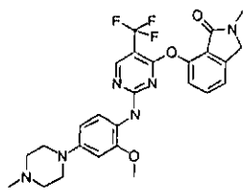


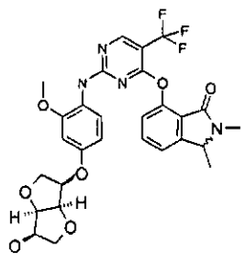


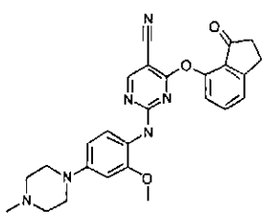


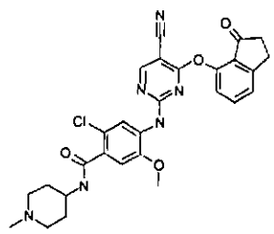


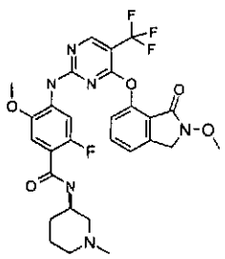


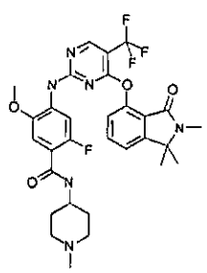


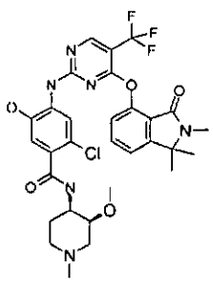


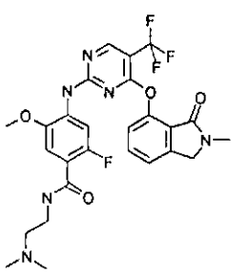


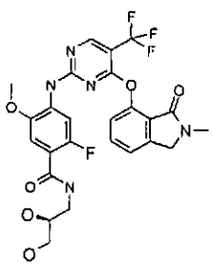


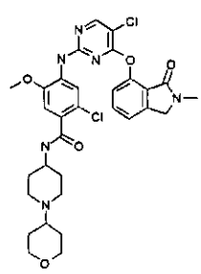


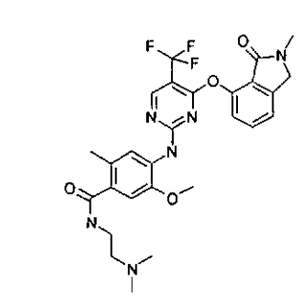
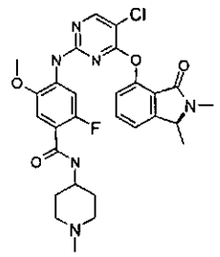
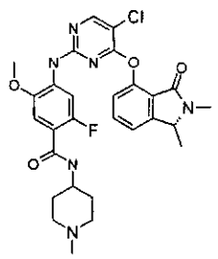
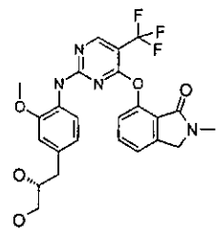
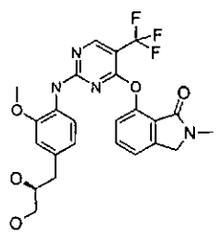
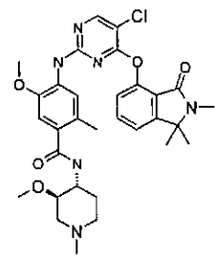










Otro aspecto de la invención son compuestos o sus sales farmacéuticamente eficaces de la fórmula general (1) para usar como medicamentos.

Otro aspecto de la invención son compuestos, o sus sales farmacéuticamente eficaces, de la fórmula general (1) para preparar un medicamento con acción antiproliferativa y/o proapoptótica.

Otro aspecto de la invención son preparaciones farmacéuticas, que contienen como principio activo uno o varios compuestos de la fórmula general (1) o sus sales de tolerancia fisiológica, eventualmente en combinación con coadyuvantes y/o vehículos usuales.

Otro aspecto de la invención es el uso de compuestos de la fórmula general (1) para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias o autoinmunes.

Otro aspecto de la invención son preparaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula general (1) y al menos otra sustancia activa citostática o citotóxica diferente de la fórmula (1), eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Definiciones

Tal como se utiliza en la presente memoria, rigen las siguientes definiciones, a menos que se describa otra cosa.

El alquilo está compuesto por los subgrupos de cadenas hidrocarbonadas saturadas y cadenas hidrocarbonadas insaturadas, en donde las últimas se pueden seguir subdividiendo en cadenas hidrocarbonadas con enlace doble (alquenilo) y cadenas hidrocarbonadas con enlace triple (alquinilo). El alquenilo contiene al menos un enlace doble, alquinilo al menos un enlace triple. Si una cadena hidrocarbonada porta tanto al menos un enlace doble como también al menos un enlace triple, pertenecerá entonces según la definición al subgrupo alquinilo. Todos los subgrupos previamente mencionados también se pueden clasificar en de cadena lineal (no ramificado) y ramificado. Si un alquilo está sustituido, la sustitución se puede efectuar de modo independiente, en cada caso, una o varias veces en todos los átomos de carbono que portan hidrógeno.

A modo de ejemplo se muestran en lo que sigue representantes de subgrupos individuales.

<u>Cadenas hidrocarbonadas lineales (no ramificadas) o ramificadas saturadas:</u>

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.

Alquenilo lineal (no ramificado) o ramificado:

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-metilidenpropilo; 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.

Alquinilo lineal (no ramificado) o ramificado:

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

Por los conceptos superiores propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc. sin ulterior denominación se entienden radicales hidrocarbonados saturados con el correspondiente número de átomos de carbono, estando comprendidas todas las formas isoméricas.

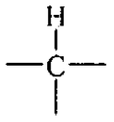
Por los conceptos superiores propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, etc., sin ulterior denominación, se entienden radicales hidrocarbonados insaturados con el correspondiente número de átomos de carbono y un enlace doble, estando comprendidas todas las formas isoméricas, incluso los isómeros (*Z*)/(*E*), siempre que sean utilizables.

Por los conceptos superiores butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, heptadienilo, octadienilo, nonadienilo, decadienilo, etc., sin ulterior denominación, se entienden radicales hidrocarbonados insaturados con el correspondiente número de átomos de carbono y dos enlaces dobles, estando comprendidas todas las formas isoméricas, incluso los isómeros (*Z*)/(*E*), siempre que sean utilizables.

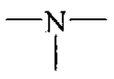
Por los compuestos superiores propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, etc. se entienden, sin ulterior denominación, los radicales

hidrocarbonados insaturados con el número correspondiente de átomos de carbono y un enlace triple, estando comprendidas todas las formas isómeras.

Con la expresión heteroalquilo se representan radicales que se derivan del alquilo previamente definido en su significado más amplio, de modo que en las cadenas hidrocarbonadas están reemplazados uno o varios de los grupos $-CH_3$, de modo independiente entre sí, por los grupos –OH, –SH o $-NH_2$, uno o varios de los grupos $-CH_2-$, de modo independiente entre sí, por los grupos –O–, –S– o –NH–, uno o varios de los grupos



con el grupo



uno o varios de los grupos =CH– con el grupo =N–, uno o varios de los grupos $=CH_2$ con el grupo =NH o uno o varios de los grupos ≡CH con el grupo ≡N, en donde en total sólo un máximo de tres heteroátomos pueden estar presentes en un heteroalquilo, entre dos átomos de oxígeno y entre dos átomos de azufre o bien entre un átomo de oxígeno y uno de azufre al menos un átomo de carbono y el radical debe disponer en conjunto de estabilidad química.

De la definición/derivación indirecta de alquilo resulta directamente que el heteroalquilo está compuesto de los subgrupos de cadenas hidrocarbonadas saturadas con heteroátomos, heteroalquenilo y heteroalquinilo, en donde se puede realizar una subdivisión en lineal (no ramificado) y ramificado. Si un heteroalquilo está sustituido, la sustitución se puede realizar, de modo independiente entre sí, una o varias veces, en todos los átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno y/o carbono que portan hidrógeno. El heteroalquilo en sí puede estar unido como sustituyente tanto a través de un átomo de carbono como también a través de un heteroátomo con la molécula.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación representantes:

dimetilaminometilo; dimetilaminoetilo (1-dimetilaminoetilo; 2-dimetilaminoetilo); dimetilaminopropilo (1-dimetilaminopropilo, 2-dimetilaminopropilo, 3-dimetilaminopropilo); dietilaminometilo; dietilaminoetilo (1-dietilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo); dietilaminopropilo (1-dietilaminopropilo, 2-dietilaminopropilo, 3-dietilaminopropilo); diisopropilaminoetilo (1-diisopropilaminoetilo, 2-di-isopropilaminoetilo); bis-2-metoxietilamino; [2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-metilo; 3-[2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-propilo; hidroximetilo;

2-hidroxi-etilo; 3-hidroxipropilo; metoxi; etoxi; propoxi; metoximetilo;

2-metoxietilo, etc.

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

Haloalquilo se deriva del alquilo previamente definido en su significado más amplio, al ser reemplazados uno o varios átomos de hidrógeno de la cadena hidrocarbonada, de modo independiente entre sí, por átomos de halógeno, iguales o diferentes. De la definición/derivación indirecta de alquilo resulta directamente que el haloalquilo se compone de los subgrupos cadenas halogenohidrocarbonadas saturadas, haloalquenilo y haloalquinilo, en donde se puede llevar a cabo otra subdivisión en lineal (no ramificado) y ramificado. Si un halogenalquilo está sustituido, la sustitución se puede efectuar de modo independiente, en cada caso, una o varias veces en todos los átomos de carbono que portan hidrógeno.

Representantes a modo de ejemplo son, por ejemplo, $-CF_3$; $-CHF_2$; $-CH_2F$; $-CF_2CF_3$; $-CHFCF_3$; $-CH_2CF_3$; $-CF_2CH_3$; $-CHFCH_3$; $-CF_2CF_2CF_3$; $-CF_2CH_2CH_3$; $-CF=CF_2$; $-CCl=CH_2$; $-CBr=CH_2$; $-CI=CH_2$; $-C\equiv C-CF_3$; $-CHFCH_2CH_3$; y $-CHFCH_2CF_3$.

El cicloalquilo está compuesto por los subgrupos anillos de hidrocarburos monocíclicos, anillos de hidrocarburos monocíclicos bicíclicos y anillos de hidrocarburos espiro, en donde cada subgrupo se puede seguir clasificando en saturado e insaturado (cicloalquenilo). En este caso, se entiende por insaturado que en el correspondiente sistema de anillos hay al menos un enlace doble, pero no se forma ningún sistema aromático. En anillos de hidrocarburo bicíclicos, dos anillos están unidos de modo tal que tienen en común al menos dos átomos de carbono. En heteroanillos espiro, un átomo de carbono (espiroátomo) corresponde a dos anillos juntos. Si un alquilo está sustituido, la sustitución se puede efectuar de modo independiente, en cada caso, una o varias veces

en todos los átomos de carbono que portan hidrógeno. El cicloalquilo en sí puede estar unido a la molécula como sustituyente a través de cada posición del sistema de anillos apropiada para ello.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación representantes de cada uno de los subgrupos.

Anillos de hidrocarburos monocíclicos saturados:

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

Anillos de hidrocarburos monocíclicos insaturados:

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;

Anillos de hidrocarburos bicíclicos saturados e insaturados:

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 (decahidronaftalina); biciclo[2,2,1]heptilo (norbornilo); (biciclo[2,2,1]hepta-2,5-dienilo (norborna-2,5-dienilo); biciclo[2,2,1]hept-2-enilo (norbornenilo); biciclo[4,1,0]heptilo (norcaranilo);

biciclo-[3,1,1]heptilo (pinanilo), etc.

Anillos de hidrocarburos espiro saturados e insaturados:

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

El cicloalquilalquilo designa la combinación de los radicales previamente definidos alquilo y cicloalquilo, cada uno en su significado más amplio. En este caso, el radical

alquilo como sustituyente está unido directamente con la molécula y, a su vez, está sustituido con un radical cicloalquilo. La unión de alquilo y cicloalquilo se puede realizar en ambos radicales a través de todos los átomos de carbono apropiados para ello. Los correspondientes subgrupos de alquilo y cicloalquilo también están comprendidos en la combinación de ambos radicales.

El arilo designa anillos de carbonos mono-, bi- o tricíclicos con al menos un anillo aromático. Si un arilo está sustituido, la sustitución se puede efectuar de modo independiente, en cada caso, una o varias veces en todos los átomos de carbono que portan hidrógeno. El arilo en sí puede estar unido a la molécula como sustituyente a través de cada posición del sistema de anillos apropiada para ello.

Representantes a modo de ejemplo son, por ejemplo, fenilo, naftilo, indanilo, 2,3-dihidroindenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y fluorenilo.

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

El arilalquilo designa la combinación de los radicales previamente definidos alquilo y arilo, cada uno en su significado más amplio. En este caso, el radical alquilo como sustituyente está unido directamente con la molécula y, a su vez, está sustituido con un radical arilo. La unión de alquilo y arilo se puede realizar en ambos radicales a través de todos los átomos de carbono apropiados para ello. Los correspondientes subgrupos de alquilo y arilo también están comprendidos en la combinación de ambos radicales.

Representantes a modo de ejemplo son, por ejemplo, bencilo; 1-feniletilo; 2-feniletilo; fenilvinilo; fenilalilo, etc.

El heteroarilo designa anillos aromáticos monocíclicos o anillos policíclicos con al menos un anillo aromático que, en comparación con el correspondiente arilo o bien cicloalquilo, contienen en lugar de uno o varios átomos de carbono, uno o varios heteroátomos iguales o diferentes seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde el radical resultante debe ser químicamente estable. Si está sustituido un heteroarilo, la sustitución se puede llevar a cabo, de modo independiente entre sí, una o varias veces en todos los átomos de carbono y/o nitrógeno que llevan hidrógeno. El propio heteroarilo puede estar unido con

la molécula como sustituyente a través de cada una de las posiciones del sistema de anillos apropiada para ello, tanto carbono como también nitrógeno.

Representantes a modo de ejemplo se listan seguidamente.

Heteroarilos monocíclicos:

furilo; tienilo; pirrolilo; oxazolilo; tiazolilo; isoxazolilo; isotiazolilo; pirazolilo; imidazolilo; triazolilo; tetrazolilo; oxadiazolilo; tiadiazolilo; piridilo; pirimidilo; piridazinilo; pirazinilo; triazinilo; *N*-óxido de piridilo; *N*-óxido de pirrolilo; *N*-óxido de pirimidinilo; *N*-óxido de piridazinilo; *N*-óxido de pirazinilo; *N*-óxido de imidazolilo; *N*-óxido de isoxazolilo; *N*-óxido de oxazolilo; *N*-óxido de tiazolilo; *N*-óxido de oxadiazolilo; *N*-óxido de tiadiazolilo; *N*-óxido de triazolilo; *N*-óxido de tetrazolilo, etc.

Heteroarilos policíclicos:

indolilo; iscindolilo; benzofurilo; benzotienilo; benzoxazolilo; benzotiazolilo; benzoisoxazolilo; benzoisotiazolilo; bencimidazolilo; indazolilo; isoquinolinilo; quinolinilo; quinoxalinilo; cinolinilo; ftalazinilo; quinazolinilo; benzotriazinilo; indolizinilo; oxazolopiridilo; imidazopiridilo; naftiridinilo; indolinilo; isocromanilo; cromanilo; tetrahidroisoquinolinilo; isoindolinilo; isobenzotetrahidrofurilo; isobenzotetrahidrotienilo; isobenzotienilo; benzoxazolilo; piridopiridilo; benzotetrahidrofurilo; benzotetrahidro-tienilo; purinilo; benzodioxolilo; fenoxazinilo; fenotiazinilo; pteridinilo; benzotiazolilo; imidazopiridilo; imidazotiazolilo; dihidrobenzoisoxazinilo; benzoisoxazinilo; benzoxazinilo; dihidrobenzoisotiazinilo; benzopiranilo; benzotiopiranilo; cumarinilo; isocumarinilo; cromonilo; cromanonilo; tetrahidroquinolinilo; dihidroquinolinilo; dihidroquinolinonilo; dihidroisoquinolinonilo; dihidrocumarinilo; dihidroisocumarinilo; isoindolinonilo; benzodioxanilo; benzoxazolinonilo; *N*-óxido de quinolinilo; *N*-óxido de indolilo; *N*-óxido de indolinilo; *N*-óxido de isoquinolilo; *N*-óxido de quinazolinilo; *N*-óxido de quinoxalinilo; *N*-óxido de ftalazinilo; *N*-óxido de indolizinilo; *N*-óxido de indazolilo; *N*-óxido de benzotiazolilo *N*-óxido de bencimidazolilo; S-óxido de benzotiopiranilo y *S,S*-dióxido de benzotiopiranilo, etc.

Sistemas de anillos hetero-bicíclicos comprenden, por ejemplo, dihidrobenzofurilo, dihidroisobenzofurilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidroisobenzotiofenilo, dihidroindazolilo, 1,2-benzisoxazolilo, 1*H*-1,2-benzisoxazolilo,

1,2-benzotiazolilo, 2,3-tetrahidro-1*H*-isoquinolinilo, 3,4-tetrahidro-2*H*-isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, cromanilo, isocromanilo, isocromenilo, tiocromanilo, tiocromenilo, dihidro-2*H*-ftalazinilo, tetrahidrocinnolinilo, tetrahidroquinazolinilo, tetrahidrobenzodiazepinilo y tetrahidrobenzoxazepinilo.

El heteroarilalquilo designa la combinación de los radicales previamente definidos alquilo y heteroarilo, cada uno en su significado más amplio. En este caso, el radical alquilo como sustituyente está unido directamente con la molécula y, a su vez, está sustituido con un radical heteroarilo. La unión de alquilo y heteroarilo se puede realizar del lado del alquilo a través de todos los átomos de carbono apropiados para ello, del lado del heteroarilo a través de todos los átomos de carbono o nitrógeno apropiados para ello. Los correspondientes subgrupos de alquilo y heteroarilo también están comprendidos en la combinación de ambos radicales.

Por medio de la expresión heterocicloalquilo se representan radicales que se derivan del cicloalquilo antes definido por el hecho de que en los anillos hidrocarbonados uno o varios de los grupos $-CH_2-$ están reemplazados, de modo independiente entre sí, por los grupos –O–, –S– o -NH– o uno o varios de los grupos =CH– por el grupo =N–, en donde en total sólo un máximo de cinco heteroátomos pueden estar presentes, entre dos átomos de oxígeno y dos átomos de azufre o bien entre un átomo de oxígeno y un átomo de azufre al menos hay un átomo de carbono y el radical debe disponer en conjunto de estabilidad química. Los heteroátomos pueden estar presentes al mismo tiempo en todas las etapas de oxidación posibles (azufre → sulfóxidos –SO–, sulfonas $-SO_2-$; nitrógeno → N-óxido). De la definición/derivación indirectas de cicloalquilo se desprende inmediatamente que heterocicloalquilo está compuesto por los subgrupos: heteroanillos monocíclicos, heteroanillos bicíclicos y heteroanillos espirocíclicos, pudiéndose realizar una subdivisión adicional de cada subgrupo en saturado e insaturado (heterocicloalquenilo). En este caso, se entiende por insaturado que en el correspondiente sistema de anillos hay al menos un enlace doble, pero no se forma ningún sistema aromático. En heteroanillos bicíclicos, dos anillos están unidos de modo tal que tienen en común al menos dos átomos. En heteroanillos espirocíclicos, un átomo de carbono (espiroátomo) pertenece a la vez a dos anillos. Si está sustituido un heterocicloarilo, la sustitución se puede llevar a cabo, de modo independiente entre sí, una o varias veces en todos los átomos de carbono y/o nitrógeno que portan hidrógeno.

El heterocicloalquilo en sí puede estar unido a la molécula como sustituyente a través de cada posición del sistema de anillos apropiada para ello.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación subgrupos individuales.

Heteroanillos monocíclicos (saturados e insaturados):

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

Heteroanillos biciclicos (saturados e insaturados):

8-azabiciclo[3,2,1]octilo; 8-azabiciclo[5,1,0]octilo; 2-oxa-5-azabiciclo[2,2,1]heptilo; 8-oxa-3-aza-biciclo[3,2,1]octilo; 3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octilo; 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptilo; 1-aza-biciclo[2,2,2]octilo; 3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octilo; 3,9-diaza-biciclo[4,2,1]nonilo; 2,6-diaza-biciclo[3.2.2]nonilo; hexahidro-furo[3,2-*b*]furilo; etc.

Heteroanillos espiro (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-biciclo[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.

El heterocicloalquilalquilo designa la combinación de los radicales previamente definidos alquilo y heterocicloalquilo, cada uno en su significado más amplio. En este caso, el radical alquilo como sustituyente está unido directamente con la molécula y, a su vez, está sustituido con un radical heterocicloalquilo. La unión de alquilo y

heterocicloalquilo se puede realizar del lado del alquilo a través de todos los átomos de carbono apropiados para ello, del lado del heterocicloalquilo a través de todos los átomos de carbono o nitrógeno apropiados para ello. Los correspondientes subgrupos de alquilo y heterocicloalquilo también están comprendidos en la combinación de ambos radicales.

Por la expresión "sustituyente apropiado" se ha de entender un sustituyente que es adecuado, por un lado, debido a su valencia y, por otro, que conduce a un sistema con estabilidad química.

Por "profármaco" se ha de entender una sustancia activa en forma de su metabolito precursor. Se puede distinguir entre sistemas de soporte-profármaco, en parte de varias partes y sistemas de biotransformación. Estos últimos contienen la sustancia activa en una forma que requiere una metabolización química o una metabolización biológica. El experto en la materia conoce sistemas de profármacos de este tipo (Sloan, Kennet B.; Wasdo, Scott C. The role of prodrugs in penetration enhancement. Percutaneous Penetration Enhancers (2ª Edición) (2006),51-64; Lloyd, Andrew W. Prodrugs. Smith and Williams' Introduction to the Principles of Drug Design and Action (4ª Edición) (2006), 211-232; Neervannan, Seshadri. Strategies to impact solubility and dissolution rate during drug lead optimization: salt selection and prodrug design approaches. American Pharmaceutical Review (2004), 7(5), 108,110-113). Un profármaco adecuado contiene, por ejemplo, una sustancia de las fórmulas generales que está ligada a través de un enlazador enzimáticamente disociable (p.ej. carbamato, fosfato, N-glicósido o un grupo disulfuro a una sustancia mejoradora de la disolución (p.ej. tetraetilenglicol, sacáridos, aminoácidos). Sistemas de soporte-profármaco contienen la sustancia activa como tal, unidos a un grupo de enmascaramiento, que se puede separar mediante un mecanismo controlable de la forma más sencilla. La función de grupos de enmascaramiento, de acuerdo con la invención, en los compuestos de acuerdo con la invención es la neutralización de la carga para una recogida mejorada de la célula. Siempre que los compuestos según la invención se usen con un grupo de enmascaramiento, también pueden influir adicionalmente otros parámetros farmacológicos tales como, por ejemplo, la biodisponibilidad oral, la distribución de los tejidos, la farmacocinética, así como la estabilidad ante fosfatasas inespecíficas. La liberación retardada de la sustancia activa también puede conllevar un efecto de depósito. Además, puede manifestarse una metabolización modificada, con lo que se

alcanza una mayor eficacia de la sustancia activa o especificidad orgánica. En el caso de una formulación de profármaco el grupo de enmascaramiento o un grupo enlazador, que une el grupo de enmascaramiento a la sustancia activa, se elige de manera que el profármaco presente una hidrofilia suficiente como para ser disuelto en el suero sanguíneo, posea unas estabilidades química y enzimática suficiente como para acceder al lugar de acción, así como una hidrofilia tal que ésta sea adecuada para un transporte de la membrana controlado en la difusión. También debe permitir una liberación inducida química o enzimáticamente de la sustancia activa dentro de un período adecuado y, por supuesto, los componentes auxiliares liberados no deben presentar una toxicidad. En el sentido de la invención, sin embargo, también puede concebirse el compuesto sin una máscara ni un enlazador y una máscara en calidad de profármaco, el cual debe proporcionarse mediante procesos enzimáticos y bioquímicos primeramente a partir del compuesto recogido en la célula.

Lista de abreviaturas

abs.	absoluto, anhidro
Ac	acetilo
Bn	bencilo
Boc	*terc.*-butiloxicarbonilo
Bu	butilo
c	concentración
cHex	ciclohexano
d	día(s)
DC, TLC	cromatografía en capa fina
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DIPEA	*N*-etil-*N*,*N*-diisopropilamina (base de Hünig)
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ESI	ionización por rociado de electrones
Et	etilo
EtOH	etanol
H	hora(s)
HATU	tetrafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametil-uronio

Hex	hexilo
HPLC	cromatografía líquida de altas prestaciones
i	iso
IR	espectroscopia infrarroja
conc.	concentrado(a)
LC	cromatografía líquida
Me	metilo
MeOH	metanol
min	minuto(s)
MPLC	cromatografía líquida de presión media
MS	espectrometría de masas
NMP	*N*-metilpirrolidona
NP	fase normal
Pd_2dba_3	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
f	fenilo
Pr	propilo
Pi	piridina
rac	racémico
R_f (Rf)	factor de retención
RP	fase inversa
TA	temperatura ambiente
TBTU	tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio
Temp.	temperatura
terc.	terciario
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
$t_{Ret.}$	tiempo de retención (HPLC)
UV	ultravioleta
X-Phos	2-diciclohexilfosfiono-2',4',6' triisopropil -1,1'-bifenilo

Las características y las ventajas de la presente invención resultan de los siguientes ejemplos detallados que muestran los rasgos de la invención a modo de ejemplo, sin restringirla en su alcance:

Preparación de los compuestos conformes a la invención

Generalidades

Todas las reacciones, siempre que no se describa de otro modo, se realizan en aparatos comerciales según procedimientos usuales en laboratorios químicos.

Las sustancias de partida sensibles a la luz y/o la humedad se conservan bajo gas protector, y las reacciones y manipulaciones correspondientes de aquellas se llevan a cabo bajo gas protector (nitrógeno o argón).

Las **reacciones en microondas** se llevan a cabo en un iniciador de la firma Biotage o Explorer de la firma CEM en recipientes cerrados (preferentemente 2, 5 ó 20 mL), con preferencia bajo agitación.

Cromatografía:

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

La cromatografía en capa fina se realiza en placas listas de DC gel de sílice 60 sobre vidrio (con indicador de fluorescencia F-254) de la firma Merck.

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

HPLC-Espectroscopia de masas/espectrometría de UV:

Los tiempos de retención/MS-ESI$^+$ para la caracterización de los ejemplos se generan con ayuda de una instalación de HPLC-MS (cromatografía líquida de altas prestaciones con detector de masas) de la Firma Agilent. Los compuestos que se eluyen con el pico de inyección obtienen el tiempo de retención t_{Ret} = 0,00.

Método A:

Columna:	Waters, Xterra MS C18, 2,5 µm, 2,1 x 30 mm, Part. N.°,186000592
Eluyente:	A: H_2O con HCOOH al 0,1 %; B: acetonitrilo (calidad HPLC)
Detección:	MS: modo positivo y negativo
Intervalo de masa:	120 - 900 m/z
Fragmentador:	120
Ganancia EMV:	1; Umbral: 150; Tamaño de etapa: 0,25; UV: 254 nm; Ancho de banda: 1
Inyección:	vol. iny. 5 µL
Separación:	Flujo 1,10 mL/min
Temp. de la columna:	40°C
Gradiente:	0,00 min: 5 % de disolvente B
	0,00 – 2,50 min: 5 % → 95 % de disolvente B
	2,50 – 2,80 min: 95 % de disolvente B
	2,81 – 3,10 min: 95 % → 5 % de disolvente B

Método B:

Columna:	Waters, Xterra MS C18, 2,5 µm, 2,1 x 50 mm, Part. N.°,186000594
Eluyente:	A: H_2O con HCOOH al 0,1%; B: acetonitrilo con HCOOH al 0,1%
Detección:	MS: modo positivo y negativo
Intervalo de masa:	100 - 1200 m/z
Fragmentador:	70
Ganancia EMV:	Umbral: 1 mAU; Tamaño de etapa: 2 nm ; UV: 254 nm, así como 230 nm
Inyección:	Estándar 1 µL
Flujo:	0,6 ml/min
Temp. de la columna:	35°C
Gradiente:	0,00 min: 5 % de disolvente B
	0,00 – 2,50 min: 5 % → 95 % de disolvente B
	2,50 – 4,00 min: 95 % de disolvente B

4,00 – 4,50 min: 95 % → 5 % de disolvente B

4,50 – 6,00 min: 95 % de disolvente A

Método C:

Columna: Waters, X-Bridge C18, 3.5 µm, 2,1 x 50 mm,

Eluyente: A: H_2O con 10mM de NH_3; B: acetonitrilo con 10 nM de NH_3

Detección: MS: modo positivo y negativo

Intervalo de masa: 100 - 800 m/z

Fragmentador: 70

Ganancia EMV: Umbral: 1 mAU; Tamaño de etapa: 2 nm ; UV: 220-320 nm

Inyección: Estándar 1 µL

Flujo: 0,8 mL/min

Temp. de la columna: 25°C

Gradiente: 0,00 min: 2 % de disolvente B

0,00 – 4,00 min: 2 % → 98 % de disolvente B

4,00 – 6,00 min: 98 % de disolvente B

Método D:

Columna: Waters, X-Bridge C18, 3,5 µm, 2,1 x 50 mm,

Eluyente: A: H_2O con HCOOH al 0,1%; B: acetonitrilo con HCOOH al 0,1%

Detección: MS: modo positivo y negativo

Intervalo de masa: 100 - 800 m/z

Fragmentador: 70

Ganancia EMV: Umbral: 1 mAU; Tamaño de etapa: 2 nm ; UV: 220-320 nm

Inyección: Estándar 1 µL

Flujo: 0,8 mL/min

Temp. de la columna: 35°C

Gradiente: 0,00 min: 2 % de disolvente B

0,00 – 4,00 min: 2 % → 98 % de disolvente B

4,00 – 6,00 min: 98 % de disolvente B

Método E:

Columna: Phenomenex Gemini C18, 3,0 µm, 2,0 x 50 mm,

Eluyente: A: H_2O con 10 mM de NH_3; B: acetonitrilo con 10 nM de NH_3

Detección: MS: modo positivo y negativo

Intervalo de masa: 100 - 800 m/z

Fragmentador: 70

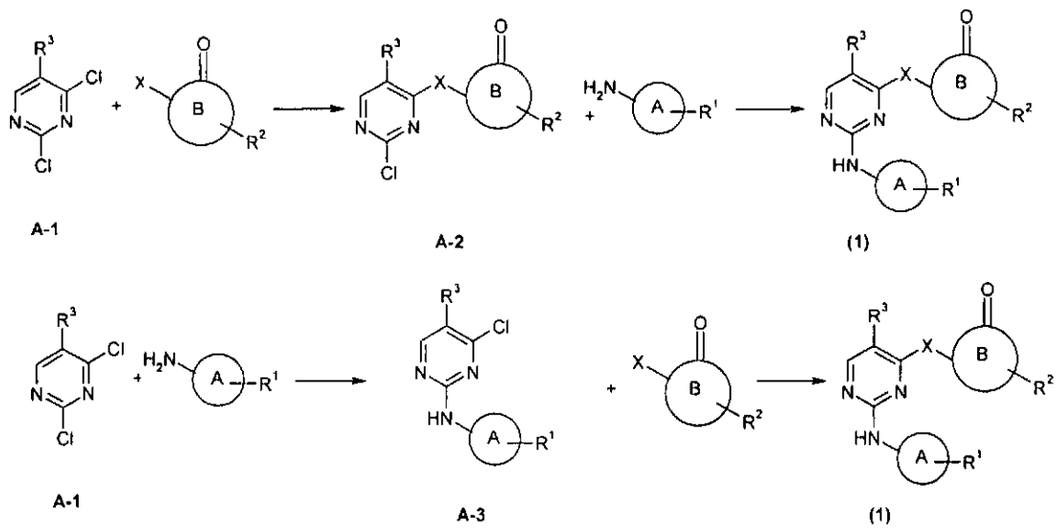
Ganancia EMV: Umbral: 1 mAU; Tamaño de etapa: 2 nm; UV: 220-320 nm
Inyección: Estándar 1 µL
Flujo: 1,0 mL/min
Temp. de la columna: 35°C
Gradiente: 0,00 min: 2 % de disolvente B
0,00 – 3,50 min: 2 % → 98 % de disolvente B
3,50 – 6,00 min: 98 % de disolvente B

Método F:

Columna: Phenomenex Gemini C18, 3,0 µm, 2,0 x 50 mm,
Eluyente: A: H_2O con HCOOH al 0,1%; B: acetonitrilo con HCOOH al 0,1%
Detección: MS: modo positivo y negativo
Intervalo de masa: 100 - 800 m/z
Fragmentador: 70
Ganancia EMV: Umbral: 1 mAU; Tamaño de etapa: 2 nm; UV: 220-320 nm
Inyección: Estándar 1 µL
Flujo: 1,0 mL/min
Temp. de la columna: 35°C
Gradiente: 0,00 min: 2 % de disolvente B
0,00 – 3,50 min: 2 % → 98 % de disolvente B
3,50 – 6,00 min: 95 % de disolvente B

La preparación de los compuestos conformes a la invención tiene lugar según los procedimientos de síntesis descritos en lo que sigue, en donde los sustituyentes en las fórmulas generales tienen los significados mencionados antes. Estos procedimientos deben entenderse como una explicación de la invención, sin delimitar la misma en cuanto a su objeto ni en cuanto al ámbito de los compuestos reivindicados, a estos ejemplos. Donde no se describe la preparación de los compuestos de partida, estos pueden obtenerse en el comercio o pueden producirse de manera análoga a compuestos conocidos o siguiendo los procedimientos descritos en esta memoria. Las sustancias descritas en la bibliografía se preparan siguiendo los procedimientos de síntesis publicados.

Esquema de reacción A



Compuestos de ejemplo del **tipo (1)** se pueden preparar a partir de 2,4-dicloro-pirimidinas **A-1** mediante sustitución aromática nucleófila del cloro en la posición 4 de la pirimidina con un fenol OR^2, un tiofenol SR^2 o mediante acoplamiento de halogenuros de bencilmetales $HalMetR^2$, así como subsiguiente intercambio del segundo cloro por medio de una amina A-NH_2. Alternativamente, es posible, partiendo de 2,4-dicloro-pirimidinas **A-1**, el intercambio en la posición 2 de la pirimidina con aminas A-NH_2 y subsiguiente sustitución del cloro en la posición 4 de la pirimidina con un fenol OR^2, un tiofenol SR^2 o mediante acoplamiento de halogenuros de bencilmetales $HalMetR^2$. Alternativamente a las clásicas sustituciones nucleófilas, es posible la reacción de A-NH_2, catalizada por un metal de transición, con las correspondientes 2-cloropirimidinas **A-2**, R^1 y R^2 son en cada caso radicales adecuados para llegar a los compuestos de los ejemplos.

Las sustituciones aromáticas nucleófilas en **A-1**, **A-2** o **A-3** se llevan a cabo según protocolos conocidos por la bibliografía (p. ej.: documento WO2008/040951) en disolventes habituales, tales como, por ejemplo, THF, DCM, NMP, DMSO, tolueno o DMF, con empleo de una base, tal como, por ejemplo, DIPEA, piridina, LiOH, Cs_2CO_3 o KO*t*Bu, un ácido tal como, por ejemplo, HCl o un ácido de Lewis, tal como, por ejemplo, $ZnCl_2$. Los alcoholes OR^2 empleados, los sulfuros SR^2, los compuestos organometálicos $HalMetR^2$ o las aminas A-NH_2, se pueden obtener en el comercio o se sintetizan según protocolos concidos por la bibliografía. Las 2-amino-4-oxopirimidinas, 2-amino-4-tiopirimidinas ó 2-amino-4-carbapirimidinas del **tipo (1)**, directamente accesibles por estas vías de reacción, pueden modificarse, de una manera conocida por la bibliografía o

análoga a la bibliografía, todavía más ampliamente en R^1 y R^2 para dar derivados adicionales del **tipo (1)**. Así, por ejemplo, los radicales R^1 y R^2 de 2-amino-4-oxo-pirimidinas, 2-amino-4-tio-pirimidinas ó 2-amino-4-carbapirimidinas del **tipo (1)**, directamente accesibles, que se componen de un arilo o heteroarilo sustituido con ácido carboxílico, ácido sulfónico, halógeno o amino, se pueden transformar mediante reacciones de sustitución (en el propio heteroarilo), alquilación, acilación, aminación o adición.

Materiales de partida:

Los materiales de partida son, en la medida en que no se describa su preparación, adquiribles en el comercio, conocidos por la bibliografía o fácilmente accesibles por el experto según métodos generales, por ejemplo:

ácido 4-amino-2-cloro-5-metoxi-benzoico, ácido 4-amino-2-fluoro-5-metoxi-benzoico, (documento WO2008/040951)

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

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

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

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

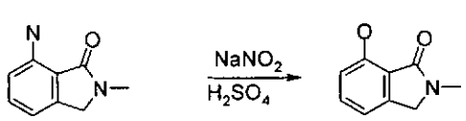
7-amino-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (documento WO2005/016894)

éster terc.-butílico del ácido 4-bencilamino-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico, (J. Med. Chem. (1999), 42(12), 2087-2104).

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

éster bencílico del ácido (3S,4S)-4-*terc.*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico y éster bencílico del ácido (3R,4R)-4-*terc.*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (documento WO 2004/058144)

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

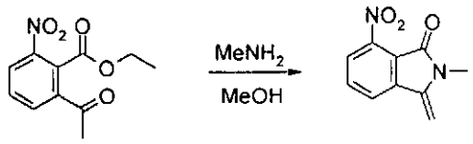


7-amino-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (5 g) se suspende en una mezcla a base de hielo (12,6 g) y H_2SO_4 conc. (8,62 g). Se añade gota a gota solución acuosa de nitrito de

sodio (2,5 molar, 16 mL), de modo que la temperatura no suba por encima de 0 °C y la solución se agita durante 15 min a esta temperatura. A continuación, se añade H_2O (60 mL) y la solución se calienta durante 30 min hasta 80 °C. Para el tratamiento, se mezcla con solución de NaCl al 10 % (100 mL) y se extrae dos veces con sendos 100 mL de CH_2Cl_2. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío. La subsiguiente purificación se efectúa mediante HPLC preparativa.

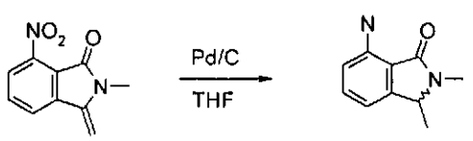
(R)-7-hidroxi-2,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y (S)-7-hidroxi-2,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

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



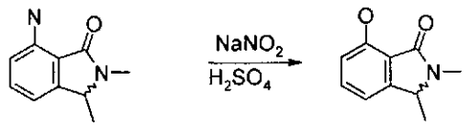
2-acetil-6-nitrobenzoato de etilo (11,12 g) se suspende en una mezcla a base de MeOH (70 mL) y $MgSO_4$. Se añade gota a gota metilamina (2 molar en THF, 28,13 mL) y la solución se agita durante 15 min a esta temperatura. A continuación, se calienta durante 18 h a 70 °C. El disolvente se separa en vacío, el residuo se recoge en diclorometano (100 mL), se lava con solución de cloruro de sodio (al 10 %), se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío. Para el tratamiento, se recristaliza en tolueno (250 mL).

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



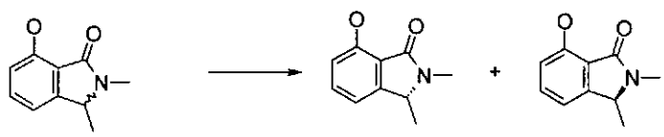
2-metil-3-metilen-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (13,96 g) se suspende en THF y se mezcla con una pizca de Pd/C (al 5%) y se hidrogena bajo presión de H_2 (3 bar). Para el tratamiento, se separa por filtración del catalizador y el disolvente se separa en vacío.

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



7-amino-2,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (11,45 g) se suspende en una mezcla a base de hielo (27 g) y H_2SO_4 conc. (9,70 mL) y se enfría hasta -10 °C. Se añade gota a gota solución acuosa de nitrito de sodio (2,5 molar, 31,18 mL), de modo que la temperatura no suba por encima de 0 °C y la solución se agita durante 15 min a esta temperatura. A continuación, se añade H_2O (135 mL) y la solución se calienta durante 15 min hasta 80 °C. Para el tratamiento, se mezcla con solución de NaCl al 10 % (100 mL) y se extrae dos veces con sendos 100 mL de CH_2Cl_2. La fase orgánica se extrae con solución de NaOH (0,2 molar) y, a continuación, se acidifica la fase acuosa (HCl ac. conc.) y se vuelve a extraer con CH_2Cl_2. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío.

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



La separación de los dos enantiómeros se consigue mediante la cromatografía del racemato a través de una columna quiral modificada (CHIRALCEL® OD-I, n-heptano/CH_2Cl_2 50/50).

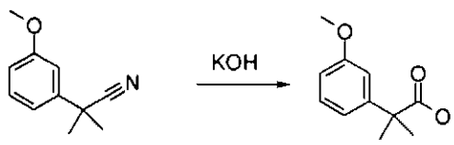
7-hidroxi-2,3,3-trimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

a) 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo



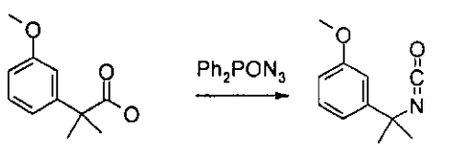
NaH (14,13 g, 60 %) se suspende en THF (400 mL) y se enfría hasta 0°C. (3-metoxifenil)-acetonitrilo (20 g) se disuelve en THF (20 mL) y se añade gota a gota. Al cabo de 30 min a esta temperatura se añade yoduro de metilo (19,46 mL) en THF (20 mL). Después de 16 h a 0°C, la mezcla de reacción se combina con H_2O y se extrae 3 veces con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío. El residuo se emplea en la siguiente etapa de reacción sin ulterior purificación.

b) Ácido 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico



2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo (28,55 g, 80 %) se disuelve en etilenglicol, se mezcla con KOH (14,48 g) y se calienta hasta 150 °C. Al cabo de 18 h, la mezcla de reacción se recoge con solución acuosa de NaCl (al 10 %) y se extrae en cada caso 3 veces con CH_2Cl_2 y EtOAc. La fase acuosa se acidifica entonces con HCl (1 molar, acuoso) y se extrae con EtOAc. La fase orgánica resultante se extrae otras 3 veces con HCl (1 molar, acuoso), se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío. El residuo se emplea en la siguiente etapa de reacción sin ulterior purificación.

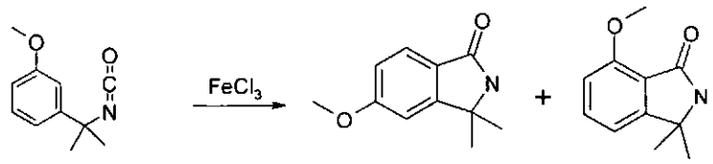
c) 1-(1-isocianato-1-metiletil)-3-metoxibenceno



Ácido 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico (24,40 g) se disuelve en tolueno (120 mL) y se enfría hasta 0 °C. Se añaden trietilamina (16,61 mL) y difenilfosforilazida (24,37 g). Al cabo de 0,5 h se calienta hasta 110 °C. Al cabo de 3 h, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se enfría hasta 0°C, se extrae con solución de $NaHCO_3$, así como con solución de NaCl (H_2O, al 10 %), se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por

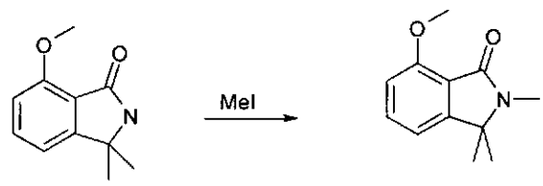
filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío. El residuo se emplea en la siguiente etapa de reacción sin ulterior purificación.

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



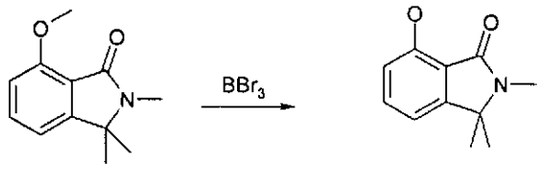
$FeCl_3$ (40,00 g) se suspende en dicloroetano (10 mL) y se enfría hasta 0°C. Se añade gota a gota 1-(1-isocianato-1-metiletil)-3-metoxibenceno (21,40 g, disueltos en 10 mL de dicloroetano). Después de 1,5 h, se mezcla con H_2O y se agita durante 15 min. Después de la adición de CH_2Cl_2, la fase acuosa se separa y se desecha. La fase orgánica se extrae con solución acuosa de ácido tartárico, se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío. Los dos regioisómeros se separan a través de una columna de gel de sílice (cHex/EtOAc 20:80 a 0:100).

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



7-metoxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (3,16 g) se disuelve en THF (50 mL) y se añade en porciones NaH (7,88 g). Al cabo de 5 min se añade yoduro de metilo (7,18 mL). Después de 18 h a 0°C, la mezcla de reacción se combina con H_2O/AcCN así como Isolute y se purifica mediante RP-HPLC .

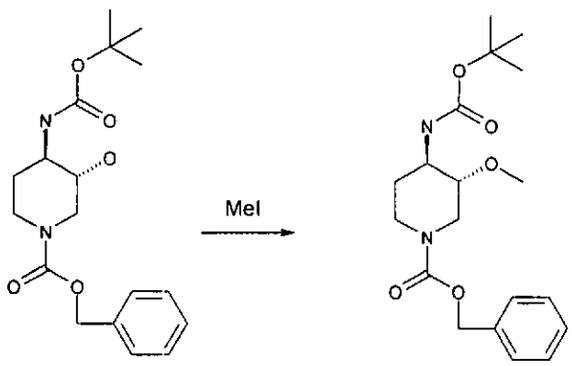
f) 7-hidroxi-2,3,3-trimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



7-metoxi-2,3,3-trimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (0,18 g) se disuelve en CH_2Cl_2 (4,5 mL) y se enfría hasta -78 °C. Después de la adición de BBr_3 (1 molar en CH_2Cl_2, 2,92 mL), se deja calentar la mezcla de reacción, en el espacio de 3 h, hasta -10 °C. Para el tratamiento, se diluye con CH_2Cl_2 y se extrae con solución de NaCl (H_2O, al 10 %). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío. El residuo se emplea en la siguiente etapa de reacción sin ulterior purificación.

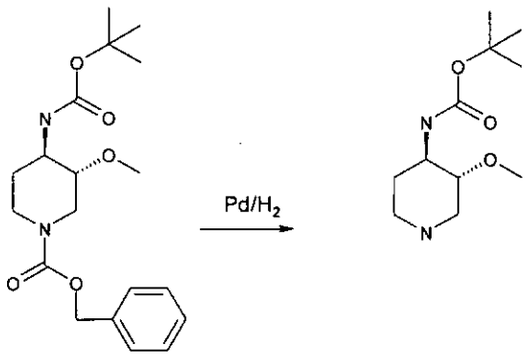
(3R,4R)-3-metoxi-1-metil-piperidin-4-ilamina

a) Éster bencílico del ácido (3R,4R)-4-*terc.*-butoxicarbonilamino-3-metoxi-piperidin-1-carboxílico



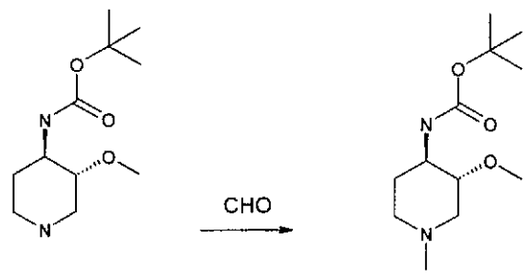
Éster bencílico del ácido (3S,4S)-4-*terc.*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (5,00 g) se disuelve en THF (6 mL) y se mezcla con 30 mL de solución acuosa, semiconcentrada, de NaOH, cloruro de benciltrietilamonio, así como sulfato de dimetilo (2,26 mL). Después de 22 horas, se añade H_2O (200 mL) y se extrae con EtOAc (150 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío. La purificación tiene lugar a través de una columna de gel de sílice (cHex/EtOAc 65/35).

b) Éster *terc.*-butílico del ácido ((3R,4R)-3-metoxi-piperidin-4-il)-carbámico



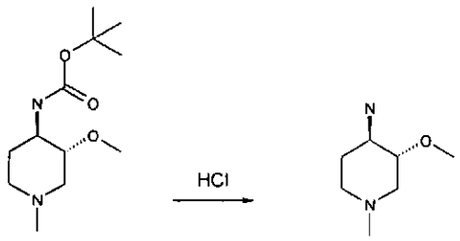
Éster bencílico del ácido (3R,4R)-4-*terc.*-butoxicarbonilamino-3-metoxi-piperidin-1-carboxílico (2,88 g) se disuelve en etanol y se mezcla con una pizca de Pd/C y se hidrogena bajo una presión de H_2 (4 bar). Al cabo de 18 h, se separa por filtración del catalizador y el disolvente se separa en vacío. El residuo se emplea en la siguiente etapa de reacción sin ulterior purificación.

c) Éster *terc.*-butílico del ácido ((3R,4R)-3-metoxi-1-metil-piperidin-4-il)-carbámico



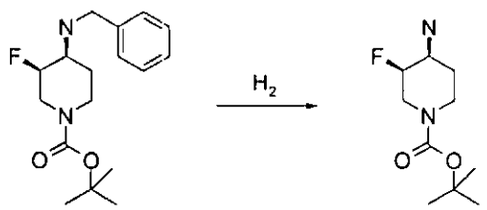
Éster *terc.*-butílico del ácido ((3R,4R)-3-metoxi-piperidin-4-il)-carbámico (2,88 g) se disuelve con formaldehído (1,79 mL, solución al 37 % en H_2O) y ácido acético (100 µL) en DMF. A continuación, se añade $Na(OAc)_3BH$ (12,59 g). Al cabo de 20 h, la mezcla de reacción se combina con solución acuosa de $NaHCO_3$ (saturada con NaCl) y se extrae 5 veces con EtOAc. La fase orgánica reunida se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío. El residuo se emplea en la siguiente etapa de reacción sin ulterior purificación.

d) (3R,4R)-3-metoxi-1-metil-piperidin-4-ilamina



Éster *terc.*-butílico del ácido ((3R,4R)-3-metoxi-1-metil-piperidin-4-il)-carbámico (3,01 g) se mezcla con HCl (4 molar en dioxano, 25 mL). Al cabo de 1 h, la mezcla de reacción se libera del disolvente en vacío y se emplea sin purificación ulterior en la siguiente etapa.

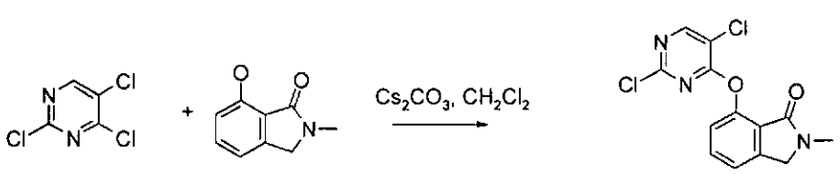
Éster *terc.*-butílico del ácido (3R,4S)-4-amino-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico



Éster *terc.*-butílico del ácido (3R,4S)-4-bencilamino-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico (2,13 g) se suspende en THF y se mezcla con una pizca de $Pd(OH)_2$ y se hidrogena bajo una presión de H_2 (7 bar). Para el tratamiento, se separa por filtración del catalizador y el disolvente se separa en vacío y se emplea sin purificación ulterior en la siguiente etapa.

Ejemplo 1: Éster bencílico del ácido 2-cloro-4-[5-cloro-4-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-iloxi)-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-benzoico

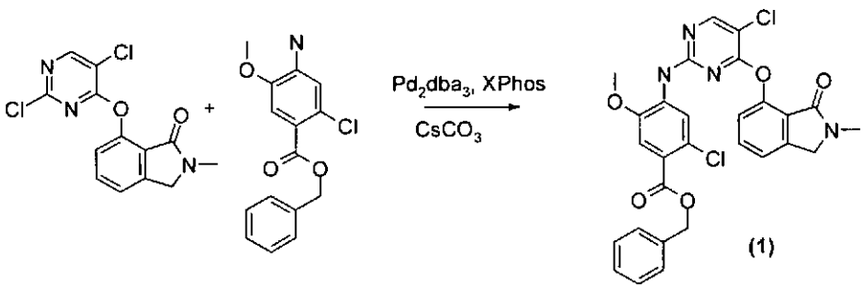
a) 7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



2,4,5-tricloropirimidina (0,20 g) y 7-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona se disuelven en DCM (10 mL), se enfrían hasta 0 °C y se mezclan con carbonato de cesio (0,75 g). Se retira el baño de enfriamiento y se deja agitar durante 16 h. Para el tratamiento, se mezcla con solución de NaCl al 10 % (100 mL) y se extrae tres veces con sendos 75 mL

de éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración del agente de secado y el disolvente se separa en vacío.

b) Éster bencílico del ácido 2-cloro-4-[5-cloro-4-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-iloxi)-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-benzoico

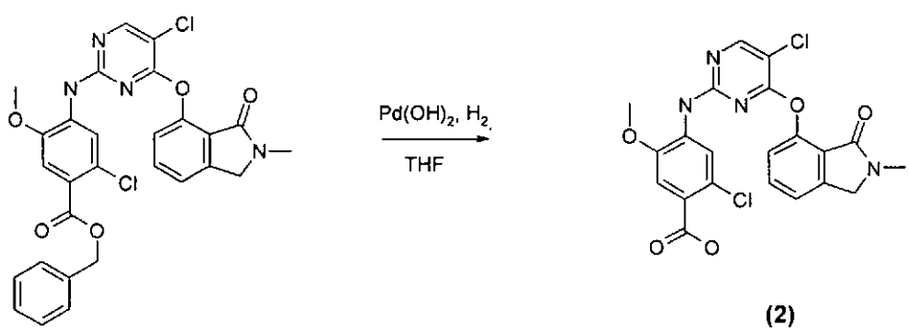


(1)

7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (0,10 g), éster bencílico del ácido 4-amino-2-cloro-5-metoxi-benzoico (0,28 g), Pd_2dba_3 (18 mg), X-Phos (37 mg) y Cs_2CO_3 se pesan en un vial de microondas y se aclaran con argón. A continuación, se añaden tolueno (1 mL) y NMP (50 µL), se aclara otra vez con argón y se agitan en el microondas durante 5 min a 150 °C. Para el tratamiento, se diluye con ACN (20 mL) y se mezcla con Isolute (Separtis GmbH). El disolvente se separa en vacío y luego se purifica con ayuda de HPLC preparativa (CI50 = 53 nmol).

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

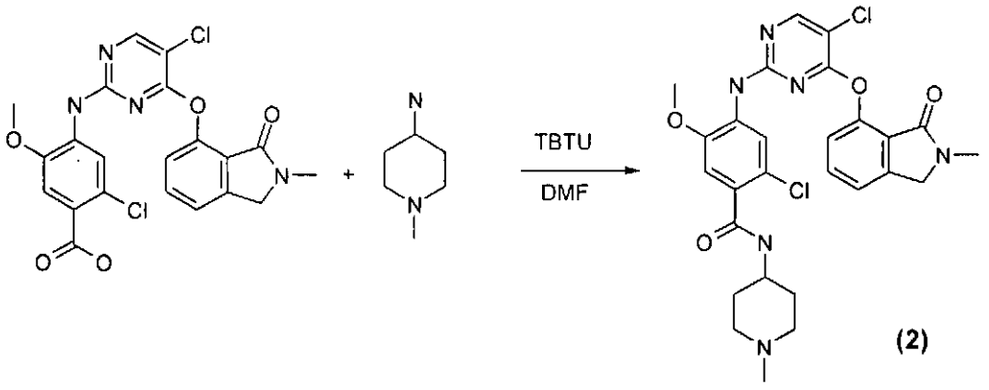
a) Ácido 2-cloro-4-[5-cloro-4-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-iloxi)-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-benzoico



(2)

Éster bencílico del ácido 2-cloro-4-[5-cloro-4-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-iloxi)-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-benzoico (75 mg) se disuelve en THF (150 mL), se añade $Pd(OH)_2$ (0,01 g) y se agita bajo gas H_2 durante 2 h. Para el tratamiento, se diluye con ACN (20 mL) y se mezcla con Isolute. El disolvente se separa por filtración del catalizador y el disolvente se separa en vacío.

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



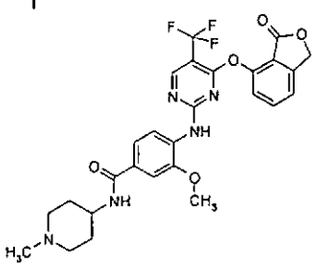
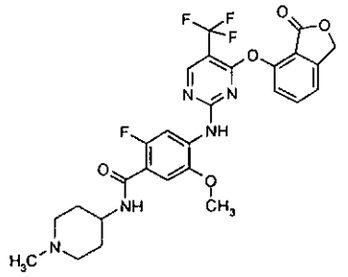
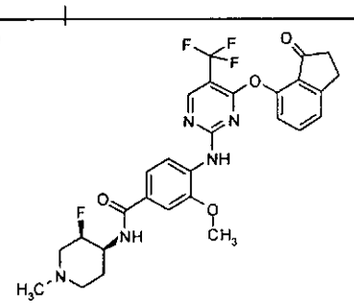
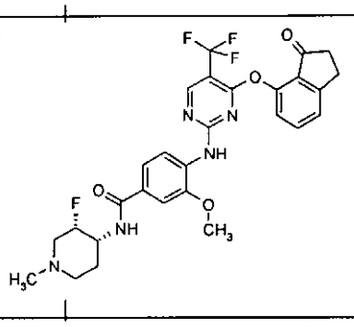
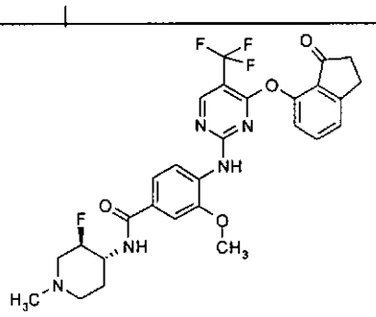
(2)

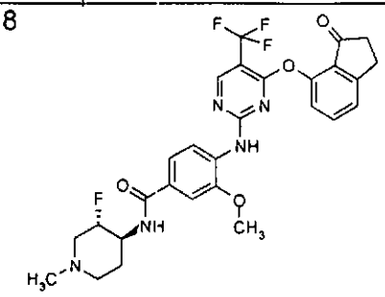
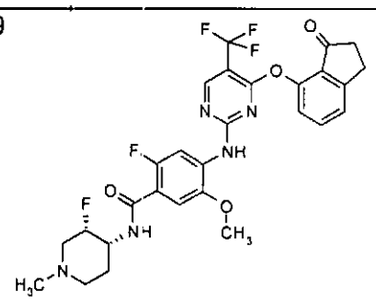
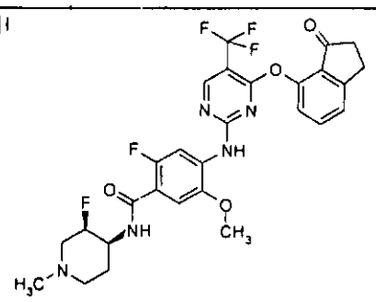
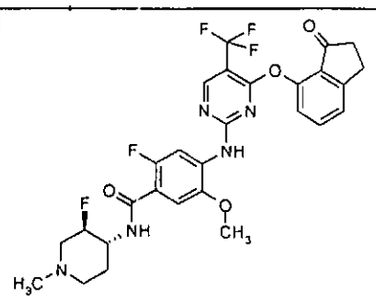
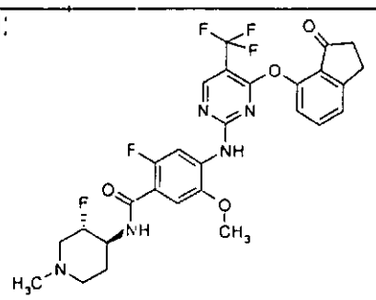
Ácido 2-cloro-4-[5-cloro-4-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-iloxi)-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-benzoico (65 mg), TBTU (60 mg) y DIPEA (0,1 mL) se suspenden en DMF (0,50 mL) y se agitan durante 5 min. Se añade 1-metilpiperdin-4-amina (18 mg) y la mezcla de reacción se agita durante otros 20 min. La mezcla de reacción se purifica mediante HPLC sin tratamiento (CI50 = 1 nmol).

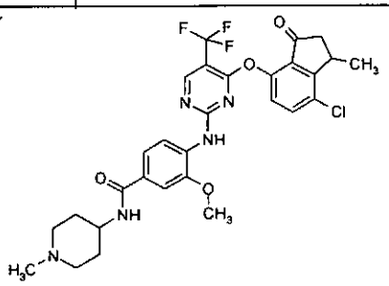
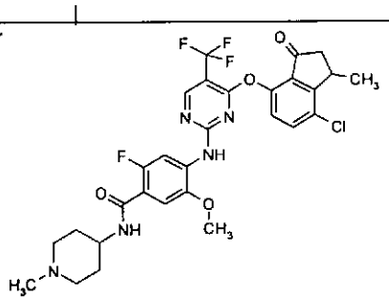
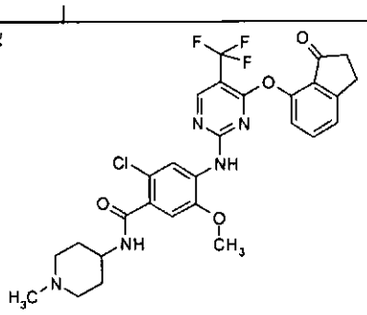
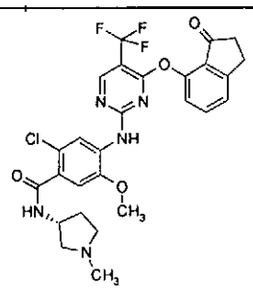
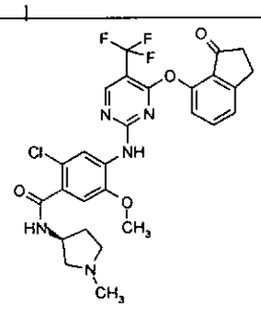
Análogamente, con las correspondientes 2-cloropirimidinas como precursores, se sintetizan los siguientes compuestos **3** a **215**:

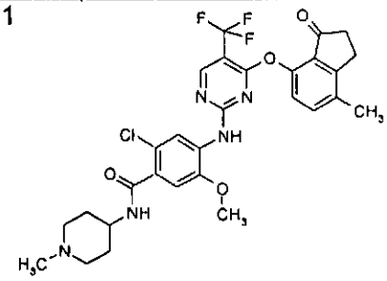
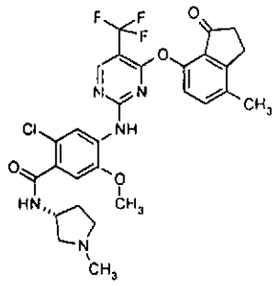
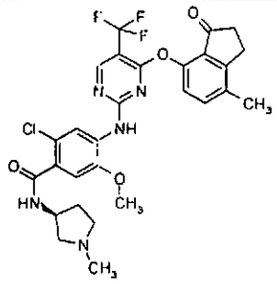
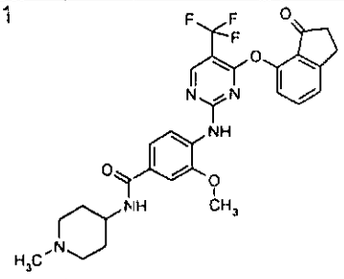
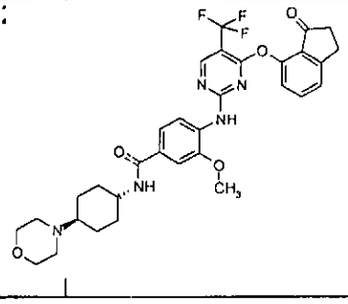
Tabla 1: Ejemplos 3 – 215

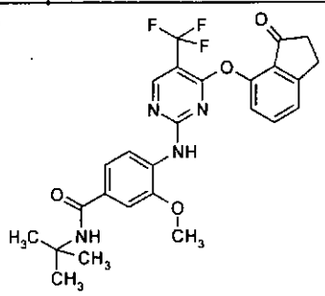
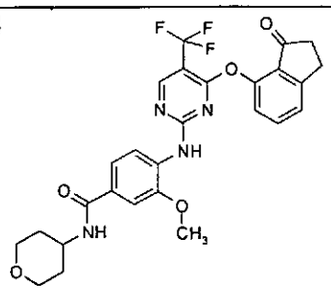
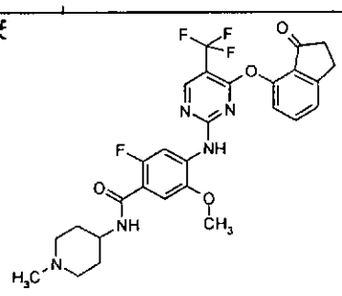
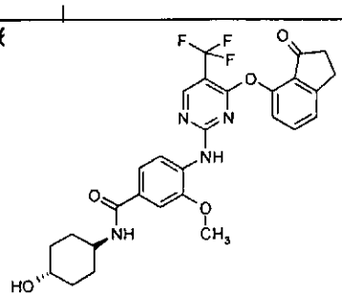
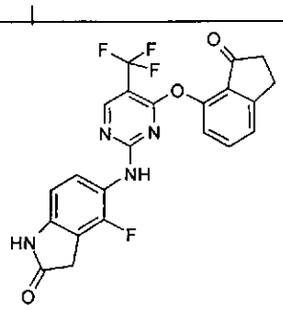
N.º	**Estructura**	**t_{Ret} (HPLC) [min]**	**MS $(M+H)^+$**	**PTK2 IC_{50} [nM]**

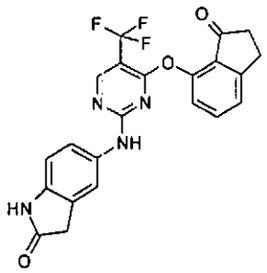
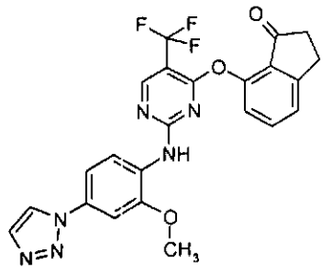
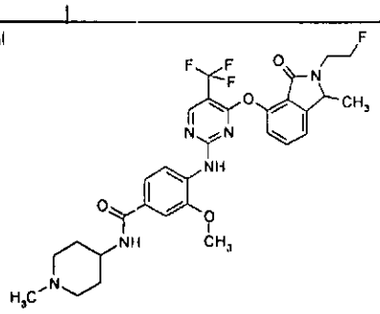
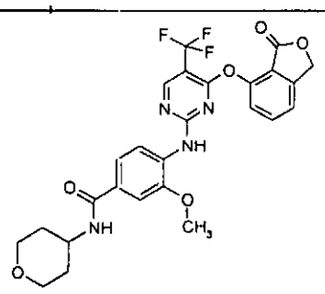
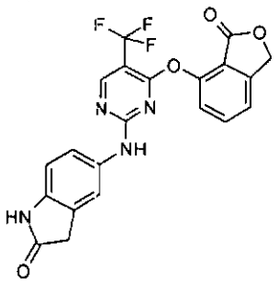
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
3		1,90	558	3
4		1,96	576	4
5		1,94	574	2
6		1,94	574	3
7		1,97	574	5

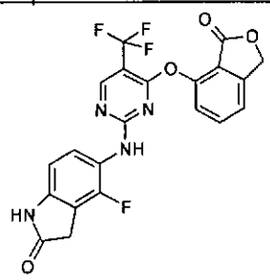
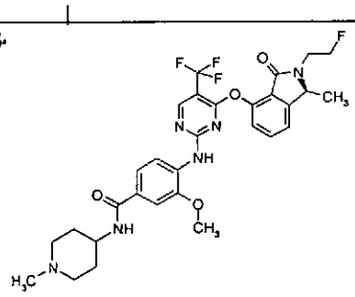
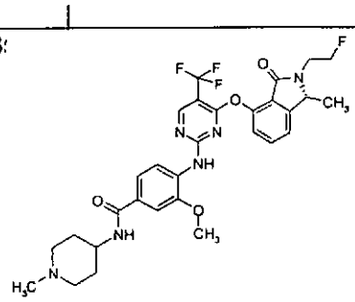
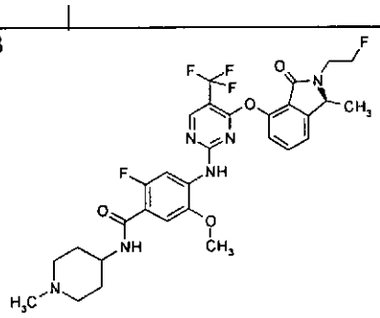
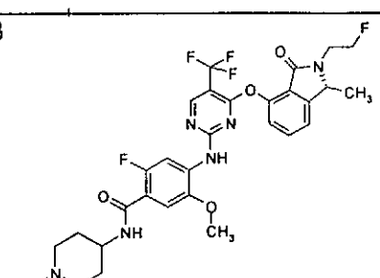
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
8		1,96	574	3
9		2,03	592	4
1(		2,03	592	5
1		2,04	592	7
1:		2,04	592	9

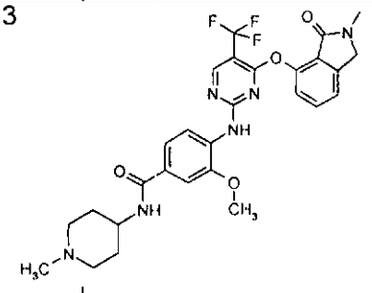
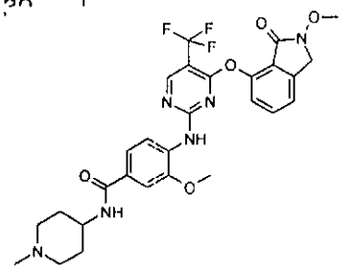
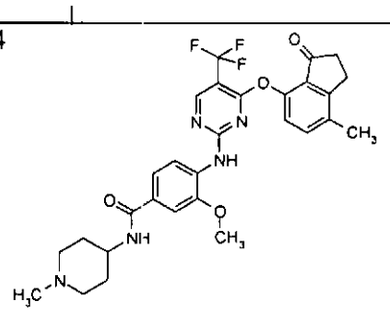
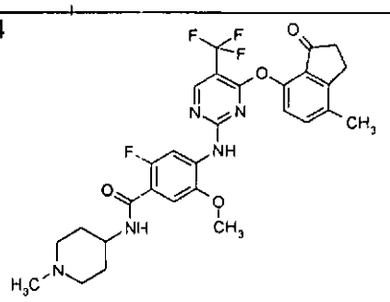
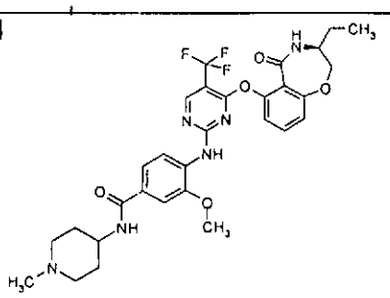
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		2,12	604	10
		2,20	622	16
1!		1,99	590	3
16		2,08	576	4
17		2,02	576	5

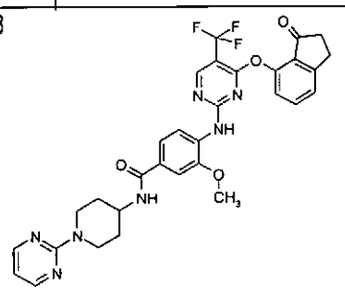
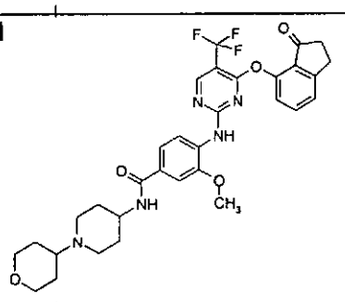
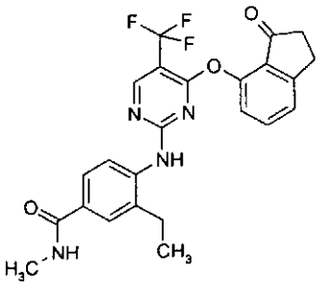
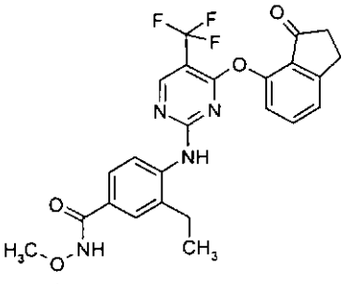
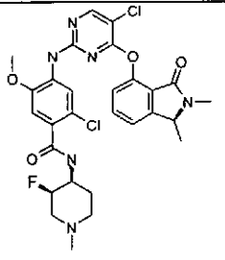
N.º	Estructura	t_{Rct} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
1		2,04	604	5
19		2,07	590	6
20		2,05	590	15
21		1,79	556	2
2:		2,02	626	5

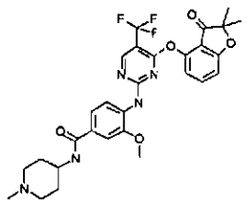
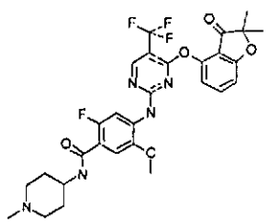
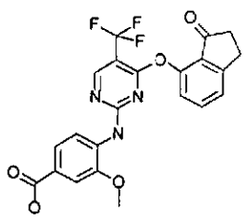
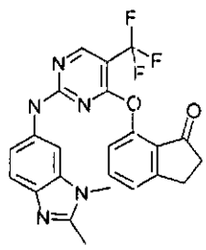
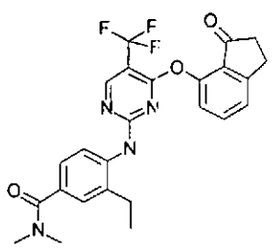
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
23		2,19	515	10
24		1,96	543	7
25		2,04	574	4
26		1,90	555	5
27		1,75	459	9

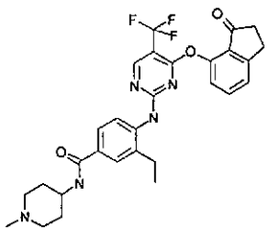
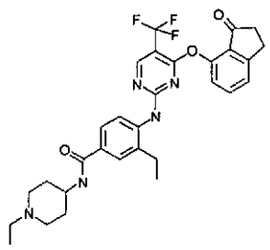
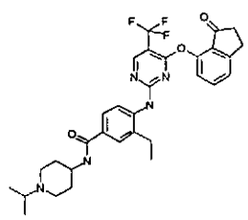
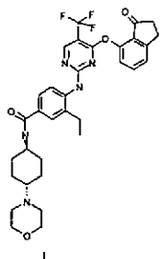
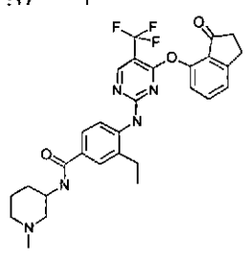
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
28		1,73	441	11
29		2,00	483	12
30		1,88	617	3
31		1,85	545	3
32		1,67	443	4

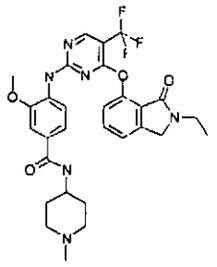
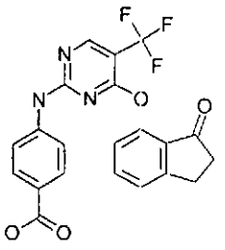
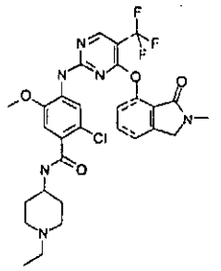
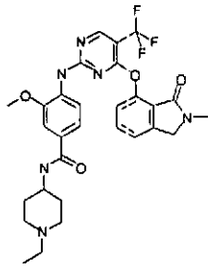
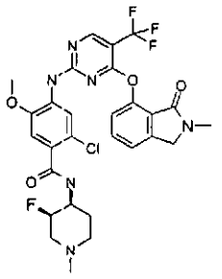
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
33		1,63	461	10
3·		1,96	617	2
3:		1,95	617	2
3		2,02	635	4
3		2,06	635	4

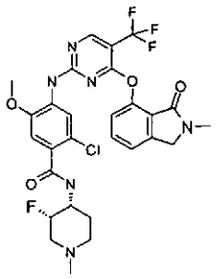
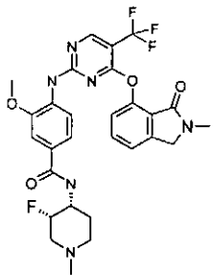
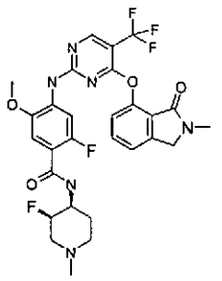
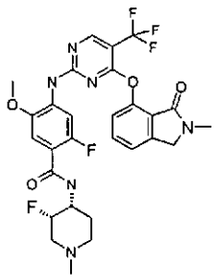
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
3		1,89	571	1
30		1,83	587	2
4		2,09	570	2
4		2,17	588	3
4		1,91	615	309

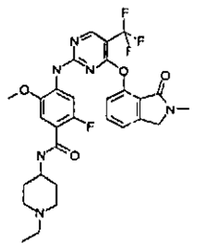
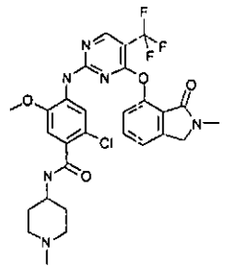
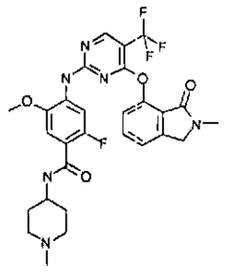
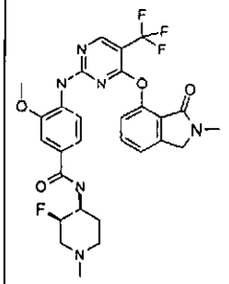
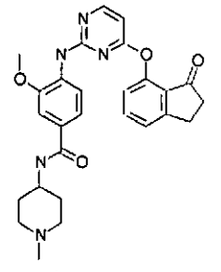
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
43		2,06	620	12
44		1,94	626	4
45		1,83	471	9
4(		1,65	487	11
47		1,79	603	1

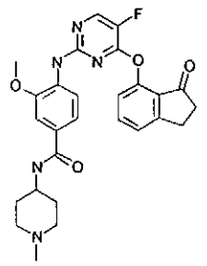
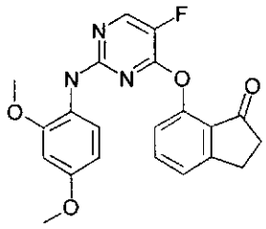
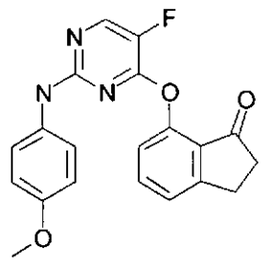
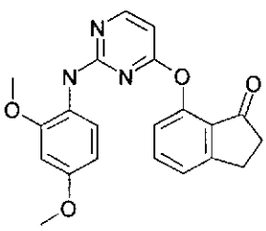
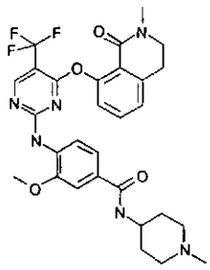
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
48		2,05	586	5
		2,11	604	7
50		1,18	460	5
51		1,73	454	11
		1,90	485	51

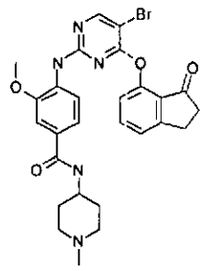
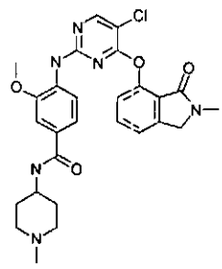
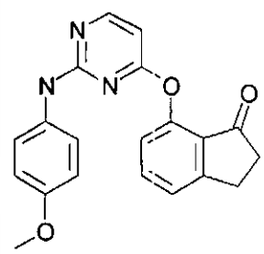
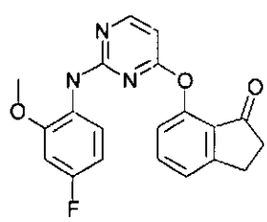
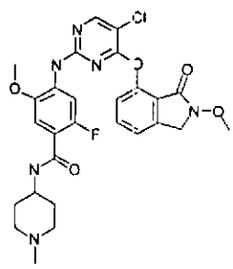
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,90	554	9
		1,98	568	10
55		2,08	582	8
56		1,93	624	17
57		1,96	554	9

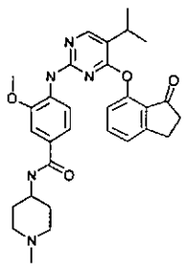
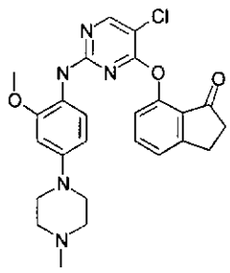
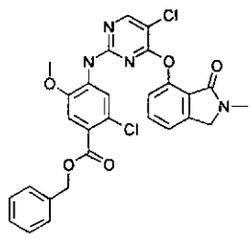
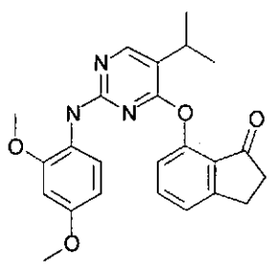
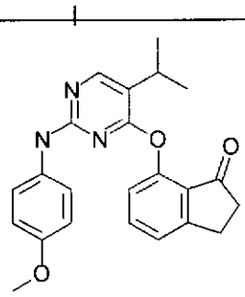
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,79	585	5
59		1.10	430	26
		1,90	619	2
		1,86	623	2
62		1,81	623	2

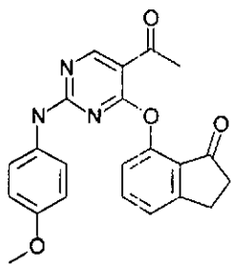
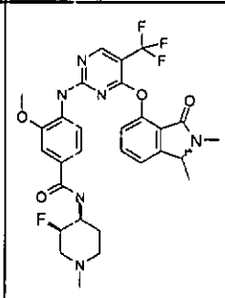
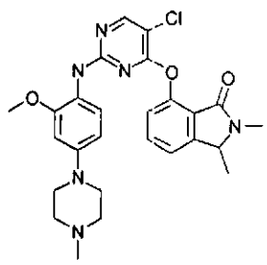
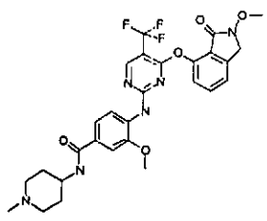
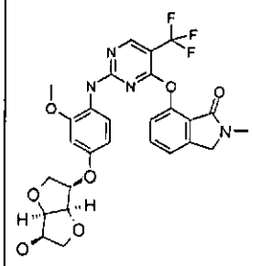
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
63		1,81	623	4
64		1,75	589	1
65		1,84	607	1
66		1,84	607	2

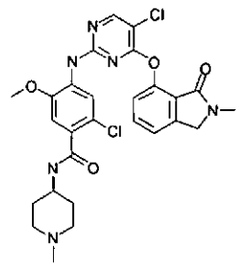
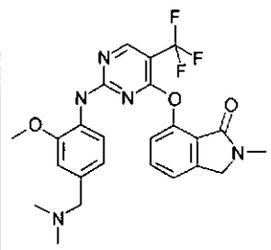
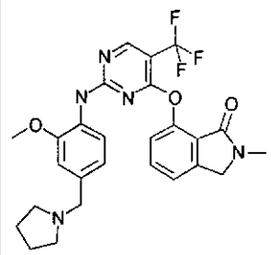
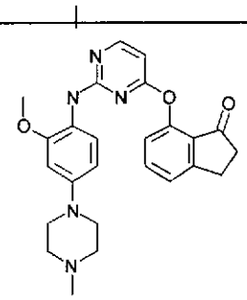
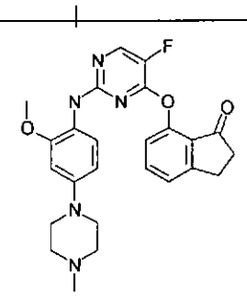
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
67		1,67	385	2
		1,84	605	1
		1,87	589	1
70		1,76	589	1
		0,26	488	75

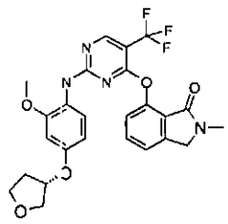
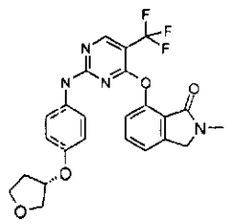
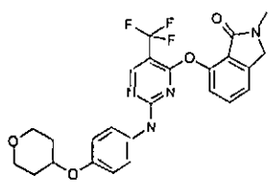
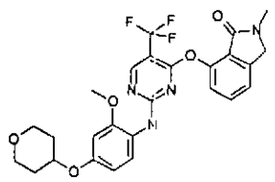
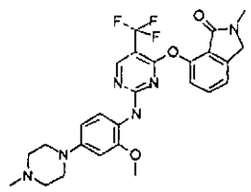
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,73	506	26
		1,99	396	60
		1,81	366	196
		1,79	378	400
		1,82	585	2

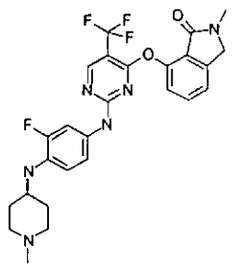
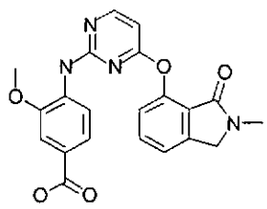
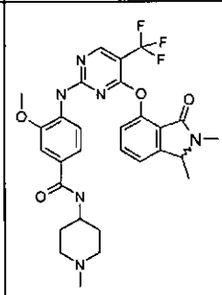
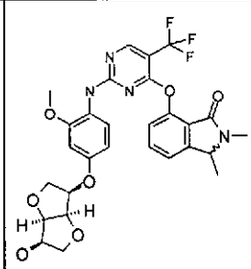
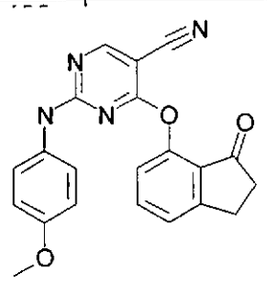
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,84	566	2
		1,73	537	1
		1,71	348	400
		1,88	366	400
		1,77	571	1

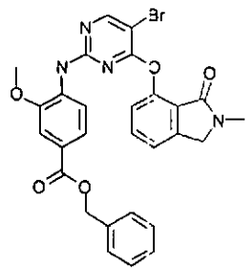
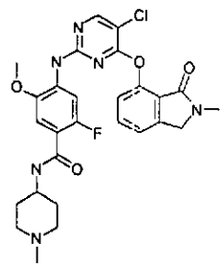
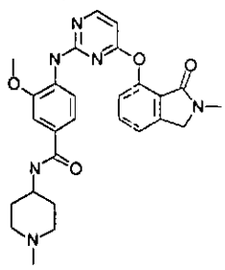
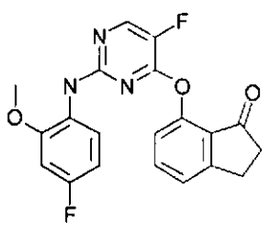
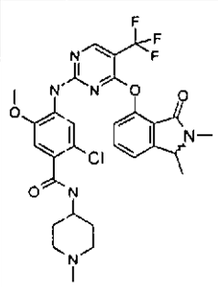
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,97	530	3
		1,89	480	2
84		2,28	565	53
		2,15	420	29
		2,06	390	34

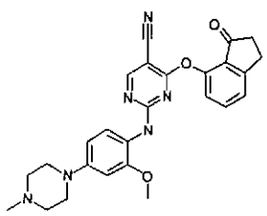
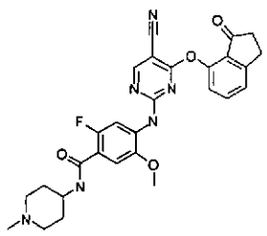
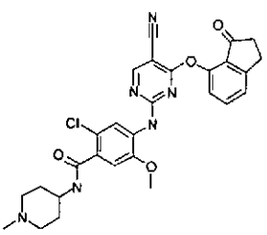
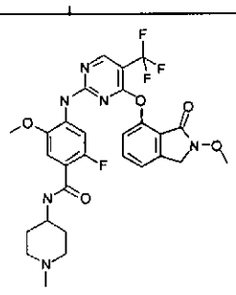
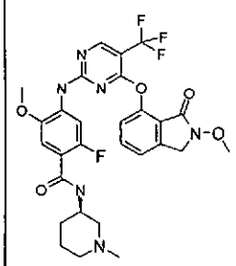
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,75	390	227
88		1,73	569	1
		1,89	509	1
		1,84	587	2
91		1,65	545	3

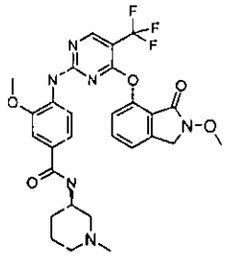
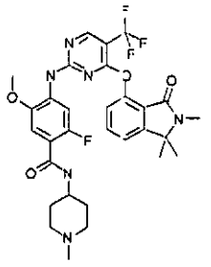
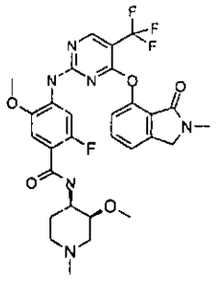
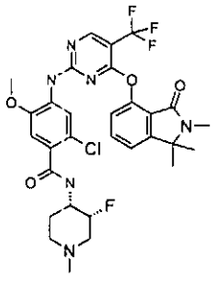
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,82	571	1
		2,05	443	1
		2,12	514	1
		1,73	446	400
		1,80	464	29

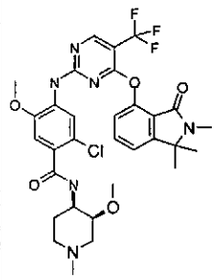
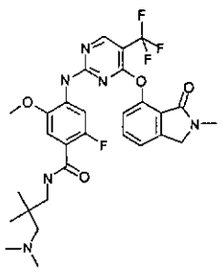
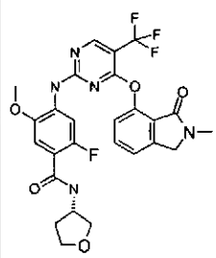
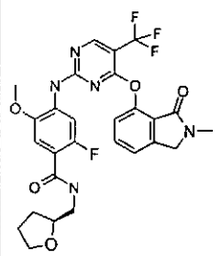
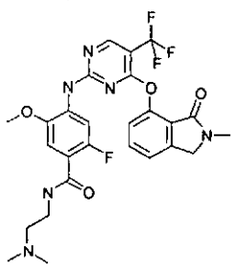
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
97		2,01	517	4
98		1,85	487	14
9[illegible]		1,87	501	36
		1,94	531	11
101		1,87	529	1

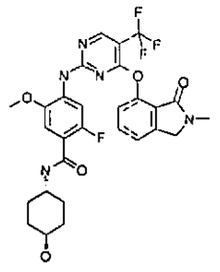
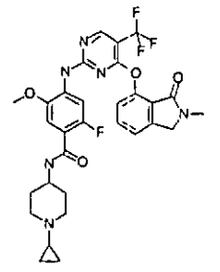
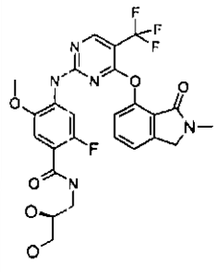
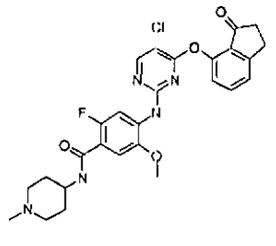
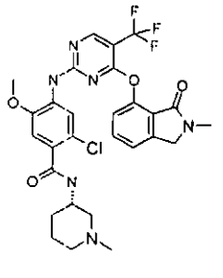
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,88	531	2
		1.00	407	400
104		1,87	585	1
105		1,76	589	1
		1,75	373	35

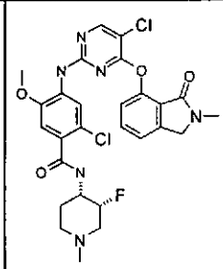
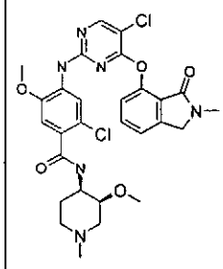
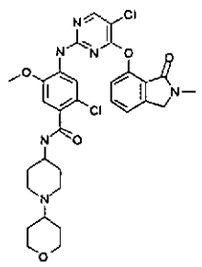
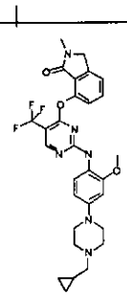
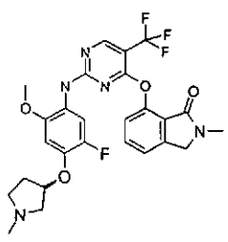
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		2,23	575	400
		1,78	555	2
		1,51	503	16
		1,97	384	72
111		1,84	589	1

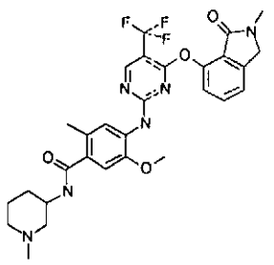
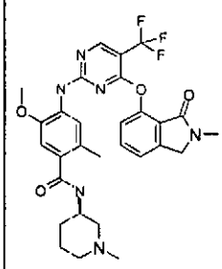
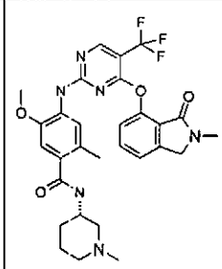
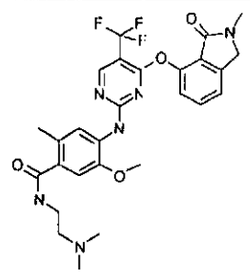
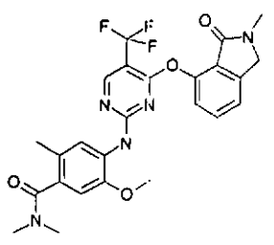
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,75	471	1
113		1,85	531	2
		1,80	547	1
		1,97	605	1
116		1,97	605	1

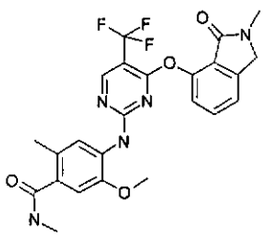
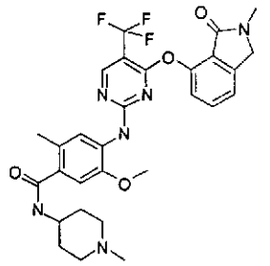
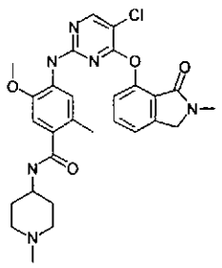
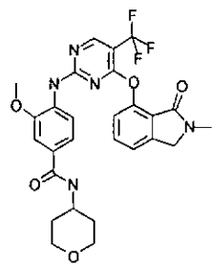
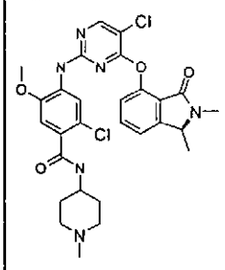
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
117		1,87	587	1
		2,03	617	1
119		1,86	619	1
120		1,83	617	1

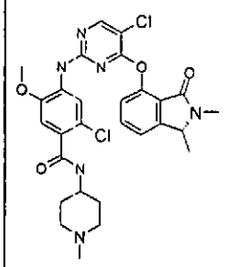
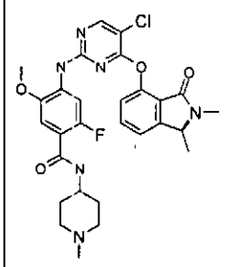
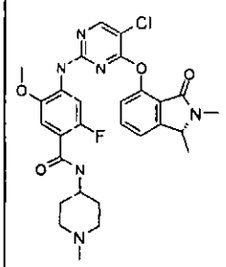
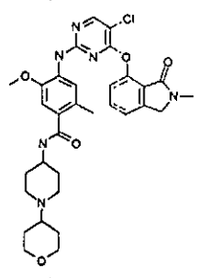
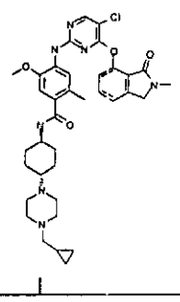
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
121		1,86	629	1
		2,19	605	2
123		1,80	562	3
124		1,90	576	6
		1,84	563	1

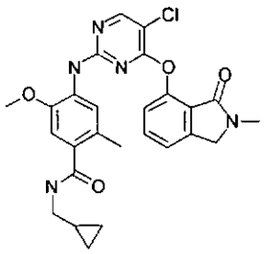
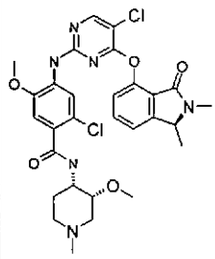
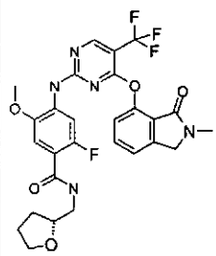
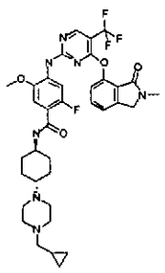
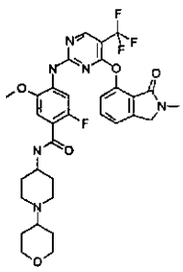
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,78	590	2
		2,00	615	2
128		1,61	566	1
		1,99	540	2
130		1,88	571	1

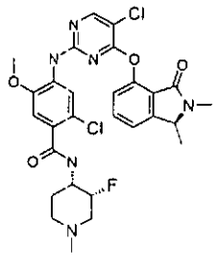
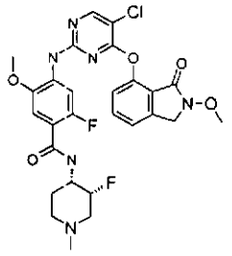
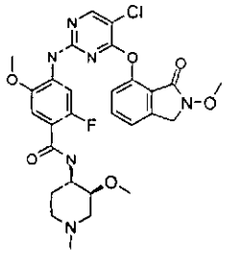
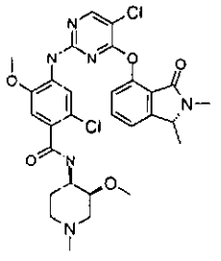
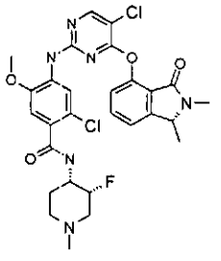
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
131		1,73	589	1
132		1.74	601	1
		1,73	641	1
		2,04	569	2
135		1,98	548	28

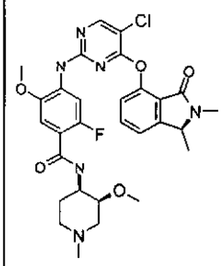
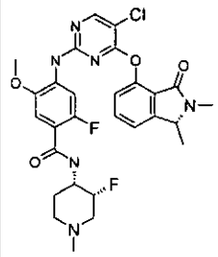
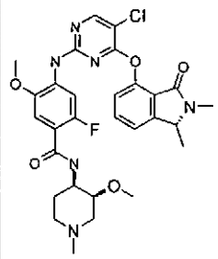
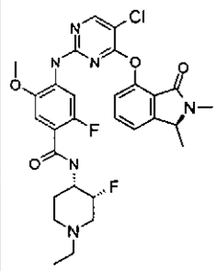
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,86	585	1
137		1,86	585	1
138		1,86	585	1
		1,79	559	1
		1,80	516	3

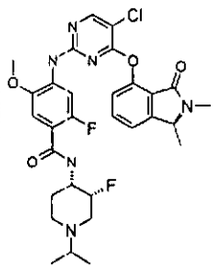
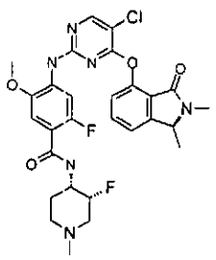
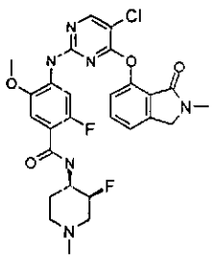
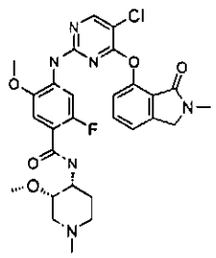
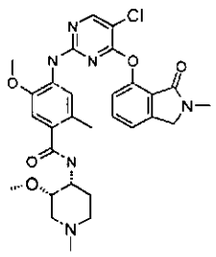
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,72	502	1
		1,77	585	1
		1,68	551	1
		1,79	558	3
145		1,78	585	1

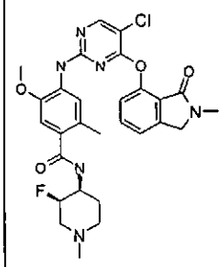
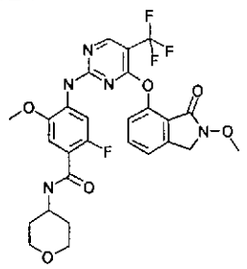
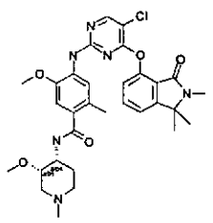
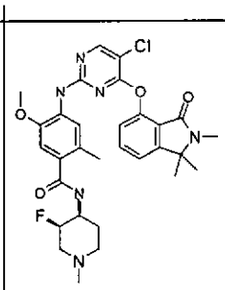
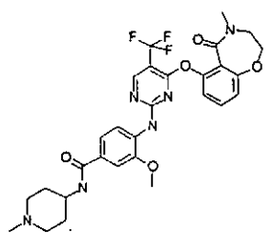
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
146		1,79	585	1
147		1,81	569	1
148		1,81	569	1
		1,71	621	1
		1,89	674	2

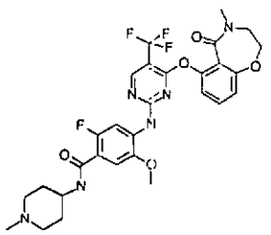
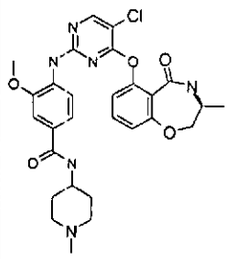
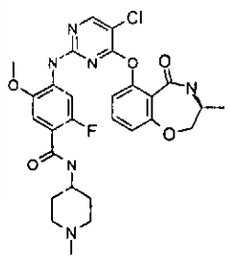
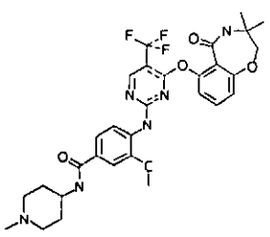
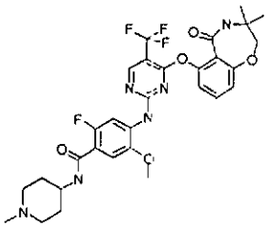
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,82	508	2
152		1,82	615	1
153		1,90	576	5
		2,02	712	3
		1,85	659	2

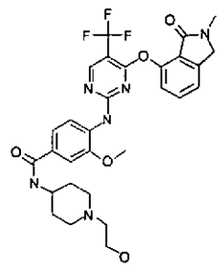
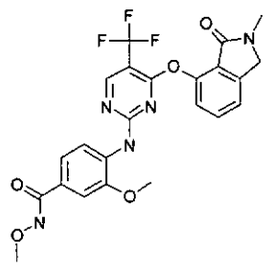
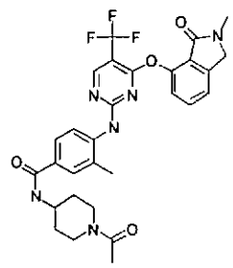
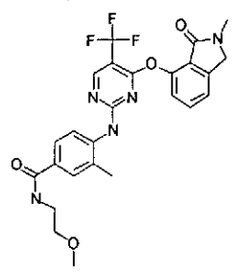
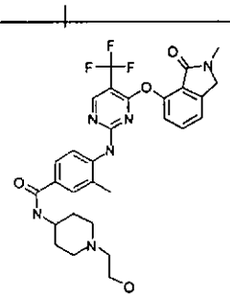
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
156		1,79	603	1
157		1,75	589	1
158		1,78	601	1
159		1,82	615	1
160		1,79	603	1

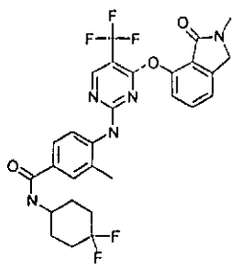
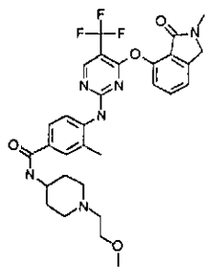
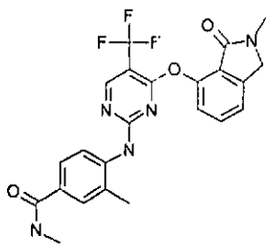
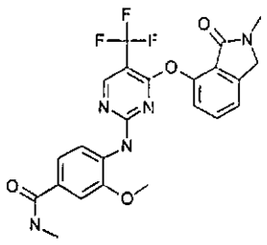
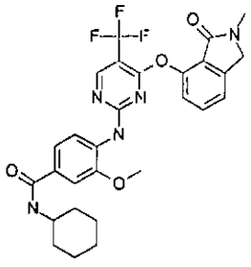
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
161		1,84	599	1
162		1,82	587	1
163		1,84	599	1
164		1,91	601	1

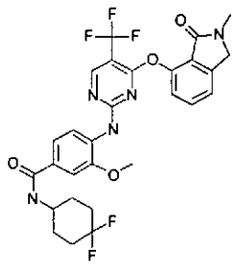
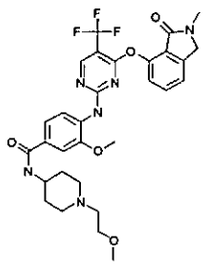
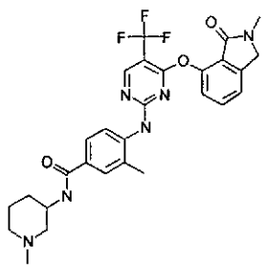
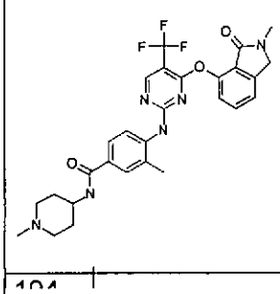
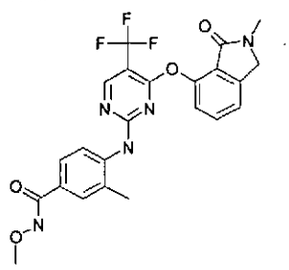
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
165		2,07	615	2
166		1,81	587	1
167		1.74	573	2
168		1,77	585	1
169		1,70	581	1

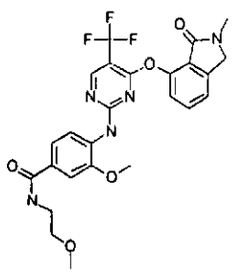
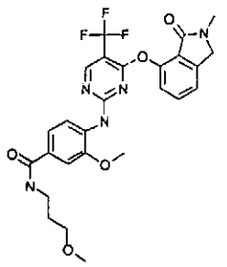
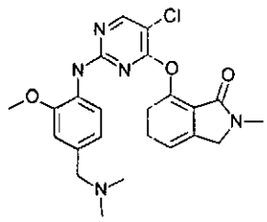
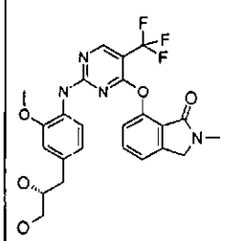
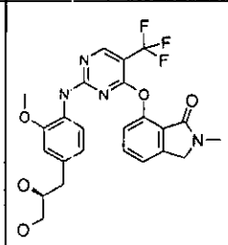
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
170		1,67	569	1
		1,81	592	4
	Chiral 	1,77	609	1
173		1.74	597	1
		1,76	601	9

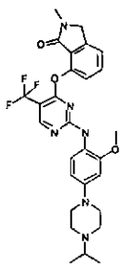
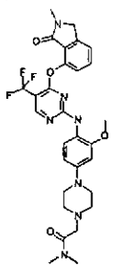
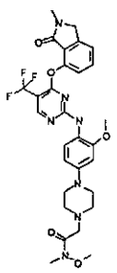
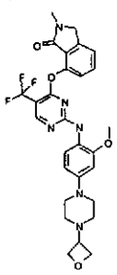
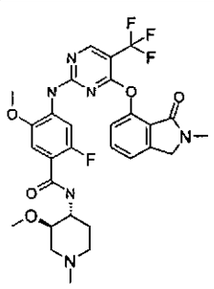
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,87	619	10
176		1.74	601	102
177		1,82	619	92
		2,08	615	400
		2,16	633	400

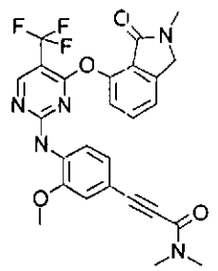
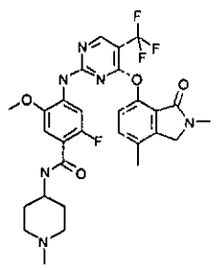
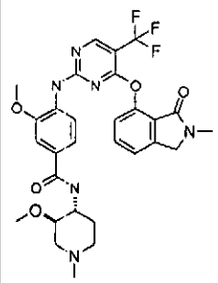
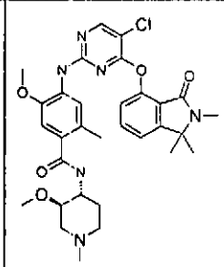
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,64	601	1
		1,40	504	1
		1,67	583	3
		1,68	516	2
		1,62	585	1

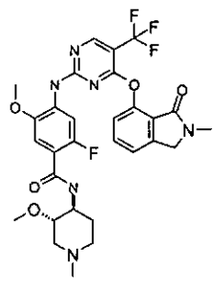
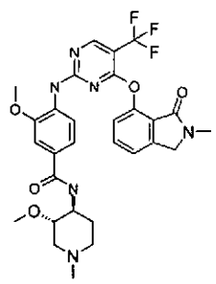
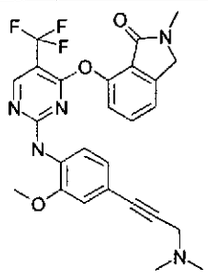
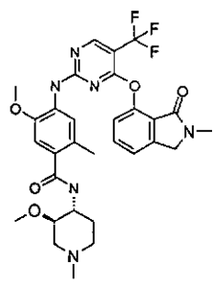
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
185		1,94	576	6
186		1,75	599	1
187		1,64	472	2
188		1.03	475	2
189		2,04	556	11

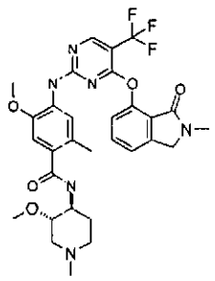
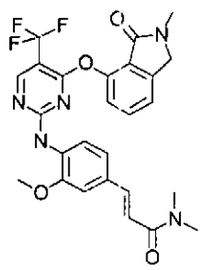
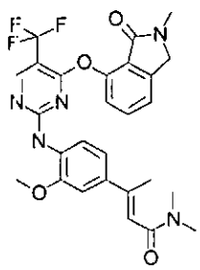
N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,96	592	8
		1,77	615	1
		1,80	555	1
103		1,72	555	1
104		585	1,82	3

N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,70	532	1
		1,75	546	3
		1,81	454	2
198		1,54	491	1
199		1,55	491	1

N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		2,02	357	1
201		1,77	600	1
		1,82	616	2
		1,76	571	2
204		1,95	619	2

N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
		1,91	526	4
		1,88	603	2
207		1,70	601	1
208		1,75	609	1

N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
209		1,76	619	1
210		1,68	601	1
		1,98	512	1
212		1,72	615	1

N.º	Estructura	t_{Ret} (HPLC) [min]	MS $(M+H)^+$	PTK2 IC_{50} [nM]
213		1.74	615	1
		1,82	528	4
215		1,86	542	3

Los siguientes ejemplos describen la acción biológica de los compuestos conformes a la invención, sin limitar la invención a estos ejemplos.

Ensayo enzimático de PTK2

Este ensayo utiliza enzima PTK2 activa (Invitrogen código PV3832) y poli-Glu-Tyr (4:1, Sigma P-0275) como sustrato de quinasa. La actividad de la quinasa se comprueba 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, Nº: AD0038).

Para la determinación de las curvas de concentración-efecto con inhibidores de PTK2, se diluyen los compuestos en serie en 10% de DMSO/H_2O y por pocillo de una

placa de microtitulación de 96 pocillos (placa de piso en U clara, Greiner Nº: 650101) se dispensan 10 µL de cada dilución (los inhibidores se ensayan por duplicado) y se mezclan con 10 µL/pocillo de PTK2 quinasa (0,01 µg/pocillo). La quinasa PTK2 se diluye previamente de manera correspondiente 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%, bajo adición de BSA recien preparado (fracción V, 1 mg/mL) y DTT (1 mM)). El compuesto de ensayo y la PTK2 quinasa se preincuban durante 1 h a TA y se agitan con 500 revoluciones/min. Luego se añaden 20 µL de ATP Mix (30 mM de TRIS/HCl pH 7,5, Bril al 0,02%, 0,2 mM de ortovanadato de sodio, 10 mM de acetato de magnesio, 0,1 mM de EGTA, 1 x cóctel inhibidor de fosfatasa 1 (Sigma, Nº: P2850), 50 µM de ATP (Sigma, Nº: A3377; 15 mM de solución madre)). La reacción se inicia por medio de la adición de 10 µL/pocillo de sustrato poli (Glu,Tyr) (25 µg/pocillo de poli(Glu, Tyr), 0,05 µg/pocillo de poli(Glu,Tyr) biotinilado disuelto en 250 mM de TRIS/HCl pH 7,5, 9 mM de DTT) – la concentración final de DMSO es, en este caso, del 2%. Después de 1 h de reacción de la quinasa (las placas se agitan a 500 rpm), la reacción se detiene con la adición de 12 µL/pocillo de 100 mM de EDTA, pH 8,0 y, en este caso, se agita durante otras 5 min a TA (500 rpm).

55 µL de la mezcla de reacción se transfieren a una placa de estreptavidina (Strepta Well High Bind (transparente, 96 pocillos) de Roche, Nº: 11989685001) y se incuban durante 1 h a TA (bajo agitación con 500 rpm). Luego se lava la placa de microtitulación tres veces con 200 µL/pocillo de D-PBS (Invitrogen, Nº:14190). Se añaden luego 100 µL de anticuerpo DELFIA Eu-N1 anti-fosfotirosina PY20 diluido en la relación 1:2000 (Perkin Elmer, Nº: AD0038, diluido en la relación 1:2000 en tampón de ensayo DELFIA (Perkin Elmer, Nº: 1244-111)) y se incuba durante 1 h a TA (bajo agitación con 500 rpm). Luego se lava la placa tres veces con 200 µL/pocillo de tampón de lavado DELFIA (Perkin Elmer, Nº: 1244-114), se añaden 200 µL/pocillo de solución de refuerzo (Perkin Elmer, Nº: 1244-105) y se incuban durante 10 min a TA (agitación con 300 rpm).

La fluorescencia de europio retardada en el tiempo se mide luego en un equipo lector de placas de microtitulación (Victor, Perkin Elmer). Como controles positivos sirven pocillos que contienen los controles de disolventes (DMSO al 2% en tampón de ensayo) y que muestran una actividad de quinasa no inhibida. Los pocillos que contienen los

tampones de ensayo en lugar de la enzima sirven para el control de la actividad de quinasa de fondo.

Los valores de IC_{50} se calculan a partir de análisis de concentración-efecto por cálculo iterativo con ayuda de un algoritmo de análisis de curvas sigmoidal (FIFTY, en base a GraphPAD Prism Versión 3.03) con coeficientes de Hill variables.

Ensayo en agar blando

Este ensayo celular se usa para determinar la influencia de inhibidores de PTK2 sobre el crecimiento de células de carcinoma de próstata PC-3 en agar blando ('anchorage-independent growth' – crecimiento independiente del anclaje). Después de un tiempo de incubación de dos semanas, se comprueba la actividad celular por medio de coloración de Alamar Blue (resazurina).

Se cultivan células PC-3 (ATCC CRL-1435) en frascos de cultivo celular (175 cm^2) con medio F12 de Kaighn (Gibco, N.º: 21127), que está suplementado con suero de ternero fetal al 10% (Invitrogen, Nº: 16000-044). Los cultivos se incuban en la incubadora a 37 °C y 5 % de CO_2 y se hacen pasar dos veces por semana. La tanda de ensayo se realiza en placas de microtitulación (Greiner, Nº: 655 185) y está compuesta de una capa inferior que se compone de 90 µL de medio con 1,2% de agarosa (Invitrogen, 4% de gel de agarosa 1x líquido 40 mL, Nº: 18300-012), luego de una capa celular en 60 µL de medio y 0,3% de agarosa y finalmente una capa superior con 30 µL de medio que contiene los compuestos de ensayo (sin adición de agarosa). Para la preparación de la capa inferior se hierve agarosa al 4% con 10x D-PBS (Gibco, Nº: 14200) y H_2O y así se prediluye en agarosa al 3% en 1 x D-PBS. Se regula con medio de cultivo (F12 de Kaighn /FCS al 10%) y FCS hasta una dilución final de agarosa al 1,2% en medio F12 de Kaighn con FCS al 10%. Cada pocillo de una placa de microtitulación se mezcla con 90 µL de la suspensión para la capa inferior y se enfría durante 1 h hasta TA. Para la capa celular, se desprenden células PC-3 por medio de tripsina (Gibco, 0,05 %; Nº: 25300), se cuentan y se siembran en 60 µL de medio F12 de Kaighn (FCS al 10%) con adición de agarosa al 0,3% (37 °C). Después de enfriar hasta TA durante 1 h, se añaden los compuestos de ensayo (30 µL de diluciones seriales) para determinaciones cuádruples. La concentración de los compuestos de ensayo cubre usualmente un rango de ensayo de entre 10 µM y 0,3 nM. Los compuestos (solución madre: 10 mM en 100% de DMSO) se prediluyen en

medio F12 de Kaighn + 6% de DMSO, para lograr una concentración final de 1% de DMSO. Las células se incuban a 37 °C y 5% de CO_2 en una atmósfera saturada de vapor de agua durante 14 días. La actividad metabólica de las células vivas se comprueba luego con el colorante Alamar Blue (AbD Serotec, N.º: BUF012B). Para ello, se añaden 18 µL/pocillo de una suspensión de Alamar Blue y se incuban durante aprox. 8 h en incubadora a 37 °C. Como control positivo se llenan los pocillos vacíos 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 la fluorescencia se determina por medio de un espectrómetro de fluorescencia (SpectraMAX GeminiXS, Molecular Devices). La longitud de onda de excitación es, en este caso, de 530 nm, la emisión de longitud de onda de emisión, de 590 nm.

Los valores de EC_{50} se calculan a partir de análisis de concentración-efecto por cálculo iterativo con ayuda de un algoritmo de análisis de curvas sigmoidal (FIFTY, en base a GraphPAD Prism Versión 3.03) con coeficientes de Hill variables.

Ensayo de fosfo-PTK2 (pY397)

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

Se cultivan células PC-3 (carcinoma de próstata, ATCC CRL-1435) en frascos de cultivo celular (175 cm^2) con medio F12 de Kaighn (Gibco, N.º: 21127) con adición de suero de ternero fetal al 10% (Invitrogen, Nº: 16000-044). Los cultivos se incuban en la incubadora a 37 °C y 5 % de CO_2 y se hacen pasar dos veces por semana.

Para la preparación de ensayo, se extienden en placas $2x10^4$ células por pocillo/90 µL de medio en placas de microtitulación de 96 pocillos (Costar, Nº: 3598) y se incuban durante la noche en incubadora a 37 °C y 5% de CO_2. Los compuestos de ensayo (10 µL de una dilución serial) se añaden al día siguiente. La concentración de los compuestos de ensayo cubre usualmente un rango de 50 µM y 0,8 nM. Los compuestos de ensayo (solución madre: 10 mM en 100% de DMSO) se diluyen en medio/medio 10% de DMSO de modo que la concentración final es de 1% de DMSO. Las células se incuban luego en incubadora a 37 °C y 5% de CO_2 durante 2 h. Luego se extrae el sobrenadante de cultivo y las células se fijan con 150 µL de 4% de formaldehído en D-PBS durante 20 min a TA. El césped de células se lava cinco veces con 200 µL de Triton

X-100 al 0,1% en D-PBS durante 5 min en cada caso y luego se incuba durante 90 min con tampón de bloqueo (5% de leche en polvo descremada (Maresi Fixmilch) en TBST (25 mM de Tris/HCl, pH 8,0, 150 mM de NaCl, 0,05% de Tween 20). El tampón de bloqueo se reemplaza por 50 µL del primer anticuerpo anti-fosfo PTK2 [pY397] monoclonal de conejo (Invitrogen/Biosource, Nº: 44-625G), que se diluye en la relación 1:200 en tampón de bloqueo. Con fines de control, se emplea de modo alternativo un anticuerpo PTK2 [total] (clon 4.47 monoclonal de ratón, Upstate, Nº: 05-537), diluido en la relación 1:400 en tampón de bloqueo. Esta incubación se realiza a 4 °C durante la noche. Más tarde, se lava el césped de células cinco veces con 100 µL de 0,1% de Tween en D-PBS durante 5 min y se realiza la adición de 50 µL/pocillo del segundo anticuerpo. Para la detección de anticuerpo de fosfo-PTK2 [pY397] ligado se emplea un anticuerpo de cabra-anti-conejo que está acoplado con peroxidasa de rábano picante (Dako, Nº: P0448; dilución en la relación 1:500 en tampón de bloqueo). Para la detección de anticuerpos de PTK2 [total] ligados se usa un anticuerpo de conejo-anti-ratón, que también está acoplado con peroxidasa de rábano picante (Dako, Nº: PO161; dilución en la relación 1:1000 en tampón de bloqueo). Esta incubación se realiza durante 1 h a TA bajo ligera agitación. El césped de células se lava nuevamente cinco veces con 100 µL de 0,1% de Tween en D-PBS durante 5 min en cada caso. Se lleva a cabo una coloración con peroxidasa por adición de 100 µL de solución colorante (mezcla 1:1 de sustrato de TMB peroxidasa (KPL, N.º: 50-76-02) y solución de peroxidasa B (H_2O_2) (KPL, N.º: 50-65-02). El desarrollo de color tiene lugar durante 10 - 30 min en la oscuridad. La reacción se detiene por medio de la adición de 100 µL/pocillo de una solución 1 M de ácido fosfórico. La absorción se determina fotométricamente a 450 nm con un medidor de absorción (VICTOR^3 PerkinElmer). Para determinar los valores de EC_{50}, se recurre a la inhibición de la coloración inmune anti-fosfo PTK2 [pY397]. La coloración con anticuerpos anti-PTK2 [total] sirve para fines de control y deberá permanecer constante bajo la influencia de los inhibidores. Los valores de CE_{50} se calculan a partir de análisis de concentración-efecto por cálculo iterativo con ayuda de un algoritmo de análisis de curvas sigmoidal (FIFTY, en base a GraphPAD Prism Versión 3.03) con coeficientes de Hill variables.

Las sustancias de la presente invención son inhibidores de PTK2-quinasa. Debido a sus propiedades biológicas, los nuevos compuestos de la fórmula general (1) o (1a), sus isómeros y sus sales fisiológicamente tolerables son apropiados para el tratamiento de enfermedades que están caracterizadas por una proliferación excesiva o anormal.

A enfermedades de este tipo pertenecen, por ejemplo: infecciones virales (por ejemplo HIV y sarcoma de Kaposi), inflamación y enfermedades autoinmunes (por ejemplo colitis, artritis, mal de Alzheimer, glomerulonefritis y curación de heridas), infecciones bacterianas, fúngicas y/o parasitarias, leucemia, linfoma y tumores sólidos (por ejemplo carcinomas y sarcomas), enfermedades cutáneas (por ejemplo psoriasis), enfermedades basadas en hiperplasia que están caracterizadas por un aumento de la cantidad de células (por ejemplo fibroblastos, hepatocitos, huesos y células de la médula ósea, cartílagos o células de la musculatura lisa o células epiteliales (por ejemplo, hiperplasia del endometrio)); enfermedades óseas y enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, reestenosis e hipertrofia).

Es posible tratar, por ejemplo, las siguientes enfermedades cancerosas con compuestos conformes a la invención, pero sin estar limitado a ello:

tumores cerebrales tales como, por ejemplo, neurinoma acústico, astrocitomas, tales como astrocitoma fibrilar, protoplasmático, gemistocitario, anaplástico, piloquístico, glioblastoma, gliosarcoma, xantoastrocitoma pleomórfico, astrocitoma de células gigantes subependimales y astrocitoma infantil desmoplástico; linfomas cerebrales, metástasis cerebrales; tumores hipofisarios, tales como prolactinoma, incidentaloma hipofisario, adenoma que produce HGH (hormona del crecimiento humano) y adenoma corticotrófico, craniofaringioma, meduloblastoma, meningeoma y oligodendroglioma;

tumores nerviosos tales como, por ejemplo, tumores del sistema nervioso vegetativo, tales como neuroblastoma, ganglioneuroma, paraganglioma (feocromocitoma, cromafinoma) y tumor de Glomus-caroticum, tumores en el sistema nervioso periférico, tales como neuroma por amputación, neurofibroma, neurinoma (neurilemmoma, schwannoma) y schwannoma maligno, así como tumores en el sistema nervioso central como tumores cerebrales y de la médula ósea; cáncer de intestino, tales como, por ejemplo, carcinoma rectal, carcinoma de colon, carcinoma anal y tumor del intestino delgado; tumores de los párpados (basalioma o adenocarcinoma del aparato de los párpados); retinoblastoma; carcinoma de páncreas; carcinoma de vejiga; tumores pulmonares (carcinoma bronquial – carcinoma de células pequeñas (SCLC), carcinoma de células no pequeñas (NSCLC), tales como, por ejemplo, carcinoma de epitelio escamoso de células de husillo, adenocarcinomas (acinario, papilar, bronquiolo-alveolar) y carcinoma bronquial de células grandes (carcinoma de células gigantes, carcinoma de

células claras); carcinoma de mama tales como carcinoma ductal, lobular, mucinoso o tubular, carcinoma de Paget; linformas no Hodgkin (NHL B-linfáticos o T-linfáticos), tales como leucemia de células pilosas, linforma de Burkitt o mucosis fungoides; enfermedad de Hodgkin; cáncer de útero (carcinoma del cuerpo o carcinoma del endometrio); síndrome de CUP (Cancer of Unknown Primary – cáncer de origen desconocido); cáncer de ovario (carcinoma de ovario - cistoma mucinoso o seroso, tumores del endometrio, tumores de células claras, tumor de Brenner) carcinoma de la vejiga biliar; carcinoma de las vías biliares tales como, por ejemplo, tumor de Klatskin; tumores de testículo (tumores de células germinales o no germinales); cáncer de laringe tales como, por ejemplo, carcinoma de cuerdas vocales supraglótico, glótico o subglótico; tumores óseos tales como, por ejemplo, osteocondroma, condroma, condroblastoma, fibroma condromixoide, condrosarcoma, osteoma, osteoidosteoma, osteoblastoma, osteosarcoma, fibroma óseo no osivizante, osteofibroma, fibroma óseo desmoplástico, fibrosarcoma óseo, histiocitoma fibroso maligno, osteoclastoma o tumor de células gigantes, sarcoma de Ewing, y plasmocitoma, tumores del cuello y la cabeza (tumores HNO), tales como, por ejemplo, tumores de los labios y la pocillo bucal (carcinoma de labios, lengua, pocillo bucal), carcinoma nasofaríngeo (tumores nasales, linfoepitelioma), carcinoma de faringe, carcinomas orofaríngeos, carcinomas de tonsillas (malignoma de tonsillas) y carcinomas de (la base de) la lengua, carcinoma hipofaríngeo, carcinoma de laringe, tumores de las pocilloes paranasales y la nariz interna, tumores de la glándula salival y tumores de oído; carcinoma de células hepáticas (carcinoma hepatocelular (HCC)); leucemias tales como, por ejemplo, leucemia linfática aguda/leucemia linfoblástica (ALL), leucemia mielocítica aguda (AML); leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mielocítica crónica (CML); carcinoma de estómago (adenocarcinoma papiar, tubular o mucinoso); melanomas malignos tales como, por ejemplo, melanoma superficial (SSM), nodular (NMM), lentigo-maligno (LMM), acrolentiginoso (ALM) o amelanótico (AMM); cáncer renal tales como, por ejemplo, carcinoma de células renales (hipernefroma o tumor de Grawitz); carcinoma de esófago; carcinoma de pene; carcinoma de próstata; tumores Scheiden (carcinoma vaginal o de colón); carcinomas de la tiroides tales como, por ejemplo, carcinoma de tiroides papilar, folicular, medular o anaplásico; carcinoma de timo (timoma); carcinoma de las vías urinarias (carcinoma de uretra, carcinoma urotelial) y carcinoma vulvar.

Los nuevos compuestos pueden emplearse para la prevención, tratamiento a corto o largo plazo de las enfermedades precedentemente mencionadas, eventualmente

también en combinación con radioterapia o con otros compuestos del "estado de la técnica", tales como, por ejemplo, sustancias citostáticas o citotóxicas, inhibidores de la proliferación de células, sustancias antiangiógenas, esteroides o anticuerpos.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden pasar a emplearse solos o en combinación con otras sustancias activas conformes a la invención, eventualmente también en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas.

Los agentes quimioterapéuticos que se pueden administrar en combinación con los compuestos según la invención comprenden, sin limitación, hormonas, análogos de hormonas y antihormonas (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortinsona, fluoximesterona, medroxiprogesterona, octreotide), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, luprolida), inhibidores de factores de crecimiento (factores de crecimiento, tales como, por ejemplo, "factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores son, por ejemplo, anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento e inhibidores de la tirosina quinasa tales como, por ejemplo, gefitinib, lapatinib y trastuzumab); inhibidores de la transducción de señales (por ejemplo, imatinib y sorafenib); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, tal 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 (por ejemplo, antraciclinas tales como doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina e idarrubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino); agentes de alquilación, por ejemplo, estramustina, mecloretamina, melfalano, clorambucilo, busulfano, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas, tales como, por ejemplo, carmustina y lomustina, tiotepa); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca tales como, por ejemplo, vinblastina, vindesina, vinorelbina y vincristina; y taxanos, tales como paclitaxel, docetaxel); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, tal como, por ejemplo, etopósido y etopofos, Teniposid, Amsacrin,

Topotecan, Irinotecan, mitoxantron) y diversos productos quimioterapéuticos, tales como Amifostin, Anagrelid, Clodronat, Filgrastin, interferon alfa, Leucovorin, Rituximab, Procarbazin, Levamisol, Mesna, Mitotan, Pamidronat y Porfimer.

Formas de administración adecuadas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones - en particular soluciones para inyección (s.c., i.v., i.m.) e infusión - zumos, emulsiones o polvos dispersables. En este caso, la proporción del o de los compuestos farmacéuticamente activos debe encontrarse en cada caso en el intervalo de 0,1 - 90 % en peso, preferentemente 0,5 - 50 % en peso de la composición total, es decir en cantidades que sean suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación abajo indicado. En caso necesario, las dosis mencionadas pueden administrarse varias veces al día.

Se pueden obtener los comprimidos correspondientes por mezcladura del o de los principios activos con excipientes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, disgregantes, tal como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes, tal como almidón o gelatina, lubricantes, tal como estearato de magnesio o talco y/o agentes para lograr un efecto de depósito, tal como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden constar también de varias capas.

De modo correspondiente, se pueden preparar grageas por revestimiento de núcleos preparados de modo análogo a los comprimidos con agentes utilizados usualmente en revestimientos de grageas, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcares. Para lograr un efecto de depósito o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede estar compuesto por varias capas. De igual manera, para conseguir un efecto de depósito, la envoltura de la gragea puede consistir en varias capas, pudiendo utilizarse los coadyuvantes arriba mencionados en el caso de los comprimidos.

Los zumos de los principios activos o las combinaciones de principios activos según la invención también pueden contener adicionalmente un edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un mejorador del sabor, por ejemplo, aromatizantes tales como vainillina o extracto de naranja. Además, pueden contener coadyuvantes de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa de

sodio, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección e infusión se preparan de la manera habitual, por ejemplo añadiendo isotonizantes, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes tales como sales alcalinas del ácido etilendiaminotetraacético, utilizando eventualmente emulsionantes y/o dispersantes, pudiendo emplearse, en el caso de utilizar agua como agente diluyente, eventualmente disolventes orgánicos como inductores de disolución o, respectivamente, disolventes auxiliares, y se envasan en frascos o ampollas para inyección o frascos para infusión.

Las cápsulas que contienen uno o varios principios activos, o bien combinaciones de principios activos, pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando los principios activos con soportes inertes, tales como lactosa o sorbita, e incorporándolos en cápsulas de gelatina.

Se pueden preparar supositorios apropiados, por ejemplo, mezclando con los vehículos previstos para ese fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

Como coadyuvantes se pueden mencionar, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos, tales como parafinas (p. ej. fracciones del petróleo), aceites de origen vegetal (p. ej. aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (p. ej. etanol o glicerina), sustancias de soporte, tales como, p. ej., harinas de piedra naturales (p. ej. caolines, arcillas, talco, greda), harinas de piedra sintéticas (p. ej. ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (p. ej. azúcar de caña, lactosa y glucosa), agentes emulsionantes (p. ej. lignina, lejías al sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y agentes deslizantes (p. ej. estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

La aplicación se realiza de forma usual, con preferencia por vía oral o transdérmica, con preferencia especial por vía oral. En el caso de la aplicación oral, los comprimidos pueden contener, por supuesto, además de los vehículos mencionados, también aditivos tales como, por ejemplo, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con otras sustancias aditivas, tales como almidón, con preferencia almidón de patata, gelatina y similares. Además, pueden utilizarse conjuntamente

agentes deslizantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco para la formación de los comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas los principios activos pueden llevar mezclados, además de los aditivos anteriormente citados, diferentes correctores de sabor o colorantes.

Para el caso de la aplicación parenteral, se pueden usar soluciones de los principios activos empleando materiales de soporte líquidos apropiados.

La dosificación para la aplicación intravenosa se encuentra en 1 - 1,000 mg por hora, preferiblemente entre 5 - 500 mg por hora.

A pesar de ello, puede ser eventualmente necesario desviarse de las cantidades mencionadas, a saber en función del peso corporal o del tipo de vía de aplicación, del comportamiento individual con respecto al medicamento, del tipo de su formulación y del instante o intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente contentarse con menos de la cantidad antes indicada, mientras que en otros casos debe rebasarse el límite superior indicado. En el caso de la administración de grandes cantidades, puede ser aconsejable distribuirlas en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran la presente invención sin limitar su alcance:

Ejemplos de formulación farmacéutica

A) Comprimidos	por comprimido
principio activo según fórmula (1)	100 mg
lactosa	140 mg
almidón de maíz	240 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
estearato de magnesio	5 mg
	500 mg

El principio activo molido finamente, la lactosa y una parte del almidón de maíz se mezclan entre sí. La mezcla se tamiza, a continuación se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. El granulado, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se prensa para formar comprimidos de una forma y tamaño apropiados.

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

El principio activo finamente molido, una parte del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza y se elabora con el resto del almidón de maíz y agua para formar un granulado que se seca y se tamiza. A ello se añaden el carboximetilalmidón sódico y el estearato de magnesio, se mezclan y se comprime la mezcla para formar comprimidos de tamaño apropiado.

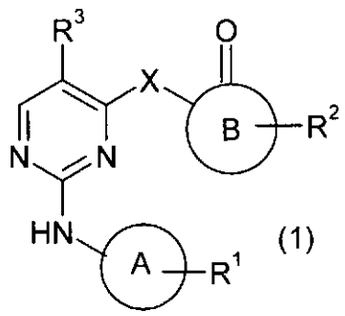
C) Solución en ampollas

principio activo según fórmula (1)	50 mg
cloruro de sodio	50 mg
Aqua pro inj.	5 ml

El principio activo se disuelve al pH propio o, eventualmente, a pH 5,5 - 6,5 en agua y se mezcla con cloruro de sodio como isotonificante. La solución obtenida se filtra hasta quedar exenta de pirógenos y el filtrado se envasa en ampollas en condiciones asépticas, que luego se esterilizan y se cierran por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de principio activo.

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general (1),



(1)

en donde

A significa un radical, eventualmente sustituído con uno o varios R^1, iguales o diferentes, seleccionados del grupo consistente en cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-15} y heteroarilo de 5-12 miembros;

B significa un sistema de anillos carbocíclico o heterobicíclico de 9-11 miembros, eventualmente sustituido con uno o varios R^2 iguales o diferentes,

X representa O, S o CH_2;

R^1 y **R^2** significan, en cada caso de modo independiente entre sí, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por R^a, R^b y R^a sustituido con uno o varios R^c y/o R^b iguales o diferentes,

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

cada R^a está seleccionado, independientemente uno de otro, del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-16}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

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

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

cada $\mathbf{R^c}$ es, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R^d y/o R^e iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-11}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

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

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

cada **R^e** es, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R^f y/o R^g iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquilalquilo C_{4-11}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

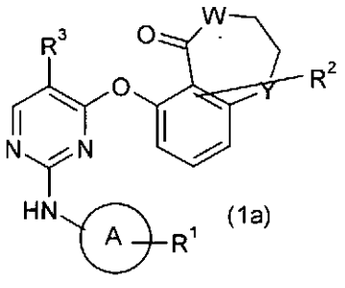
cada **R^f** es un radical adecuado y, en cada caso independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente en halógeno y $-CF_3$; y

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

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X significa oxígeno.

3. Compuestos de la fórmula general (1a),



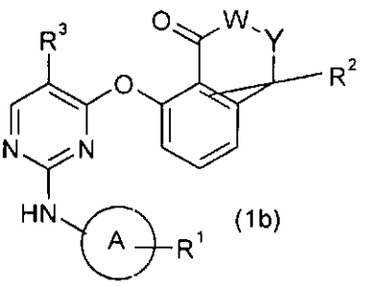
(1a)

en donde

W e Y, en cada caso independientemente uno de otro, significan CH_2, O, N-R^e o N-OR^e, y

A, R^1, R^2 y R^3 están definidos como en la reivindicación 1.

4. Compuestos de la fórmula general (1b),



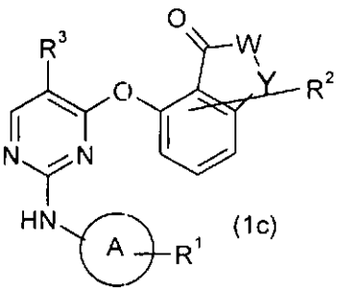
(1b)

en donde

W e Y, en cada caso independientemente uno de otro, significan CH_2, O, N-R^e o N-OR^e, y

A, R^1, R^2 y R^3 están definidos como en la reivindicación 1.

5. Compuestos de la fórmula general (1c),



(1c)

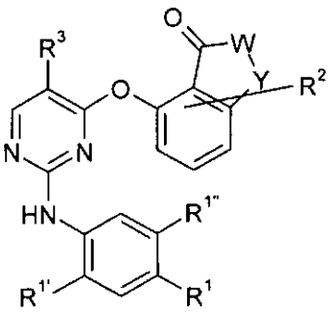
en donde

W e Y, en cada caso independientemente uno de otro, significan CH_2, O, N-R^e o N-OR^e, y

A, R^1, R^2 y R^3 están definidos como en la reivindicación 1.

6. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde A es fenilo.

7. Compuestos de la fórmula general (1d),



(1d)

en donde

W e Y, en cada caso independientemente uno de otro, significan CH_2, O, N-R^e o N-OR^e, y

R^1 significa un radical seleccionado del grupo compuesto por R^a, R^b y R^a sustituido con uno o varios R^c y/o R^b iguales o diferentes;

y cada **R^a** está seleccionado, independientemente uno de otro, del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-16}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

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

$-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$,

$-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $[N(R^g)C(O)]_2OR^c$,

$-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ y $N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,

cada **R^c** es, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R^d y/o R^e iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-11}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

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

cada **R^e** es, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido por uno o varios R^f y/o R^g iguales o distintos, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquilalquilo C_{4-11}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada R^f es un radical adecuado y en cada caso independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente en halógeno y $-CF_3$; y

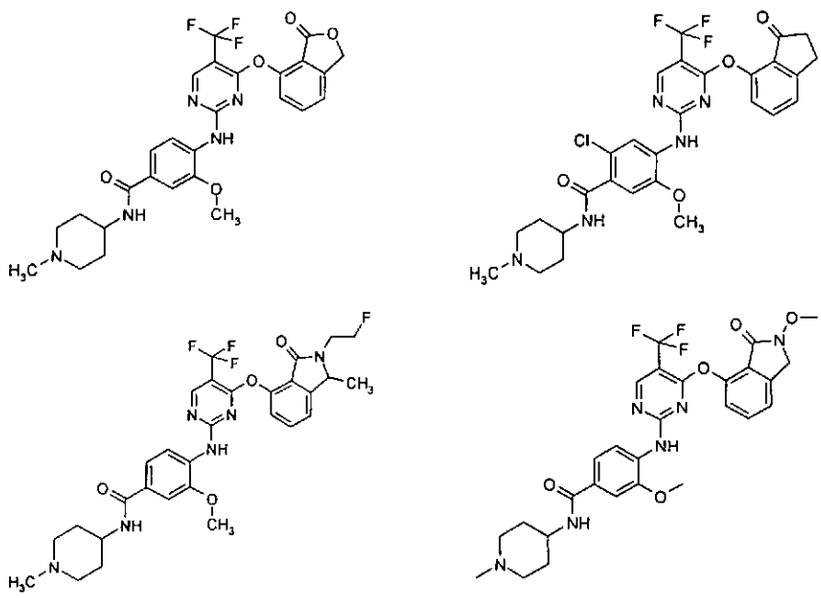
cada uno de R^g es, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, y

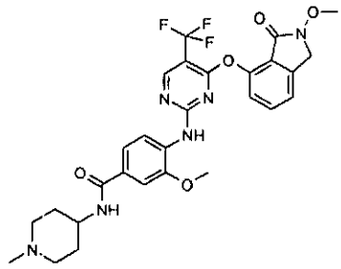
$R^{1'}$ y $R^{1''}$, en cada caso independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, halógeno y $-OR^c$, y

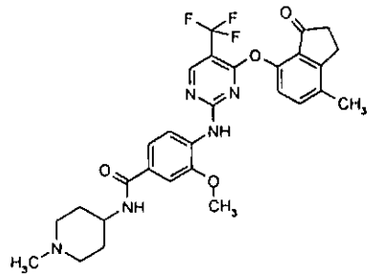
R^2 y R^3 están definidos como en la reivindicación 1.

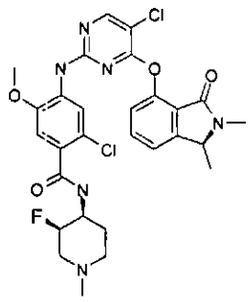
8. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^3 es Cl o CF_3.

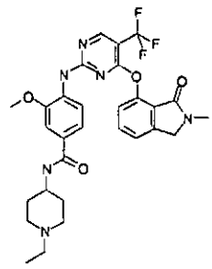
9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo que consiste en

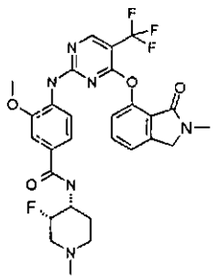


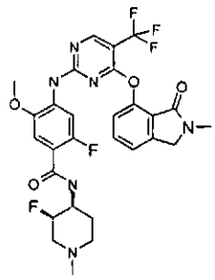


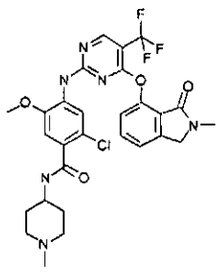


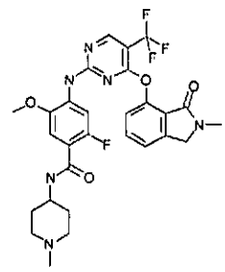


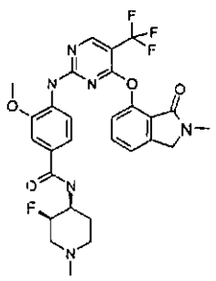


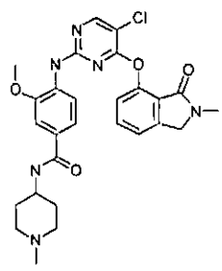


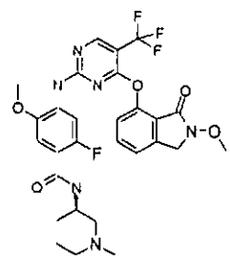


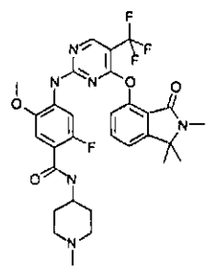


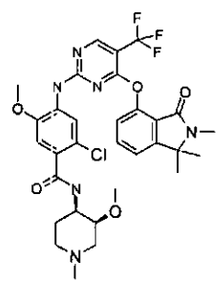


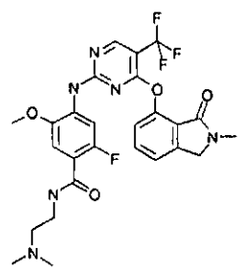


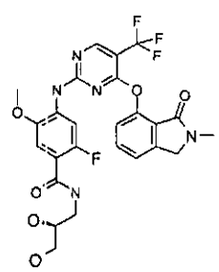


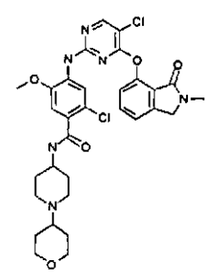


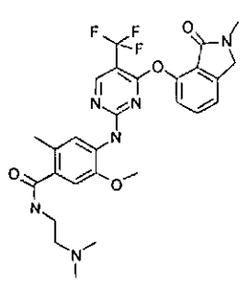


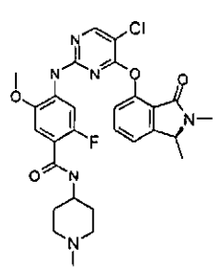


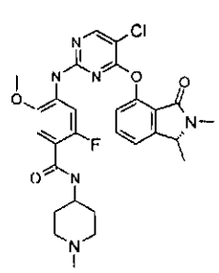


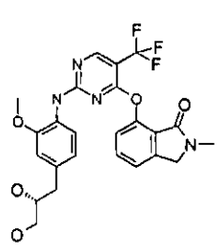


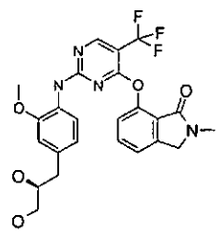


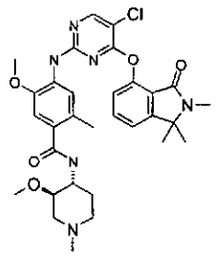












10. Compuestos - o sus sales farmacéuticamente activas - de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, para su uso como medicamento.

11. Compuestos – o sus sales farmacéuticamente activas - de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 para preparar un medicamento con acción antiproliferativa y/o proapoptótica.

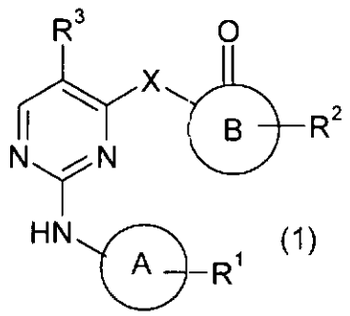
12. Preparados farmacéuticos que contienen como sustancia activa uno o varios compuestos de las fórmulas generales (1), (1a), (1b), (1c) o (1d) conforme a una de las reivindicaciones 1 a 8 o sus sales fisiológicamente aceptables, eventualmente en combinación con sustancias adyuvantes y/o de soporte.

13. Uso de compuestos de las fórmulas generales (1), (1a), (1b), (1c) o (1d) de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

14. Preparación farmacéutica que abarca un compuesto de la fórmula general (1), (1a), (1b), (1c) o (1d) de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 y al menos otra sustancia activa citostática o citotóxica, diferente de la fórmula (1), (1a), (1b), (1c) o (1d), eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente inocuas.

RESUMEN

La presente invención comprende compuestos de la fórmula general (1)



(1)

en donde

A, B, X, R^1 a R^3 son como se definen en la reivindicación 1, que son adecuados para el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por una proliferación excesiva o anómala de células, así como a su uso para la producción de un medicamento con las propiedades mencionadas precedentemente.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2009/065768	24.11.2009	24.11.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D239/47 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 C07D405/12 C07D405/14 A61K31/506 A61P35/00 C07D413/14

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Stix-Malaun, Elke Telephone No. +49 89 2399-8057

Form PCT/ISA/237 (Cover Sheet) (July 2009)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2009/065768

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   b. (time)

      ☐ in the international application as filed

      ☐ together with the international application in electronic form

      ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-14
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-14
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-14
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

   see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2009/065768

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

V REASONED STATEMENT

1. PRIOR ART

The documents cited in the International Search Report

D1 US 2008/255172 A1 (SU WEI-GUO [CN] ET AL) 16 October 2008 (2008-10-16)

D2 WO 01/64655 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PEASE ELIZABETH JANET [G) 7 September 2001 (2001-09-07)

D3 WO 2006/021457 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; KAWAHARA EIJI [JP]; MIYAK) 2 March 2006 (2006-03-02)

2. NOVELTY

The subject-matter of the claims is considered to be novel (Article 33(2) PCT): The present subject matter forms an overlapping part with the one of D1 and D2. It may be seen as a novel selection on account of a the specific substitution pattern of the pyrimidine unit. It differs from D3 in the nature of the variable X.

3. INVENTIVE STEP

The subject-matter of the claims does not appear to fulfil the requirements of Article 33(3) PCT for the following reasons:

The application relates to substituted pyrimidines and their use for the treatment of diseases related to the activity of specific tyrosin kinases.

The closest state of the art for the present application is represented by D1-D3. Said documents disclose structurally similar substituted pyrimidines having the same pharmaceutical properties.

As already stated under item novelty the presently claimed subject matter can only be seen as a selection from the subject matter of D1 and D2.

Such a selection can only be regarded as inventive, if the present application exhibits unexpected effects or properties in relation to the rest of the range of D1 or D2. However, no such effects or properties are indicated in the application. In the absence of comparative test results or other appropriate information it is not possible to decide whether such a problem has been solved or not.

Accordingly, inventive step cannot be acknowledged.

VIII CERTAIN OBSERVATIONS (CLAIMS)

Claims 3-7 appear to refer to preferred embodiments of claim 1. Their dependency is not indicated.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

EPSDOCID: <XS_____20070401OCK_I_>

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
27 May 2010 (27.05.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/058032 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 239/47 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/065768

(22) International Filing Date:
24 November 2009 (24.11.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08169807.8 24 November 2008 (24.11.2008) EP
09169654.2 7 September 2009 (07.09.2009) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **STADTMUELLER, Heinz** [DE/DE]; BOEHRINGER INGELHEIM GMBH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **SAPOUNTZIS, Ioannis** [GR/DE]; BOEHRINGER INGELHEIM GMBH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(74) Agent: **HAMMANN, Heinz**; BOEHRINGER INGELHEIM GMBH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

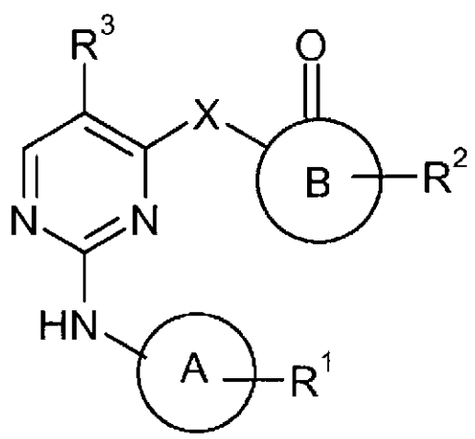
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

[Continued on next page]

(54) Title: SUBSTITUTED PYRIMIDINES FOR THE TREATMENT OF DISEASES SUCH AS CANCER



(1)

(57) Abstract: The present invention encompasses compounds of general formula (1) wherein A, B, X, R^1 to R^3 are defined as in claim 1, which are suitable for the treatment of diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation, and their use for preparing a medicament having the above-mentioned properties.

WO 2010/058032 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/065768

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D239/47 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 C07D405/12
C07D405/14 A61K31/506 A61P35/00 C07D413/14
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/255172 A1 (SU WEI-GUO [CN] ET AL) 16 October 2008 (2008-10-16) abstract examples claims	1-14
X	WO 01/64655 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PEASE ELIZABETH JANET [G) 7 September 2001 (2001-09-07) abstract examples claims	1-14
A	WO 2006/021457 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; KAWAHARA EIJI [JP]; MIYAK) 2 March 2006 (2006-03-02) abstract examples claims	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 April 2010	07/05/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Stix-Malaun, Elke

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/065768

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008255172 A1	16-10-2008	AU 2008240084 A1	23-10-2008
		CA 2684470 A1	23-10-2008
		EP 2154967 A1	24-02-2010
		KR 20100016592 A	12-02-2010
		WO 2008128231 A1	23-10-2008
WO 0164655 A	07-09-2001	AU 771144 B2	11-03-2004
		AU 3397601 A	12-09-2001
		BR 0108834 A	10-12-2002
		CA 2398685 A1	07-09-2001
		CN 1406230 A	26-03-2003
		DE 60126071 T2	12-07-2007
		DK 1268444 T3	10-04-2007
		EP 1268444 A1	02-01-2003
		ES 2278720 T3	16-08-2007
		IL 150921 A	03-11-2008
		JP 2003525278 T	26-08-2003
		MX PA02007302 A	29-11-2002
		NO 20024153 A	29-10-2002
		NZ 520414 A	25-06-2004
		US 2003149266 A1	07-08-2003
		ZA 200206195 A	26-11-2003
WO 2006021457 A	02-03-2006	AR 050536 A1	01-11-2006
		AU 2005276585 A1	02-03-2006
		BR PI0514731 A	24-06-2008
		CA 2575720 A1	02-03-2006
		CN 101006079 A	25-07-2007
		EC SP077259 A	29-03-2007
		EP 1784399 A2	16-05-2007
		JP 2008510765 T	10-04-2008
		KR 20070038567 A	10-04-2007
		US 2008293708 A1	27-11-2008

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-063881- -00000-0000

Fecha: 2011-05-24 13:47:47 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL.I
Act: 411 PRESENTACION Folios: 226

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Prosperidad para todos

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	11 063881
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/065768
	Fecha inicio fase nacional	24/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capitulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se consideraró abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.
adpa11

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Prosperidad para todos

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	11 063881
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/065768
	Fecha inicio fase nacional	24/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	15039

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 SET. 2011.
adpa11