



No. 12-056218- -00000-0000

Fecha: 2012-04-03 16:54:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

Act. 411 PRESENTACION Folios: 115



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE PIRIMIDINA INHIBIDORES DE LA PROTEIN
TIROSIN QUINASA 2

SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DIRECCIÓN: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein
Alemania

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 03 de Abril de 2012



PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2012/000028

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

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: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) STADTMUELLER Heinz; 2) SAPOUNTZIS Ioannis

Dirección: Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Str.
173, 55216 Ingelheim am Rhein

Nacionalidad o Domicilio: 1) Alemana 2) Griega

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/064628 Fecha Octubre 1, 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/039344 Fecha Abril 7, 2011

6

Título (54) DERIVADOS DE PIRIMIDINA INHIBIDORES DE LA PROTEIN
TIROSIN QUINASA 2

Clasificación Internacional (51) C07D 239/47; C07D 403/12; C07D 417/12; A61K
31/506; A61P 35/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

EP

(32) Fecha

Octubre 2, 2009

Agosto 11, 2010

(31) Número de Solicitud

09172026.8

10172460.7

9

Comprobante de pago No. 12-

Fecha Abril de 2012



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. **11-009.242**



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



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.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:



C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0033154	
				Bogotá D.C., Abril 03 de 2012 - 10:45:41	
RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS				NI 830.122.870	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455531716	02/04/2012	3.540.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR.UNDITARIO	VR.CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00	
				\$590.000.00	
=====					
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 12-056218- -00000-0000					
Fecha: 2012-04-03 16:54:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Abril 3 de 2012 - 10:45:42					

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 OCUPACION: 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 EXTERIORES 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 ENTREGÓ UNA MINUTA QUE ARCHIVO EN SU LEGAJÓ 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 REPRESENTÉ 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 INVENCION, 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. =====

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

EL APODERADO ACTUANDO EN FORMA INDIVIDUAL PODRÁ DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENIONES, 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 PRETENSION, ALLANARSE A LA PRETENSION, 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: TRADUCCION 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. N° 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. N° 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

1

Estados Unidos 898 - Lima 11 - Perú - Tels.: (511) 463-1659 • (511) 463-1157 • Fax: (511) 463-4545
maenim@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

Página 2 de 8

Mary Ann Montenegro Medina
Traductora Pública Autorizada
Registro JUT N° 105

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

May Ann Montecarlo Medina
Traductora Pública Arrematada
Registro JVI N° 105

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.....

Mary Anne Montesquedo Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro JVT N° 105

Estados Unidos 888 - Lima 11 - Perú - Telfs.: (511) 460-1859 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
maernm@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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR

Legalización N°
Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)

SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO



Julia A. de la Cruz
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL 2010

PODER ESPECIAL

Consta 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 SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TUERO 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 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.

Los apoderados podrán ejercer el presente poder actuando en forma individual e indistintamente, y gozarán de las siguientes facultades, tales como demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones, 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.

Suscribo 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 HAUBE, grants to FERNÁNDEZ DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TUERO 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 contradicted 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. ppa.

Dr. Michael KOMPTER
Authorized Signatory

Dr. Christian HAUBE
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)

UR. Nr. 1446/2010

It is herewith certified that above signatures of:

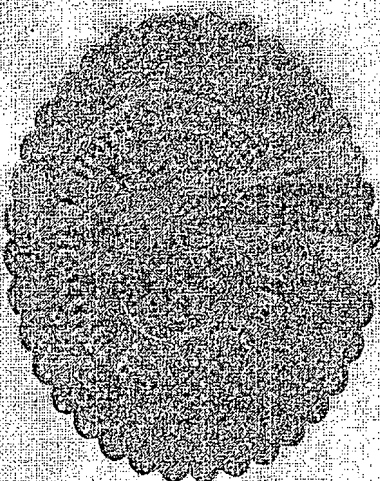
- Dr. Michael **K o m p t e r**, born 11th day of May 1955, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
 - Dr. Christian **H a u k e**, born 31st day of August 1947, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173, personally known,
- were duly given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

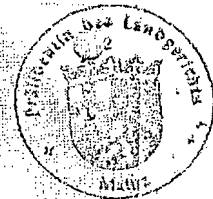
Ingelheim am Rhein, the 15th day of July 2010 / Ge



[Signature]
Notary public

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.

**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
Heppes-Schwarz
Amtsinspektorin



Mainz, den 16. Juli 2010
Die Präsidentin des Landgerichts

In Vertretung

Dr. Matthias Friedrich
Dr. Matthias Friedrich
Vorsitzender Richter am Landgericht

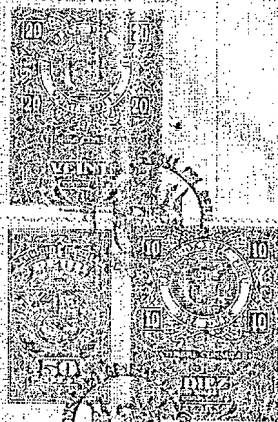
CONSULADO GENERAL DEL PERU
FRANCFORT DEL MENO

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 Actuación: AA91
Nº de Folia: 22 de 22
Derechos percibidos: S.O. 80,00 €
e 72,00 €

Frankfurt del Meno, 20 de Julio de 2010



Alfredo Arecco-Sablich
ALFREDO ARECCO-SABLICH
Consul General del Perú



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCION GENERAL DE POLITICA CONSULAR
Legalización Nº 092720
Se legaliza la firma que acompaña del Sr.(a)
Alfredo Arecco-Sablich
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

Manuel del Real
Manuel del Real
Mariscal del Buzo Luyo Joyler
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Legación Consular
LIMA 23 JUL 2010



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

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 RECONVENIONES, 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. =====

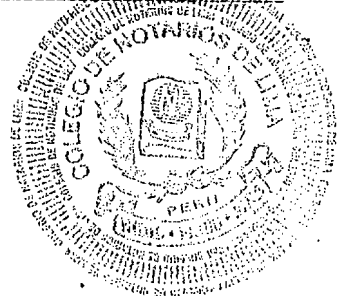
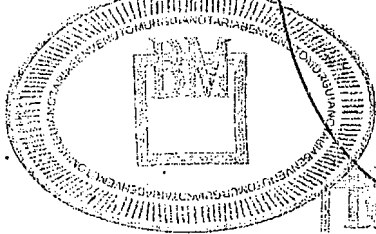
LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA SE INICIA EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B N°0706090 Y CONCLUYE EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B N°0706093(VUELTA), DE LO QUE DOY FE. =====

FIRMADO: JANNE 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. =====



COLEGIO DE NOTARIOS DE LIMA CERTIFICA:

los sellos que anteceden en esta foja
son del (la) Notario(a) de Lima,

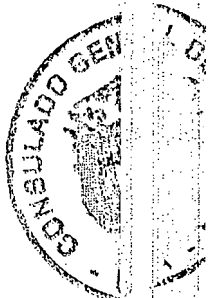
Benvenuto Murguía

N° 16766 Fecha: 26 JUL 2010
Av. Juan de Azua N° 546 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 E 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Amén
Amén Gutiérrez Adriazola
FISCAL



Este carilla está en blanco. Cualquier
texto que se consigne carece de valor



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización No. 01594197
Se legaliza la firma del Sr. (a)
Julio D. Lizarbe
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO
Julia
Julia Adela Morcán de Dueñas
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL 2010



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Lima - Perú

No. 1793

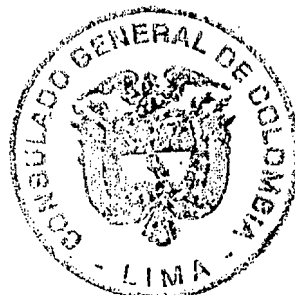
Lima, 02 Agosto 2010

El suscrito Cónsul General Consulares hace constar que el(a) señor(a) JULIA ADELA MOREANO DE DUEÑAS - DIRECCION 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

Samir
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.

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
2010 AUG 2 A 11:51
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES
264875
JAIR MONTES
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
7 April 2011 (07.04.2011)



PCT



(10) International Publication Number
WO 2011/039344 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 239/47 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2010/064628

(22) International Filing Date:

1 October 2010 (01.10.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

09172026.8 2 October 2009 (02.10.2009) EP
10172460.7 11 August 2010 (11.08.2010) 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): STADT-
MUELLER, Heinz [DE/DE]; Boehringer Ingelheim
GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 In-
gelheim am Rhein (DE). SAPOUNTZIS, Ioannis
[GR/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate
Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein
(DE).

(74) Agents: HAMMANN, Heinz et al.; Boehringer Ingel-
heim GmbH, Corporate 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, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, 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, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

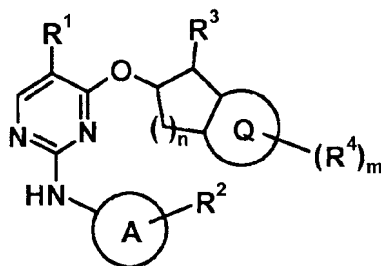
Declarations under Rule 4.17:

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

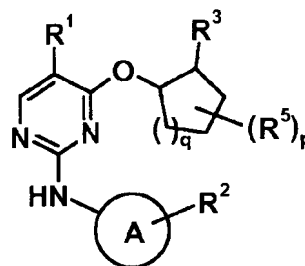
Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PYRIMIDINE DERIVATIVES AS PROTEIN TYROSINE KINASE 2 INHIBITORS



(1a)

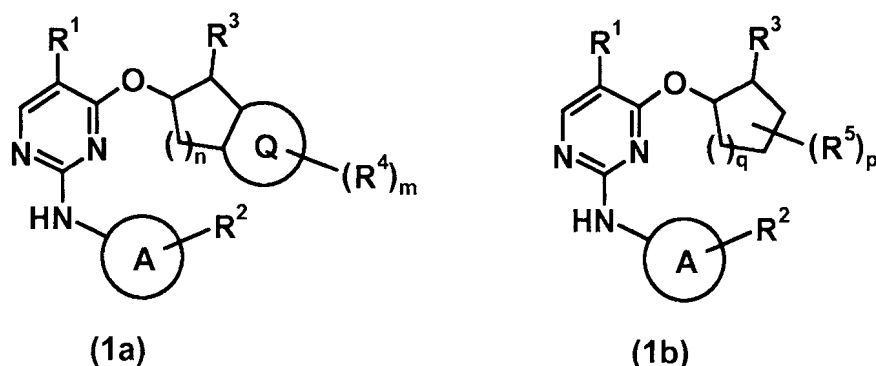


(1b)

(57) Abstract: The present invention encompasses compounds of general formulae (1a) and (1b), wherein the groups R¹ to R⁵, A, Q, m, n, p and q are defined as in claim 1, which are FAK/PTK2 inhibitors and thus suitable for the treatment of diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation, and their use as medicaments.

PYRIMIDINE DERIVATIVES AS PROTEIN TYROSINE KINASE 2 INHIBITORS

The present invention relates to new pyrimidines of general formulae (1a) and (1b)



wherein the groups R^1 to R^5 , A , Q , m , n , p and q 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 metastatisation 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.

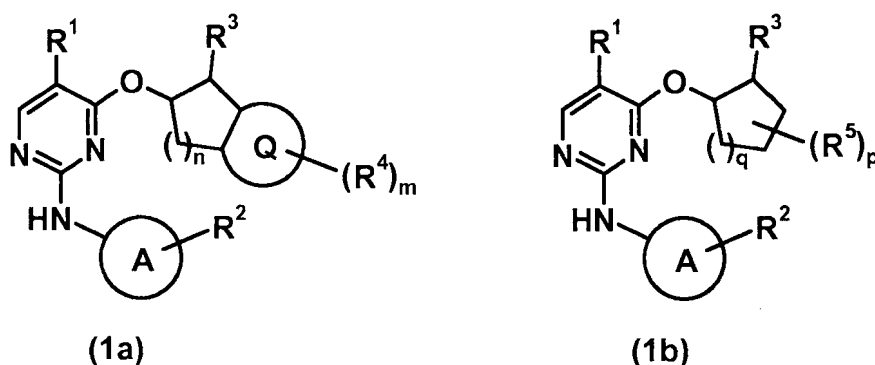
Pyrimidines are generally known as inhibitors of kinases. Thus, for example, pyrimidines are described as aurora-kinase inhibitors in International Patent Application WO 2008/038011, these pyrimidines having, as substituents, an oxymethylpiperidiny group in the 4 position and fluorine in the 5 position.

The aim of the present invention is to indicate new pyrimidines as active substances which can be used for the prevention and/or treatment of diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation. A further aim of the present invention is to indicate pyrimidines which have an inhibitory effect on the enzyme PTK2 *in vitro* and/or *in vivo* and have suitable pharmacological and/or pharmacokinetic properties to enable them to be used as medicaments. These properties include *inter alia* a selective inhibitory effect on PTK2 in relation to other known cell cycle and signal kinases.

Detailed description of the invention

It has now been found that, surprisingly, compounds of general formulae (1a) and (1b), wherein the groups R^1 to R^5 , A, Q, m, n, p and q have the meanings given hereinafter act as inhibitors of specific tyrosine-kinases. Thus the compounds according to the invention may be used for example for the treatment of diseases connected to the activity of specific tyrosine-kinases and characterised by excessive or abnormal cell proliferation.

The present invention relates to compounds of general formulae (1a) and (1b)



wherein

A denotes a group, optionally substituted by one or more, identical or different R^2 , selected from among C_{3-10} cycloalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, C_{6-15} aryl and 5-12 membered heteroaryl;

Q denotes a group, optionally substituted by one or more, identical or different R^4 , selected from among phenyl and 5-6 membered heteroaryl;

R^1 denotes a group selected from among 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;

R^2 , R^4 and R^5 each independently of one another denote hydrogen or a group selected from among R^a , R^b and R^c substituted by one or more, identical or different R^c and/or R^b ;

R^3 denotes a group selected from among $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$,
 5 $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$,
 $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$,
 $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$,
 $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$,
 $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$ and
 10 $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$;

each R^a is independently selected 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;

15 each R^b is a suitable group and each 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, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$,
 $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$,
 $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$,
 20 $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$,
 $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$,
 $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$,
 $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$,
 $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$,
 25 $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$,
 $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$,
 $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$,
 $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$,
 $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ and $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$;

30 each R^c independently 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 each is independently selected from among =O, -OR^e, C₁₋₃haloalkyloxy, -OCF₃, =S, -SR^e, =NR^e, =NOR^e, =NNR^eR^e, =NN(R^g)C(O)NR^eR^e, -NR^eR^e,
 5 -ONR^eR^e, -N(R^g)NR^eR^e, halogen, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃,
 -S(O)R^e, -S(O)OR^e, -S(O)₂R^e, -S(O)₂OR^e, -S(O)NR^eR^e, -S(O)₂NR^eR^e, -OS(O)R^e,
 -OS(O)₂R^e, -OS(O)₂OR^e, -OS(O)NR^eR^e, -OS(O)₂NR^eR^e, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)SR^e,
 -C(O)NR^eR^e, -C(O)N(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,
 10 -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,
 15 -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 R^e independently denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more, identical or different R^f and/or R^g selected from among C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cycloalkyl,
 20 C₄₋₁₁cycloalkylalkyl, C₆₋₁₀aryl, C₇₋₁₆arylalkyl, 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 each is independently selected from among halogen and -CF₃;

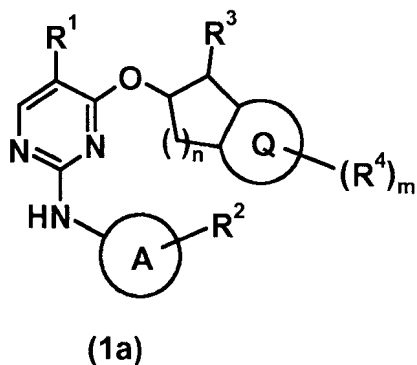
25 each R^g independently denotes hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₄₋₁₁cycloalkylalkyl, C₆₋₁₀aryl, C₇₋₁₆arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkyl, 5-12 membered heteroaryl or 6-18 membered heteroarylalkyl;

m and p independently of one another denote 0, 1, 2 or 3 and

30 n and q denote 0, 1, 2 or 3;

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

In a preferred embodiment the present invention relates to compounds of general formula
5 (1a),



wherein

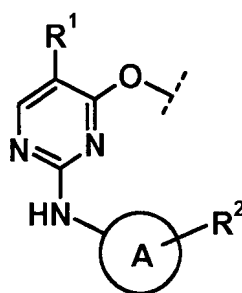
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, Q, n and m are as hereinbefore defined.

In another preferred embodiment (A1) the present invention relates to compounds of
10 general formula (1a), wherein

n is 1.

In another preferred embodiment (A2) the present invention relates to compounds of
general formula (1a), wherein

the group R^3 and the group



15

assume a *trans* configuration with respect to the ring system to which they bind.

In another preferred embodiment (B1) the present invention relates to compounds of
general formula (1a), wherein

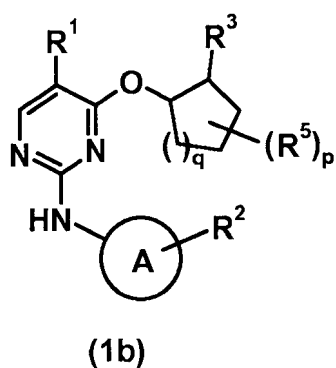
Q is phenyl and

R⁴ and **m** are as hereinbefore defined.

In another preferred embodiment (**B2**) the present invention relates to compounds of general formula (**1a**), wherein

5 **m** is 0.

In another preferred embodiment the present invention relates to compounds of general formula (**1b**),



wherein

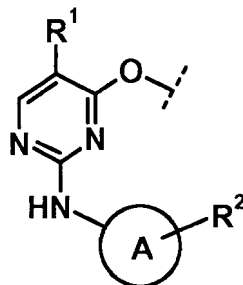
10 **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁵**, **A**, **p** and **q** are as hereinbefore defined.

In another preferred embodiment (**A3**) the present invention relates to compounds of general formula (**1b**), wherein

q is equal to 1 or 2.

15 In another preferred embodiment (**A4**) the present invention relates to compounds of general formula (**1b**), wherein

the group **R³** and the group



assume a *trans* configuration with respect to the ring system to which they bind.

In another preferred embodiment **(B3)** the present invention relates to compounds of general formula **(1b)**, wherein

p is equal to 0.

In another preferred embodiment **(C1)** the present invention relates to compounds of general formulae **(1a)** and **(1b)**, wherein

R¹ is a group selected from among halogen, -CF₃, -CN, C₁₋₃alkyl and C₁₋₃haloalkyl.

In another preferred embodiment **(C2)** the present invention relates to compounds of general formulae **(1a)** and **(1b)**, wherein

R¹ is a group selected from among halogen and -CF₃.

10 In another preferred embodiment **(C3)** the present invention relates to compounds of general formulae **(1a)** and **(1b)**, wherein

R¹ denotes -CF₃.

In another preferred embodiment **(C4)** the present invention relates to compounds of general formulae **(1a)** and **(1b)**, wherein

15 **R¹** denotes chlorine.

In another preferred embodiment **(D1)** the present invention relates to compounds of general formulae **(1a)** and **(1b)**, wherein

R³ is a group selected from among -N(R^g)C(O)R^c, -N[C(O)R^c]₂, -N(OR^g)C(O)R^c, -N[C(O)R^c]NR^cR^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)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, and -[N(R^g)C(O)]₂OR^c and

R^c and **R^g** are as hereinbefore defined.

25 In another preferred embodiment **(D2)** the present invention relates to compounds of general formulae **(1a)** and **(1b)**, wherein

R^3 is selected from among $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$ and $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$ and

R^c and R^g are as hereinbefore defined.

In another preferred embodiment (D3) the present invention relates to compounds of
5 general formulae (1a) and (1b), wherein

R^3 is selected from among $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$ and $-N(R^g)C(O)OR^c$ and

R^c and R^g are as hereinbefore defined.

In another preferred embodiment (D4) the present invention relates to compounds of
general formulae (1a) and (1b), wherein

10 R^3 is selected from among $-N(R^g)C(O)R^{c1}$ and $-N(R^g)S(O)_2R^{c1}$;

R^{c1} corresponds to the group R^c and

R^c and R^g are as hereinbefore defined.

In another preferred embodiment (D5) the present invention relates to compounds of
general formulae (1a) and (1b), wherein

15 R^3 is selected from among $-NHC(O)R^{c1}$, $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c1}$, $-NHS(O)_2R^{c1}$ and $-N(C_{1-4}alkyl)S(O)_2R^{c1}$;

R^{c1} corresponds to the group R^c and

R^c is as hereinbefore defined.

In another preferred embodiment (D6) the present invention relates to compounds of
20 general formulae (1a) and (1b), wherein

R^3 is selected from among $-NHC(O)R^{c1}$, $-N(Me)C(O)R^{c1}$, $-N(Et)C(O)R^{c1}$, $-N(iPr)C(O)R^{c1}$, $-N(nPr)C(O)R^{c1}$, $-NHS(O)_2R^{c1}$, $-N(Me)S(O)_2R^{c1}$, $-N(Et)S(O)_2R^{c1}$, $-N(iPr)S(O)_2R^{c1}$ and $-N(nPr)S(O)_2R^{c1}$;

R^{c1} corresponds to the group R^c and

25 R^c is as hereinbefore defined.

In other preferred embodiments **(D7)(D8)(D9)** the present invention relates to compounds of the preferred embodiments **(D4)** and/or **(D5)** and/or **(D6)**, wherein

R^{c1} is selected from among C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{3-5} cycloalkyl, C_{1-4} alkoxymethyl, $(C_{1-4}$ alkyl)NH-CH₂- and $(C_{1-4}$ alkyl)₂N-CH₂-.

- 5 In other preferred embodiments **(D10)(D11)(D12)** the present invention relates to compounds of the preferred embodiments **(D4)** and/or **(D5)** and/or **(D6)**, wherein

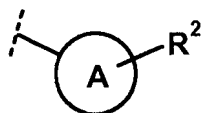
R^{c1} is selected from among methyl and ethyl.

In another preferred embodiment **(D13)** the present invention relates to compounds of general formulae **(1a)** and **(1b)**, wherein

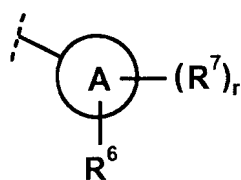
- 10 R^3 denotes -N(Me)S(O)₂Me.

In another preferred embodiment **(E1)** the present invention relates to compounds of general formulae **(1a)** and **(1b)**, wherein

the group



- 15 denotes



R^6 and R^7 are defined as R^2 hereinbefore,

r is equal to 1 or 2 and

A is as hereinbefore defined.

- 20 In another preferred embodiment **(E2)** the present invention relates to compounds of general formulae **(1a)** and **(1b)**, wherein

A is a group selected from among phenyl and 5-10 membered heteroaryl and

R^6 , R^7 and r are as hereinbefore defined.

In another preferred embodiment (**E3**) the present invention relates to compounds of general formulae (1a) and (1b), wherein

A is phenyl and

5 R^6 , R^7 and r are as hereinbefore defined.

In another preferred embodiment (**E4**) the present invention relates to compounds of general formulae (1a) and (1b), wherein

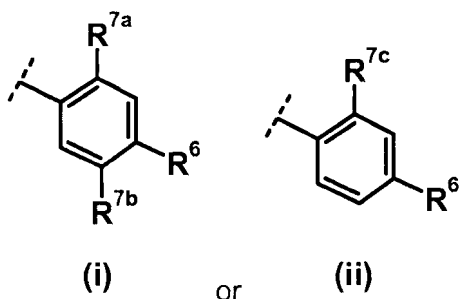
A is a phenyl;

r has the value 1 or 2;

10 each R^7 is independently selected from among halogen, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxy and R^6 is as hereinbefore defined.

In another preferred embodiment (**E5**) the present invention relates to compounds of general formulae (1a) and (1b), wherein

A together with R^6 and the r substituents R^7 has the partial structure



15

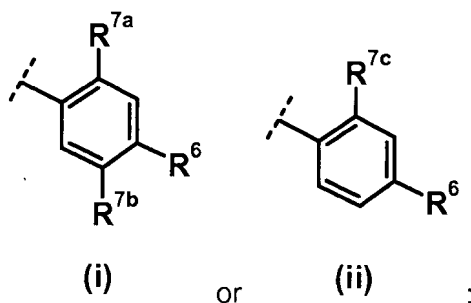
R^{7a} and R^{7c} each independently denote C_{1-6} alkoxy;

R^{7b} is selected from among halogen and C_{1-6} alkyl and

R^6 is as hereinbefore defined.

20 In another preferred embodiment (**E6**) the present invention relates to compounds of general formulae (1a) and (1b), wherein

A together with R^6 and the r substituents R^7 has the partial structure



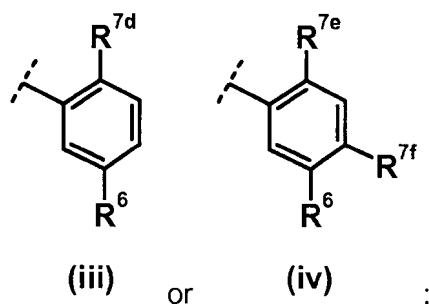
R^{7a} and R^{7c} each independently denote methoxy;

R^{7b} is selected from among fluorine, chlorine, methyl and ethyl and

R^6 is as hereinbefore defined.

- 5 In another preferred embodiment (**E7**) the present invention relates to compounds of general formulae (1a) and (1b), wherein

A together with R^6 and the *r* substituents R^7 has the partial structure



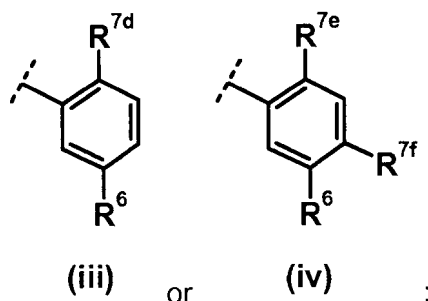
R^{7d} and R^{7e} each independently of one another denote C_{1-6} alkoxy;

- 10 R^{7f} is selected from among halogen and C_{1-6} alkyl and

R^6 is as hereinbefore defined.

In another preferred embodiment (**E8**) the present invention relates to compounds of general formulae (1a) and (1b), wherein

A together with R^6 and the *r* substituents R^7 has the partial structure



R^{7d} and R^{7e} each independently denote methoxy;

R^{7f} is selected from among fluorine and methyl and

R^6 is as hereinbefore defined.

- 5 In other preferred embodiments (E9) the present invention relates to compounds of the preferred embodiments (E1) to (E8), wherein

R^6 is selected from among hydrogen, R^{a2} , R^{b2} and R^{a2} substituted by one or more, identical or different R^{b2} and/or R^{c2} ;

- 10 each R^{a2} is independently selected from among C_{1-6} alkyl and 3-7 membered heterocycloalkyl;

each R^{b2} is a suitable substituent and is independently selected from among $O=$, $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-C(O)N(R^{g2})OR^{c2}$, $-N(R^{g2})C(O)R^{c2}$, $-N(R^{g2})C(O)OR^{c2}$ and $-N(R^{g2})C(O)NR^{c2}R^{c2}$;

- 15 each R^{c2} independently denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more, identical or different R^{d2} and/or R^{e2} , selected from among C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl and 3-7 membered heterocycloalkyl;

each R^{d2} is a suitable substituent and is independently selected from among $-OR^{e2}$, $-NR^{e2}R^{e2}$, $-C(O)N(R^{g2})OR^{e2}$ and $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$;

- 20 each R^{e2} independently denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more, identical or different R^{f2} and/or R^{g2} , selected from among C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, 5-6 membered heteroaryl and 3-7 membered heterocycloalkyl;

each R^{f2} independently denotes $-OR^{g2}$ and

each R^{g2} is independently selected from among hydrogen, C_{1-6} alkyl and C_{4-9} cycloalkylalkyl.

In other preferred embodiments (**E10**) the present invention relates to compounds of the preferred embodiments (**E9**), wherein

R^6 denotes $-C(O)NHR^{c2}$ or $-C(O)N(Me)R^{c2}$ and

R^{c2} is as hereinbefore defined.

- 5 In other preferred embodiments (**E11**) the present invention relates to compounds of the preferred embodiments (**E9**), wherein

R^6 denotes $-NHC(O)R^{c2}$ or $-N(Me)C(O)R^{c2}$ and

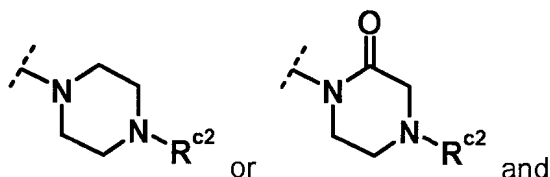
R^{c2} is as hereinbefore defined.

- 10 In other preferred embodiments (**E12**) the present invention relates to compounds of the preferred embodiments (**E9**) to (**E11**), wherein

a heterocycloalkyl R^{a2} and/or R^{c2} is a heterocycloalkyl selected from among piperidiny, piperaziny, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl and morpholinyl.

In other preferred embodiments (**E13**) the present invention relates to compounds of the preferred embodiments (**E9**), wherein

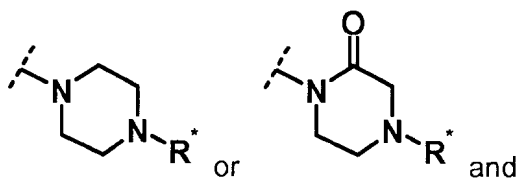
- 15 R^6 denotes



R^{c2} is as hereinbefore defined.

In other preferred embodiments (**E14**) the present invention relates to compounds of the preferred embodiments (**E9**), wherein

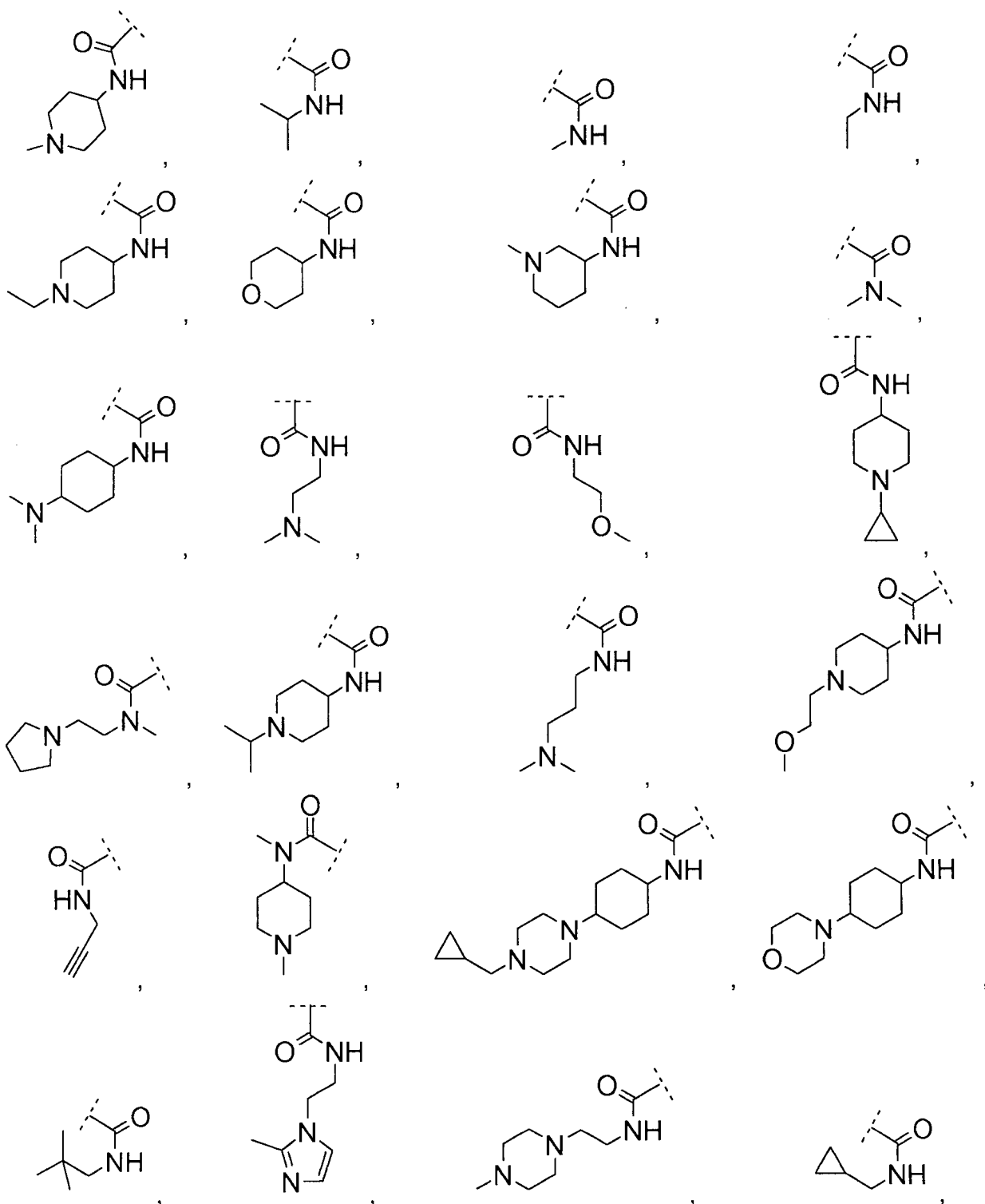
- 20 R^6 denotes

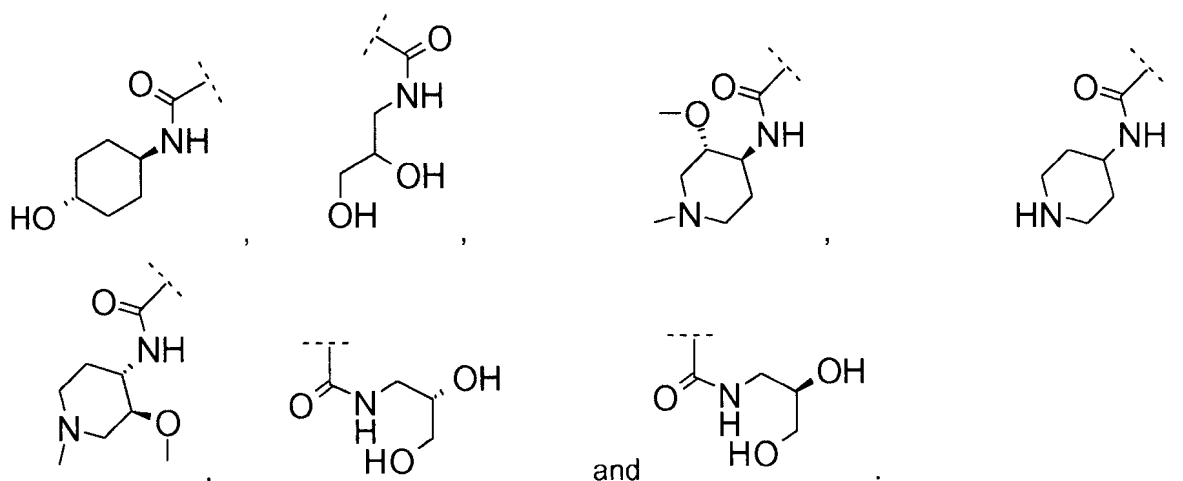


R^* denotes C_{1-6} alkyl.

In other preferred embodiments (**E15**) the present invention relates to compounds of the preferred embodiments (**E9**), wherein

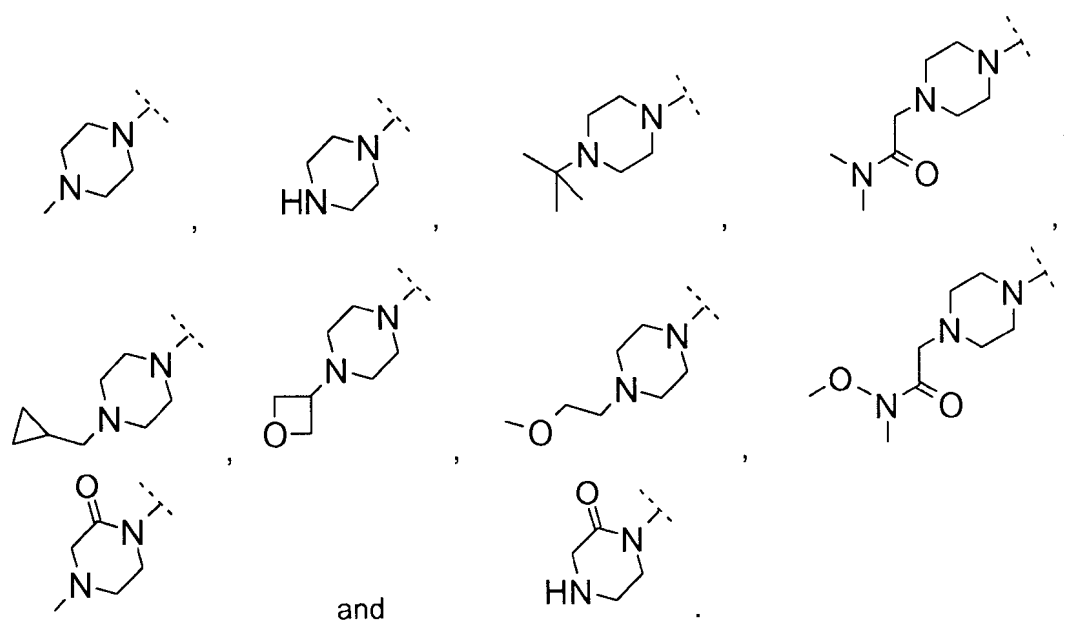
R^6 is selected from among





In other preferred embodiments (**E16**) the present invention relates to compounds of the preferred embodiments (**E9**), wherein

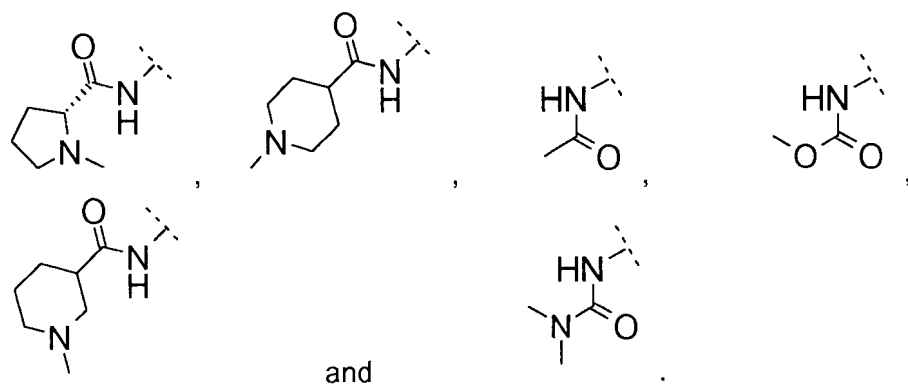
R^6 is selected from among



5

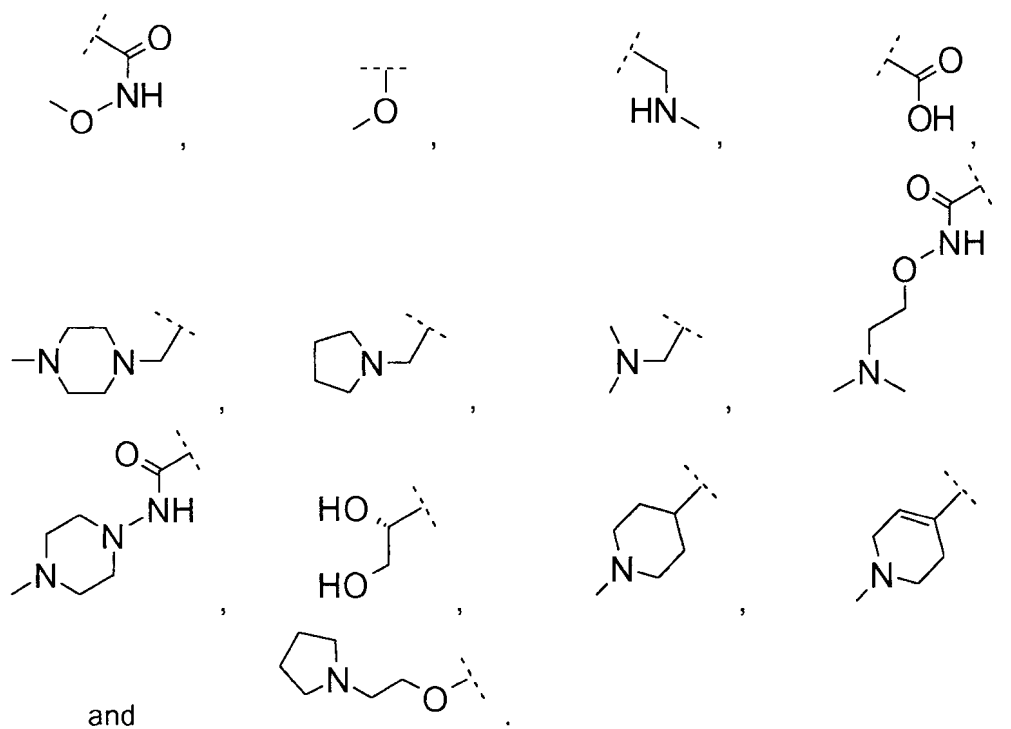
In other preferred embodiments (**E17**) the present invention relates to compounds of the preferred embodiments (**E9**), wherein

R^6 is selected from among



In other preferred embodiments (**E18**) the present invention relates to compounds of the preferred embodiments (**E9**), wherein

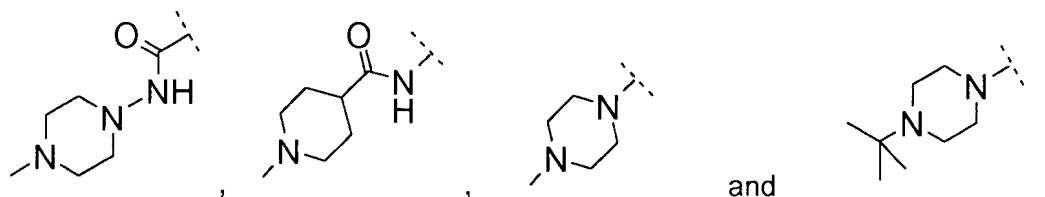
R^6 is selected from among



5

In other preferred embodiments (**E19**) the present invention relates to compounds of the preferred embodiments (**E9**), wherein

R^6 is selected from among



In other preferred embodiments the present invention relates to compounds of all the above-mentioned embodiments, wherein

each R^a is independently selected 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, $-OCF_3$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$ and $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$;

each R^c independently 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 $=O$, $-OR^e$, C_{1-3} haloalkyloxy, $-OCF_3$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$, $-N(OR^g)C(O)R^e$, $-N(R^g)S(O)_2R^e$, $-N(R^g)C(O)OR^e$ and $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$;

each R^e independently 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, $-OR^9$ and $-CF_3$ and

each R^9 independently 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
 5 membered heterocycloalkyl, 5-12 membered heteroaryl or 6-18 membered heteroarylalkyl.

All the above-mentioned preferred embodiments in terms of different molecular parts of the compounds according to the invention **(1a)** and **(1b)** may be combined with one another in any desired manner, thus producing preferred compounds **(1a)** and **(1b)**
 10 according to the invention or generic partial amounts of preferred compounds according to the invention **(1a)** and **(1b)**. Each individual embodiment or partial amount defined by this combination is expressly also included and is an object of the invention.

Particularly preferred compounds are:

- 23 4-[4-((1*R*,2*R*)-1-methanesulphonylamino-indan-2-yloxy)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-3-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 24 2-fluoro-4-[4-((1*R*,2*R*)-1-methanesulphonylamino-indan-2-yloxy)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 25 2-fluoro-4-[4-[(1*R*,2*R*)-1-(methanesulphonyl-methyl-amino)-indan-2-yloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 27 4-[4-[(1*R*,2*R*)-1-(methanesulphonyl-methyl-amino)-indan-2-yloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-3-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 28 2-fluoro-4-[4-((1*R*,2*R*)-2-methanesulphonylamino-cyclopentyloxy)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 29 4-[4-[(1*R*,2*R*)-1-(methanesulphonyl-methyl-amino)-indan-2-yloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-3-methoxy-*N*-((3*S*,4*S*)-3-methoxy-1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 31 2-fluoro-4-[4-[(1*R*,2*R*)-1-(methanesulphonyl-methyl-amino)-indan-2-yloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-*N*-((3*S*,4*S*)-3-methoxy-1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 74 2-chloro-4-[4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclohexyloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-

- benzamide
- 75** 2-fluoro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclohexyloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 77** 4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclohexyloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-3-methoxy-*N*-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzamide
- 79** 3-{4-[(1*R*,2*R*)-1-(methanesulphonyl-methyl-amino)-indan-2-yloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-4-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 84** 2-chloro-4-{5-chloro-4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclopentyloxy]-pyrimidin-2-ylamino}-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 85** 4-{5-chloro-4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclopentyloxy]-pyrimidin-2-ylamino}-2-fluoro-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 88** 4-{5-chloro-4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclopentyloxy]-pyrimidin-2-ylamino}-2-fluoro-5-methoxy-*N*-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzamide
- 90** *N*-[(1*R*,2*R*)-2-{2-[4-(4-tert-butyl-piperazin-1-yl)-2-methoxy-phenylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yloxy}-indan-1-yl)-*N*-methyl-methanesulphonamide
- 100** 2-chloro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclopentyloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-5-methoxy-*N*-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzamide
- 101** 2-fluoro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclopentyloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-5-methoxy-*N*-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzamide
- 102** 2-chloro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclopentyloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 103** 2-fluoro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclopentyloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 104** 2-fluoro-4-[4-[(1*R*,2*R*)-2-methanesulphonylamino-cyclohexyloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide

The present invention further relates to hydrates, solvates, polymorphs, metabolites, derivatives and prodrugs of compounds of general formula **(1a)** and **(1b)**.

In another aspect the invention relates to compounds of general formula **(1a)** and **(1b)** – or the pharmaceutically acceptable salts thereof – as medicaments.

- 5 In another aspect the invention relates to compounds of general formula **(1a)** and **(1b)** – or the pharmaceutically acceptable salts thereof – for use in the treatment and/or prevention of cancer, infections, inflammations and autoimmune diseases.

- 10 In another aspect the invention relates to compounds of general formula **(1a)** and **(1b)** – or the pharmaceutically acceptable salts thereof – for use in the treatment and/or prevention of cancer.

In another aspect the invention relates to compounds of general formula **(1a)** and **(1b)** – or the pharmaceutically acceptable salts thereof – for use in the treatment and/or prevention of prostate cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer and bronchial cancer.

- 15 In another aspect the invention relates to a process for the treatment and/or prevention of cancer comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of general formula **(1a)** or **(1b)** – or one of the pharmaceutically acceptable salts thereof – to a person.

- 20 In another aspect the invention relates to a pharmaceutical preparation containing as active substance one or more compounds of general formula **(1a)** and/or **(1b)** – or the pharmaceutically acceptable salts thereof – optionally in combination with conventional excipients and/or carriers.

- 25 In another aspect the invention relates to a pharmaceutical preparation comprising a compound of general formula **(1a)** and/or **(1b)** – or one of the pharmaceutically acceptable salts thereof – and at least one other cytostatic or cytotoxic active substance different from formula **(1a)** and **(1b)**.

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**).

- 5 **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
 10 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:

- meth-yl; eth-yl; *n*-prop-yl; isoprop-yl (1-methyleth-yl); *n*-but-yl; 1-methylprop-yl; isobut-yl (2-methylprop-yl); sec.-but-yl (1-methylprop-yl); tert.-but-yl (1,1-dimethyleth-yl); *n*-pent-yl; 1-
 15 methylbut-yl; 1-ethylprop-yl; isopent-yl (3-methylbut-yl); neopent-yl (2,2-dimethyl-prop-yl); *n*-hex-yl; 2,3-dimethylbut-yl; 2,2-dimethylbut-yl; 3,3-dimethylbut-yl; 2-methyl-pent-yl; 3-methyl-pent-yl; *n*-hept-yl; 2-methylhex-yl; 3-methylhex-yl; 2,2-dimethylpent-yl; 2,3-dimethylpent-yl; 2,4-dimethylpent-yl; 3,3-dimethylpent-yl; 2,2,3-trimethylbut-yl; 3-ethylpent-yl; *n*-oct-yl; *n*-non-yl; *n*-dec-yl etc.

20 *Straight-chain (unbranched) or branched alkenyl:*

- vin-yl (ethen-yl); prop-1-en-yl; allyl (prop-2-en-yl); isopropen-yl; but-1-en-yl; but-2-en-yl; but-3-en-yl; 2-methyl-prop-2-en-yl; 2-methyl-prop-1-en-yl; 1-methyl-prop-2-en-yl; 1-methyl-prop-1-en-yl; 1-methylideneprop-yl; pent-1-en-yl; pent-2-en-yl; pent-3-en-yl; pent-4-en-yl; 3-methyl-but-3-en-yl; 3-methyl-but-2-en-yl; 3-methyl-but-1-en-yl; hex-1-en-yl; hex-2-en-yl; hex-3-en-yl;
 25 hex-4-en-yl; hex-5-en-yl; 2,3-dimethyl-but-3-en-yl; 2,3-dimethyl-but-2-en-yl; 2-methylidene-3-methylbut-yl; 2,3-dimethyl-but-1-en-yl; hexa-1,3-dien-yl; hexa-1,4-dien-yl; penta-1,4-dien-yl; penta-1,3-dien-yl; buta-1,3-dien-yl; 2,3-dimethylbuta-1,3-diene etc.

Straight-chain (unbranched) or branched alkynyl:

- ethyn-yl; prop-1-yn-yl; prop-2-yn-yl; but-1-yn-yl; but-2-yn-yl; but-3-yn-yl; 1-methyl-prop-2-yn-yl
 30 etc.

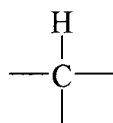
By the terms propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl etc. without any further definition are meant saturated hydrocarbon groups with the corresponding number of carbon atoms, all the isomeric forms being included.

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.

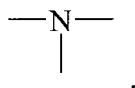
By the terms butadienyl, pentadienyl, hexadienyl, heptadienyl, octadienyl, nonadienyl, decadienyl etc. without any further definition are meant unsaturated hydrocarbon groups with the corresponding number of carbon atoms and two double bonds, all the isomeric forms, i.e. (Z)/(E) isomers, being included 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 -CH₃ are replaced independently of one another by the groups -OH, -SH or -NH₂, one or more of the groups -CH₂- 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 =CH₂ 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-methoxy-ethyl-amino; [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 -CF₃; -CHF₂; -CH₂F; -CF₂CF₃; -CHFCH₂CF₃; -CH₂CF₃; -CF₂CH₃; -CHFCH₃; -CF₂CF₂CF₃; -CF₂CH₂CH₃; -CF=CF₂; -CCl=CH₂; -CBr=CH₂; -Cl=CH₂; -C≡C-CF₃; -CHFCH₂CH₃; and -CHFCH₂CF₃.

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.

5 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
10 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.

Carbobicyclic ring systems comprise bicyclic carbon rings with at least one aromatic ring, such as for example bicyclooctatrienyl, indanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl and
15 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
20 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, bi- or polycyclic ring systems with at least one aromatic ring, which, compared with corresponding **aryl** or **cycloalkyl**, contain
25 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
30 substituent may be linked to the molecule via any suitable position of the ring system, both carbon and nitrogen.

Typical examples are listed below.

monocyclic heteroaryls:

furyl; thienyl; pyrrolyl; oxazolyl; thiazolyl; isoxazolyl; isothiazolyl; pyrazolyl; imidazolyl; triazolyl; tetrazolyl; oxadiazolyl; thiadiazolyl; pyridyl; pyrimidyl; pyridazinyl; pyrazinyl; 5 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.

bicyclic and polycyclic heteroaryls:

indolyl; isoindolyl; benzofuryl; benzothienyl; benzoxazolyl; benzothiazolyl; benzisoxazolyl; 10 benzisothiazolyl; benzimidazolyl; indazolyl; isoquinoliny; quinoliny; quinoxaliny; cinnoliny; phthalazinyl; quinazolinyl; benzotriazinyl; indoliziny; oxazolopyridyl; imidazopyridyl; naphthyridiny; indoliny; isochromanyl; chromanyl; tetrahydroisoquinoliny; isoindoliny; isobenzotetrahydrofuryl; isobenzotetrahydrothienyl; isobenzothienyl; benzoxazolyl; pyridopyridyl; benzotetrahydrofuryl; benzotetrahydro-thienyl; puriny; 15 benzodioxolyl; phenoxazinyl; phenothiazinyl; pteridinyl; benzothiazolyl; imidazopyridyl; imidazothiazolyl; dihydrobenzisoxazinyl; benzisoxazinyl; benzoxazinyl; dihydrobenz-isothiazinyl; benzopyranyl; benzothiopyranyl; coumariny; isocoumariny; chromony; chromanony; tetrahydroquinoliny; dihydroquinoliny; dihydroquinolinonyl; dihydroiso-quinolinonyl; dihydrocoumariny; dihydroisocoumariny; isoindolinonyl; benzodioxanyl; 20 benzoxazolinonyl; quinoliny-*N*-oxide; indolyl-*N*-oxide; indoliny-*N*-oxide; isoquinolyl-*N*-oxide; quinazolinyl-*N*-oxide; quinoxaliny-*N*-oxide; phthalazinyl-*N*-oxide; indoliziny-*N*-oxide; indazolyl-*N*-oxide; benzothiazolyl-*N*-oxide; benzimidazolyl-*N*-oxide; benzo-thiopyranyl-*S*-oxide and benzothiopyranyl-*S,S*-dioxide etc.

Heterobicyclic ring systems comprise for example dihydrobenzofuryl, dihydroiso- 25 benzofuryl, dihydroindolyl dihydroisoindolyl, dihydrobenzothiophenyl, dihydroisobenzothio-phenyl, dihydroindazolyl, 1,2-benzisoxazolyl, 1*H*-1,2-benzisoxazolyl, 1,2-benzothiazolyl, 2,3-tetrahydro-1*H*-isoquinoliny, 3,4-tetrahydro-2*H*-isoquinoliny, tetrahydroquinoliny, chromanyl, isochromanyl, isochromenyl, thiochromanyl, thiochromenyl, dihydro-2*H*-phthalazinyl, tetrahydrocinnoliny, tetrahydroquinazolinyl, tetrahydrobenzodiazepiny and 30 tetrahydrobenzoxazepiny.

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
5 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
10 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
15 present in all the possible oxidation stages (sulphur $\rightarrow$ sulfoxide $-SO-$, sulphone $-SO_2-$; nitrogen $\rightarrow$ 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
20 **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
25 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.

monocyclic heterorings (saturated and unsaturated):

tetrahydrofuryl; pyrrolidinyl; pyrrolinyl; imidazolidinyl; thiazolidinyl; imidazolinyll;
30 pyrazolidinyl; pyrazolinyl; piperidinyl; piperazinyl; oxiranyl; aziridinyl; azetidinyll; 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; dihydro-pyrimidinyl; dihydrofuryl; dihydropyranyl; tetrahydrothienyl-S-oxide; tetrahydrothienyl-S,S-dioxide;
5 homothiomorpholinyl-S-oxide; 2,3-dihydroazet; 2H-pyrrolyl; 4H-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;
10 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; 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.
15

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
20 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.
25

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 metabolism. The skilled man will be familiar with prodrug
30 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 metabolism 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

Bu	butyl
c	concentration
cHex	cyclohexane
d	day(s)

TLC	thin layer chromatography
DCM	dichloromethane
DIPEA	<i>N</i> -ethyl- <i>N,N</i> -diisopropylamine (Hünig base)
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulphoxide
EA	ethyl acetate
ESI	electron spray ionization
Et	ethyl
EtOH	ethanol
h	hour(s)
hex	hexyl
HPLC	high performance liquid chromatography
i	iso
IR	infrared spectroscopy
Me	methyl
MeOH	methanol
min	minute(s)
MPLC	medium pressure liquid chromatography
MS	mass spectrometry
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
NP	normal phase
Pd ₂ dba ₃	tris (dibenzylideneacetone)dipalladium(0)
Ph	phenyl
rac	racemic
R _f (Rf)	retention factor
RP	reversed phase
RT	ambient temperature
temp.	temperature
<i>tert.</i>	tertiary
THF	tetrahydrofuran
t _{Ret.}	retention time (HPLC)
UV	ultraviolet

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.

- 10 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
15 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-
20 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.

- 25 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
30 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
5 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 μ m, 2.1 x 30 mm, Part.No. 186000592
10 Eluant: A: H₂O 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
15 Injection: Inj. Vol. 5 μ L
Separation: Flow 1.10 mL/min
Column temp.: 40 °C
Gradient: 0.00 min: 5 % solvent B
0.00 – 2.50 min: 5 % $\rightarrow$ 95 % solvent B
20 2.50 – 2.80 min: 95 % solvent B
2.81 – 3.10 min: 95 % $\rightarrow$ 5 % solvent B

Method B

Column: Waters, Xterra MS C18, 2.5 μ m, 2.1 x 50 mm, Part.No. 186000594
Eluant: A: H₂O with 0.1 % HCOOH; B: acetonitrile with 0.1 % HCOOH
25 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 μ L
30 Flow: 0.6 mL/min
Column temp.: 35 °C
Gradient: 0.00 min: 5 % solvent B
0.00 – 2.50 min: 5 % $\rightarrow$ 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

5 Column: Waters, X-Bridge C18, 3.5 µm, 2.1 x 50 mm,
Eluant: A: H₂O with 10mM NH₃; B: acetonitrile with 10 nM NH₃
Detection: MS: Positive and negative mode
Mass range: 100 – 800 m/z
Fragmentor: 70
10 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
15 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: H₂O with 0.1 % HCOOH; B: acetonitrile with 0.1 % HCOOH
20 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
25 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

30 Column: Phenomenex Gemini C18, 3.0 µm, 2.0 x 50 mm,
Eluant: A: H₂O with 10 mM NH₃; B: acetonitrile with 10 nM NH₃
Detection: MS: Positive and negative mode
Mass range: 100 – 800 m/z

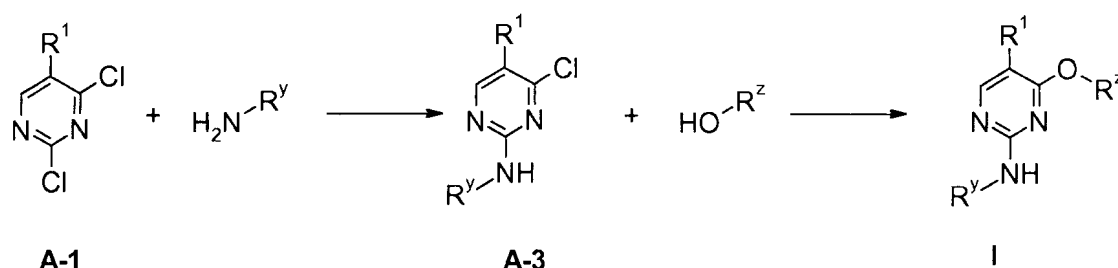
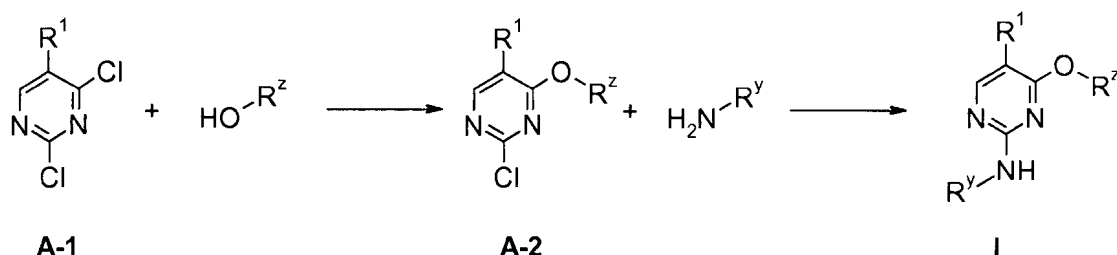
Fragmentor: 70
Gain EMV: Threshold: 1 mAU; Stepsize: 2 nm; UV: 220-320 nm
Injection: Standard 1 μ L
Flow: 1.0 mL/min
5 Column temp.: 35 °C
Gradient: 0.00 min: 2 % solvent B
0.00 – 3.50 min: 2 % $\rightarrow$ 98 % solvent B
3.50 – 6.00 min: 98 % solvent B

Method F

10 Column: Phenomenex Gemini C18, 3.0 μ m, 2.0 x 50 mm,
Eluant: A: H₂O with 0.1 % HCOOH; B: acetonitrile with 0.1 % HCOOH
Detection: MS: Positive and negative mode
Mass range: 100 – 800 m/z
Fragmentor: 70
15 Gain EMV: Threshold: 1 mAU; Stepsize: 2 nm; UV: 220-320 nm
Injection: Standard 1 μ L
Flow: 1.0 mL/min
Column temp.: 35 °C
Gradient: 0.00 min: 2 % solvent B
20 0.00 – 3.50 min: 2 % $\rightarrow$ 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
25 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
30 to the published methods of synthesis.

Reaction scheme A



Example compounds of **type I** are prepared from 2,4-dichloropyrimidines **A-1** substituted by R¹, by nucleophilic aromatic substitution using an alcohol R^z-OH and an amine R^z-NH₂.

- 5 The order of substitution depends to a great extent on the nucleophiles used, the reaction conditions (acidic or basic reaction conditions and the addition of Lewis acids) and the substituent R¹. R^y and R^z are in each case suitable groups for obtaining Example compounds according to the invention.
- 10 The nucleophilic aromatic substitutions at **A-1**, **A-2** and **A-3** are carried out according to methods known from the literature in common solvents, such as e.g. THF, DCM, NMP, EtOH, MeOH, DMSO or DMF using a base, such as for example DIPEA, Cs₂CO₃ or NaH or an acid such as for example HCl. The amines R^y-NH₂ used, and the alcohols R^z-OH are commercially obtainable or are synthesised according to methods known from the
- 15 literature. The 2-amino-4-oxo-pyrimidines of **type I** which may be obtained directly by these methods may then be further modified in R^y and R^z in a manner known from or analogous to the literature to form further 2-amino-4-oxo-pyrimidines of **type I**. Thus, for example, the groups R^y and R^z of directly obtainable 2-amino-4-oxo-pyrimidines of **type I**, which consist of a carboxylic acid-, sulphonic acid-, halogen- or amino-substituted aryl,
- 20 heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl, may be modified by reactions of substitution (at the heteroaryl itself), alkylation, acylation, amination or addition.

Preparation of the starting compounds

If 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

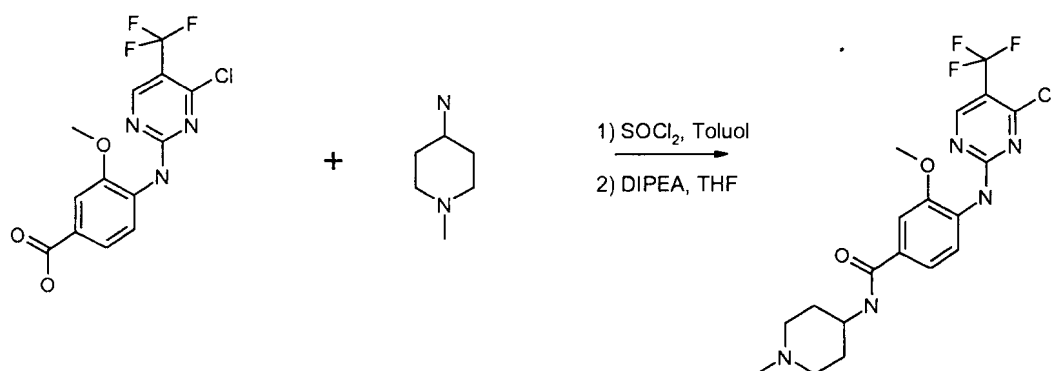
- 5 4-amino-2-chloro-5-methoxy-benzoic acid, 4-amino-2-fluoro-5-methoxy-benzoic acid (WO 2008/003958);

- 4-(4-chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl-amino)-3-methoxy-benzoic acid, 4-(4-chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl-amino)-2-chloro-5-methoxy-benzoic acid and 4-(4-chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl-amino)-2-fluoro-5-methoxy-benzoic acid (analogously to
10 WO 2007/003596);

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

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

4-(4-chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-3-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide



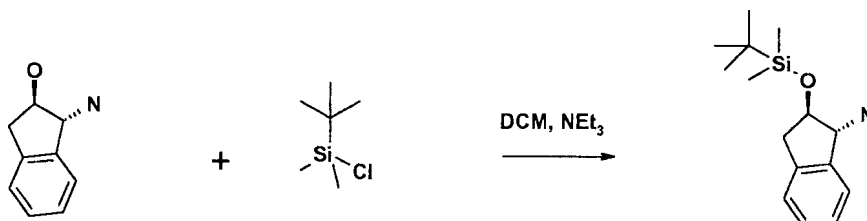
- 4-(4-chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-benzoic acid (2.0 g) is suspended in
20 70 mL toluene, mixed with thionyl chloride (0.84 mL) and heated to 120 °C for 2 h with stirring. The reaction mixture is left to cool to RT and the solvent is eliminated using the rotary evaporator. The residue is suspended in 50 mL THF, cooled to 0 °C and a solution of 4-amino-1-methylpiperidine (0.66 g) and DIPEA (1.97 mL), dissolved in 20 mL THF, is added dropwise. The reaction mixture is slowly brought up to RT and stirred for a further

12 h at RT. The reaction mixture is cooled to 0 °C, the product is filtered off and used without any further purification.

***N*-((1*R*,2*R*)-2-hydroxy-indan-1-yl)-*N*-methyl-methanesulphonamide**

a) (1*R*,2*R*)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indan-1-ylamine

5

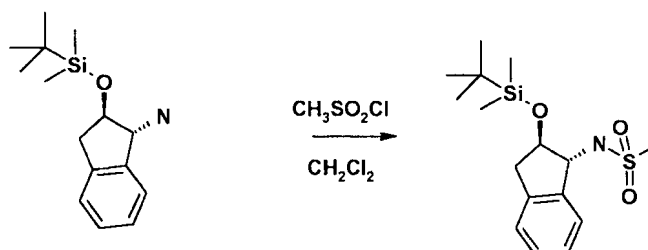


10

(1*R*,2*R*)-1-amino-2-indanol (2.00 g) is suspended in 20 mL DCM and combined with triethylamine (3.61 mL) as well as DMAP (0.32 g). Then *tert*-butyldimethylchlorosilane (4.04 g in 2 mL CH₂Cl₂) is added. The reaction mixture is stirred for 16 h at RT and, once the reaction is complete, it is mixed with water, extracted with CH₂Cl₂ and the organic phase is freed from the solvent using the rotary evaporator. The residue is taken up in MeOH and isolate is added. After elimination of the solvent once again the mixture is purified by normal phase chromatography (CH₂Cl₂/EA). The product-containing fractions are combined and freed from the solvent using the rotary evaporator.

b) *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indan-1-yl]-methanesulphonamide

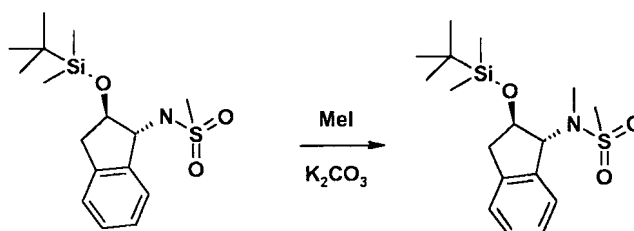
15



20

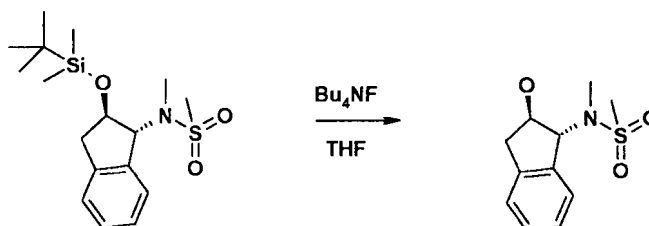
(1*R*,2*R*)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indan-1-ylamine (1.60 g) is dissolved in 16 mL DCM and combined with triethylamine (2.54 mL). Then methanesulphonyl chloride (0.61 mL in 5 mL DCM) is added dropwise. The reaction mixture is stirred for 2 h and after elimination of the solvent it is purified by normal phase chromatography (cHex/EA). The product-containing fractions are combined and freed from the solvent using the rotary evaporator.

c) *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indan-1-yl]-*N*-methyl-methanesulphonamide



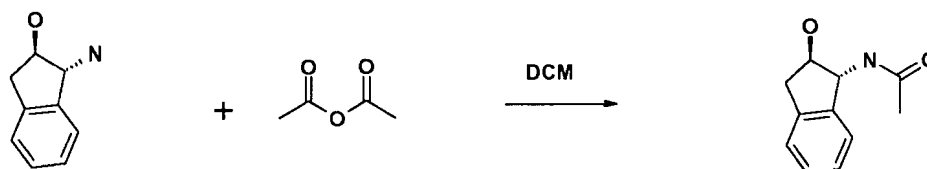
5 *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indan-1-yl]-methanesulphonamide (0.50 g) is dissolved in 2 mL DMF and mixed with Cs₂CO₃ (0.96 g, 2.93 mmol) and MeI (0.10 mL). The reaction mixture is stirred for 2 h and, once the reaction has ended, combined with DCM and NaOH (1 N). The organic phase is dried on MgSO₄ and freed from the solvent using the rotary evaporator. After dissolving in acetonitrile water is added. The precipitate formed is filtered off, washed with water and taken up in DCM. After drying on MgSO₄ the solvent is eliminated using the rotary evaporator.

d) *N*-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-indan-1-yl]-*N*-methyl-methanesulphonamide



15 *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indan-1-yl]-*N*-methyl-methanesulphonamide (0.53 g) is dissolved in 5 mL THF, combined with Bu₄NF (5mL of a 1 N solution in THF) and stirred for 2 h at RT. After the reaction is complete the reaction mixture is freed from the solvent. After the addition of CH₂Cl₂ it is extracted with HCl (aqu., 1 N). The organic phase is dried on MgSO₄. After elimination of the solvent the mixture is purified by normal phase chromatography (CH₂Cl₂, MeOH). The product-containing fractions are combined and freed from the solvent using the rotary evaporator.

20

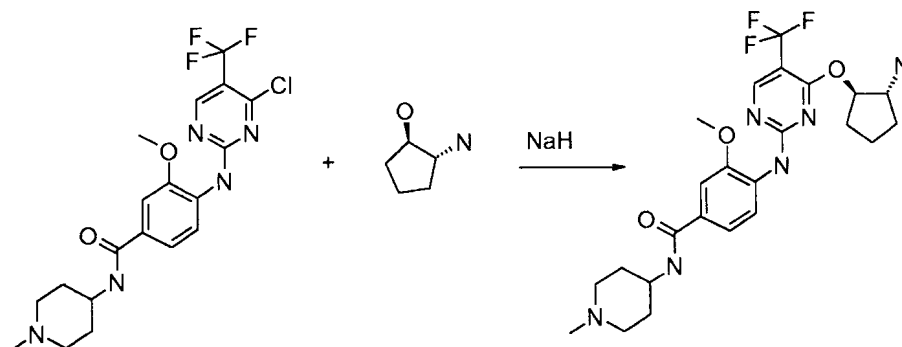
***N*-((1*R*,2*R*)-2-hydroxy-indan-1-yl)-acetamide**

(1*R*,2*S*)-1-amino-2-indanol (2.0 g) is suspended in 100 mL CH₂Cl₂ and at RT combined
 5 with acetic anhydride (1.27 mL). The reaction mixture is stirred for 1 h at RT. After the
 reaction has ended the solvent is eliminated using the rotary evaporator and the crude
 product (HPLC-MS: *t*_{Ret.} = 0.81 min; MS (M+H)⁺ = 192) is used in subsequent reactions
 without further purification.

Preparation of the End Compounds

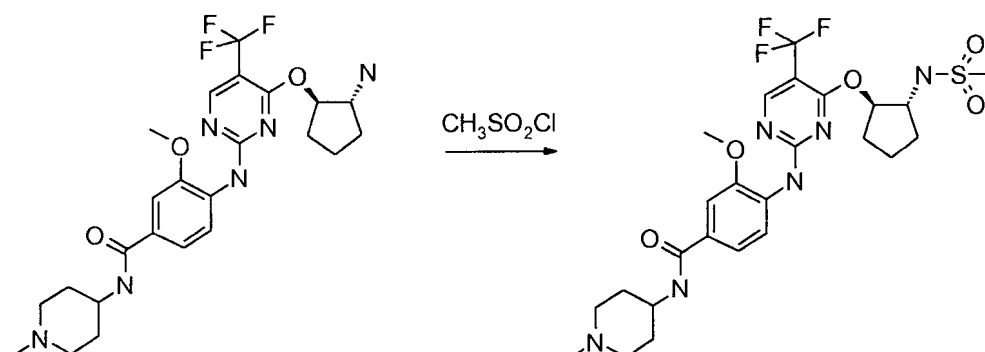
10 **Example 26:** 4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclopentyloxy]-5-tri-
 fluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-3-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide

a) 4-[4-((1*R*,2*R*)-2-amino-cyclopentyloxy)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-3-
 methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide



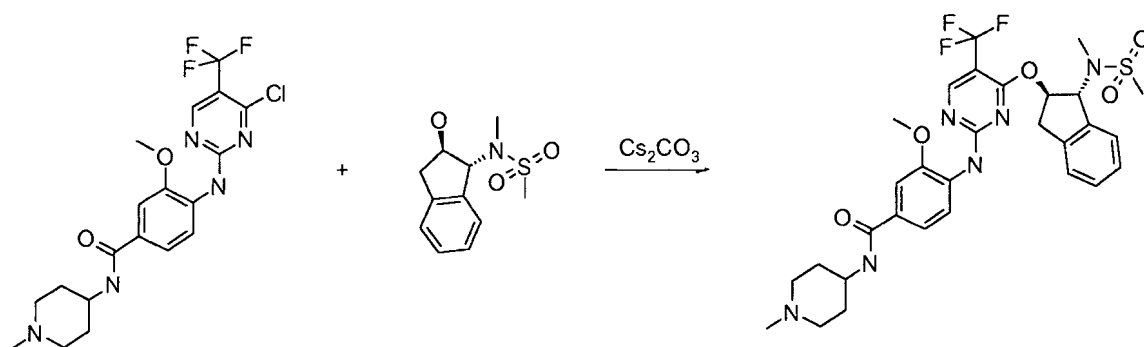
15 (*R,R*)-2-aminocyclopentanol x HCl (155 mg) is added to a suspension of NaH (135.2 mg)
 in dioxane (0.75 mL) and stirred for 30 min at RT. Then 4-(4-chloro-5-trifluoromethyl-
 pyrimidin-2-ylamino)-3-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide (250 mg) is added.
 After 18 h, H₂O (50 mL) is added. The precipitate formed is filtered off, washed with H₂O,
 dissolved in CH₂Cl₂ and extracted with aqueous KHSO₄ solution (10 %). The aqueous
 20 phase is made basic again with K₂CO₃ and extracted with CH₂Cl₂. The organic phase is
 dried on magnesium sulphate, filtered to remove the desiccant and the solvent is
 eliminated in vacuo.

b) 4-[4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclopentyloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-3-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide



- 4-[4-[(1*R*,2*R*)-2-amino-cyclopentyloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-3-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide (0.26 g) is dissolved in 4 mL CH₂Cl₂ and mixed with DIPEA (0.11 mL). Then methanesulphonyl chloride (0.05 mL) is added. The reaction mixture is stirred for 18 h and purified by preparative HPLC without any further pre-purification. The product-containing fractions are combined and freed from the solvent by freeze-drying.

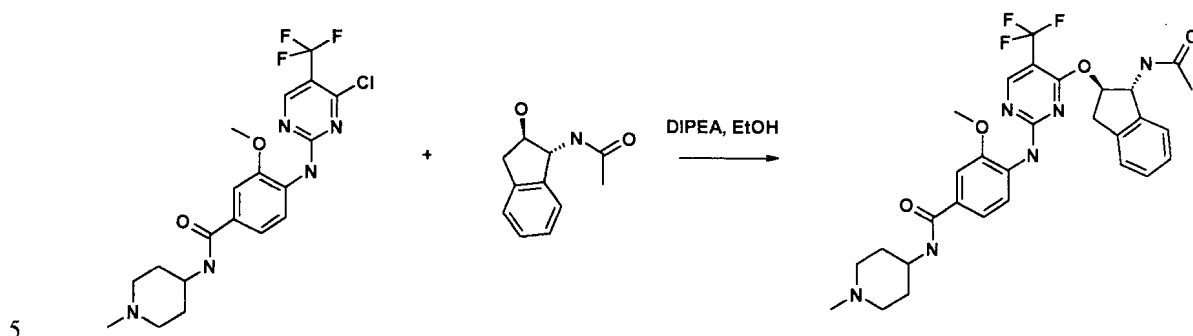
- 10 **Example 27:** 4-[4-[(1*R*,2*R*)-1-(methanesulphonyl-methyl-amino)-indan-2-yloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-3-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide



- 4-(4-chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-3-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide (50 mg) and *N*-((1*R*,2*R*)-2-amino-indan-1-yl)-methanesulphonamide *N*-((1*R*,2*R*)-2-hydroxy-indan-1-yl)-*N*-methyl-methanesulphonamide (54.4 mg) are suspended in dioxane (0.6 mL), mixed with Cs₂CO₃ (184 mg) as well as some MgSO₄ and stirred overnight at 85 °C. The reaction mixture is left to cool to RT, MeOH and isolate are added

thereto and the solvent is eliminated using the rotary evaporator. Purification is carried out by preparative HPLC.

Example 68: 4-[4-((1*R*,2*R*)-1-acetyl-amino-indan-2-yloxy)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-3-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide



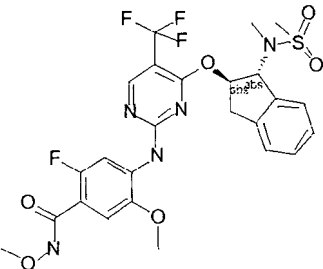
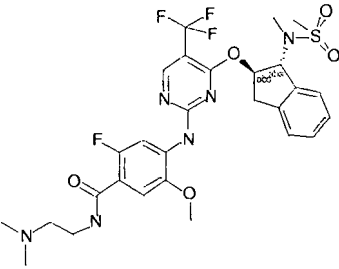
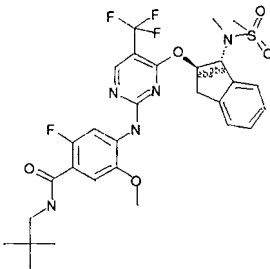
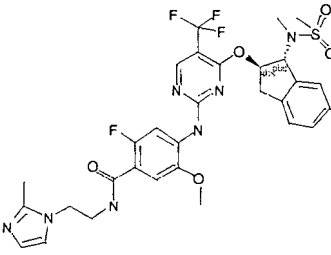
N-((1*R*,2*R*)-2-hydroxy-indan-1-yl)-acetamide (43 mg) and 4-(4-chloro-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino)-3-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide (50 mg) are suspended in 0.70 mL dioxane, mixed with Cs₂CO₃ (184 mg) and some MgSO₄ and stirred overnight at 85 °C. The reaction mixture is allowed to cool to RT and the solvent is eliminated using the rotary evaporator. The residue is taken up in MeOH and purified by preparative HPLC. The product-containing fractions are freeze-dried.

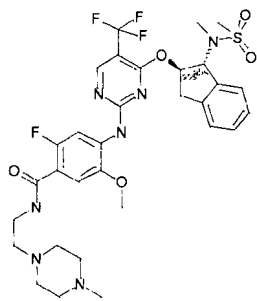
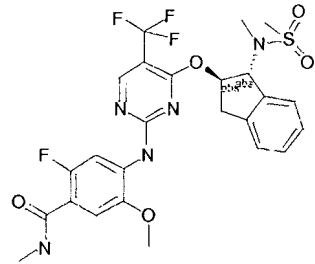
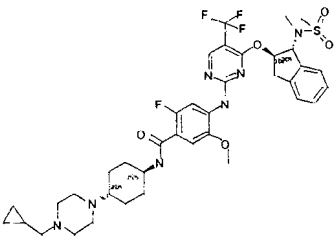
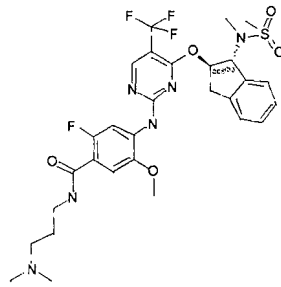
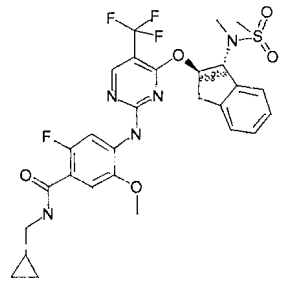
10

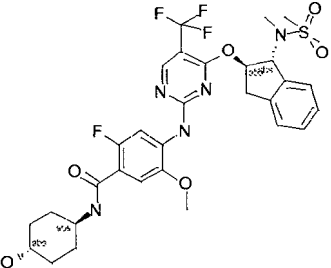
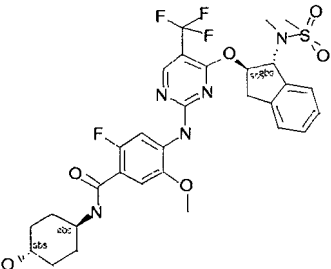
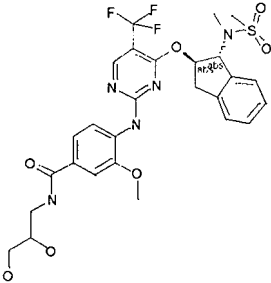
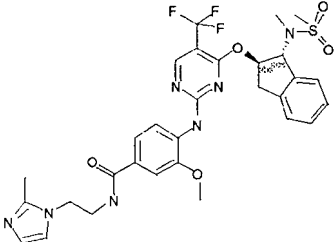
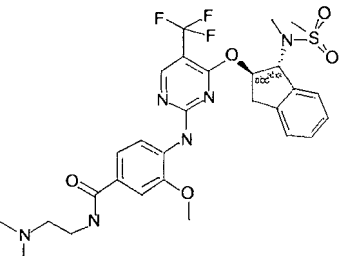
Analogously to the syntheses in Examples 26, 27 and 68 as described above, the following Examples in the Table and comparable additional examples may be obtained from the corresponding precursors, which are either commercially obtainable or are obtained by methods known from the literature.

15

Table 1: Examples 1 – 111

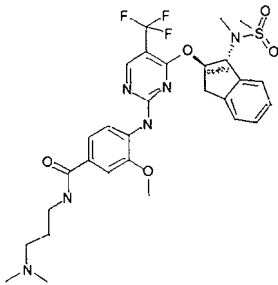
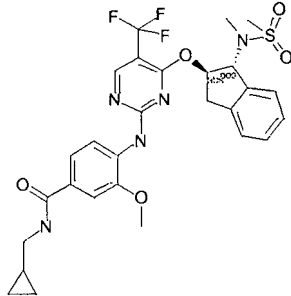
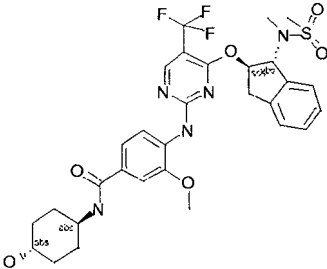
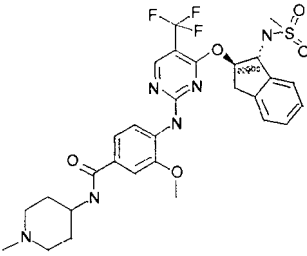
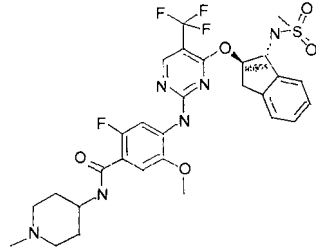
No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
1		600	2.05
2		641	2.12
3		640	2.38
4		678	1.99

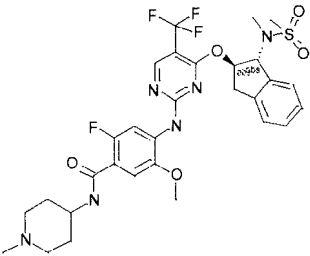
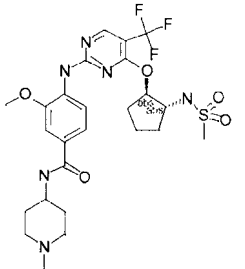
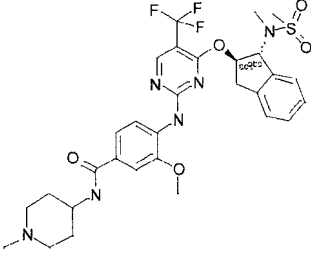
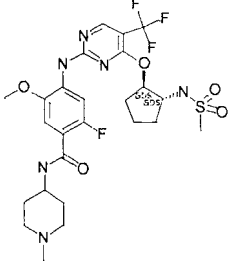
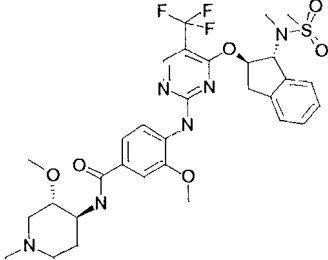
No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
5		696	2.03
6		584	2.05
7		790	2.26
8		655	2.16
9		624	2.24

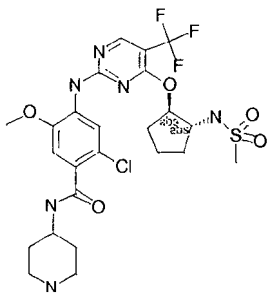
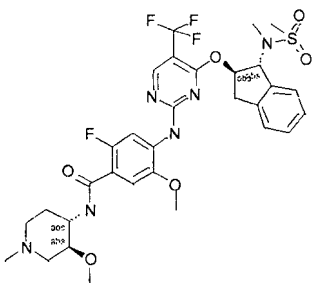
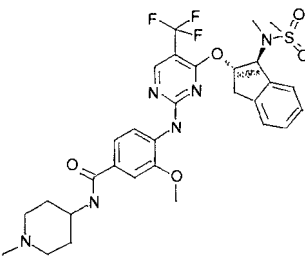
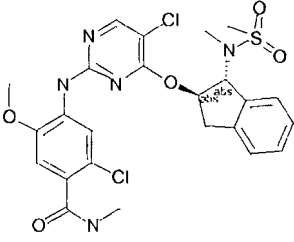
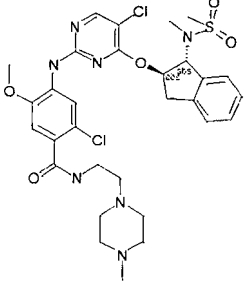
No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
10		668	2.03
11		668	2.02
12		626	1.82
13		660	1.92
14		623	1.85

30

No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
15		622	2.07
16		678	1.77
17		566	1.76
18		772	2.00
19		650	1.70

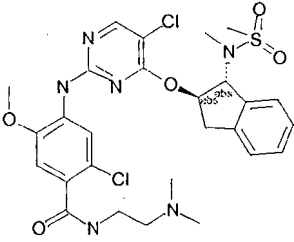
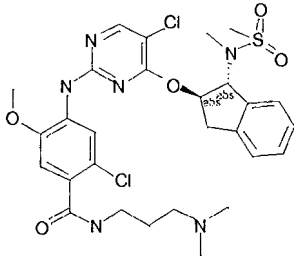
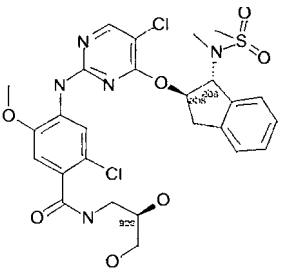
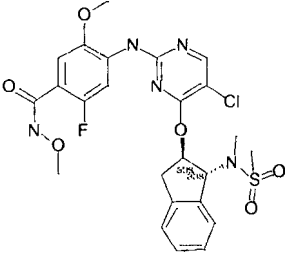
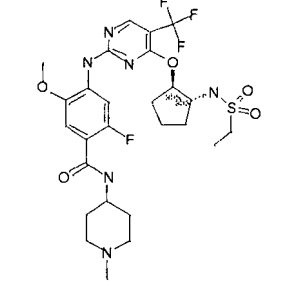
No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
20		637	2.11
21		606	2.12
22		650	1.97
23		635	1.96
24		653	2.01

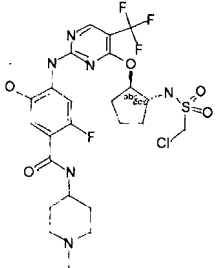
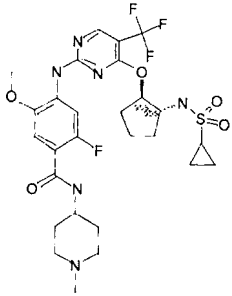
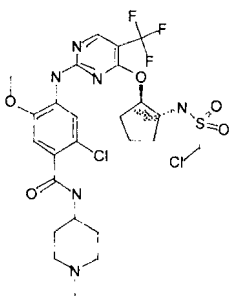
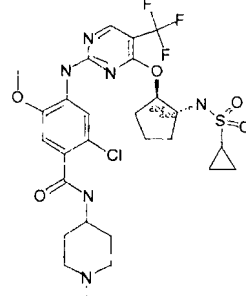
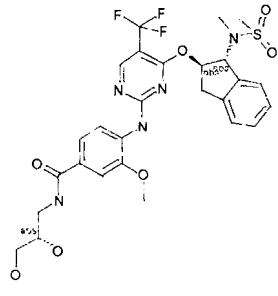
No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
25		667	2.10
26		587	1.80
27		649	1.99
28		605	1.89
29		679	1.94

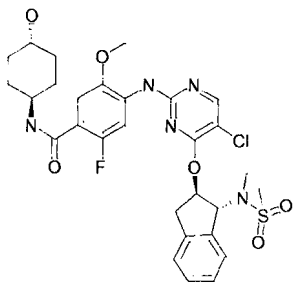
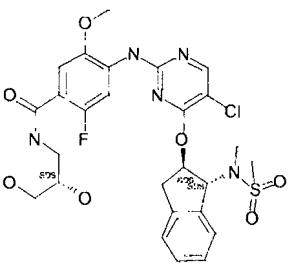
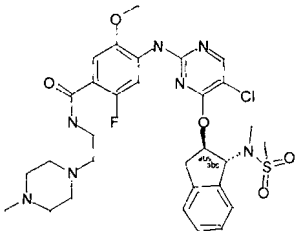
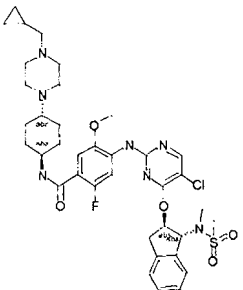
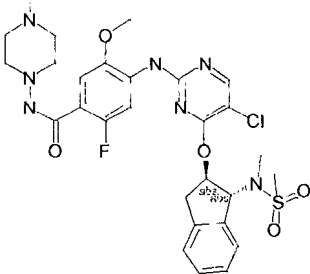
No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
30		621	1.87
31		697	2.08
32		649	1.98
33		532	1.88
34		678	1.92

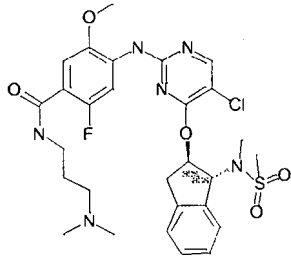
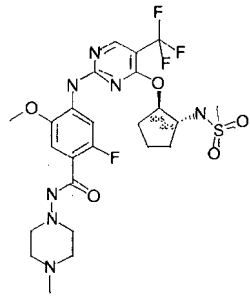
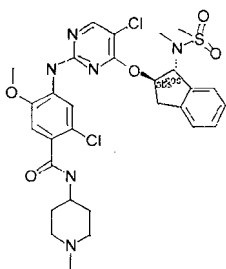
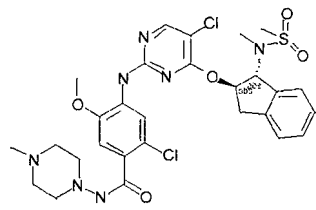
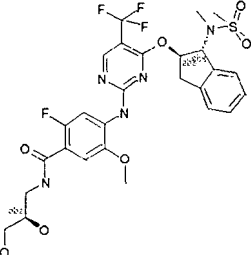
388

No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
35		660	1.87
36		626	1.77
37		580	2.02
38		582	1.50
39		622	2.20

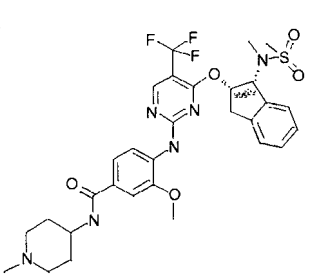
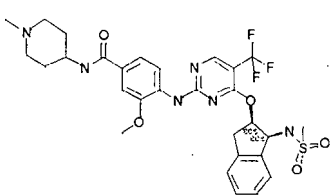
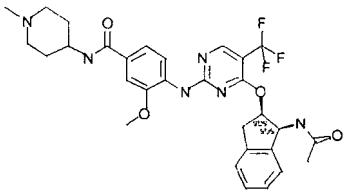
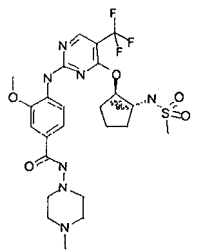
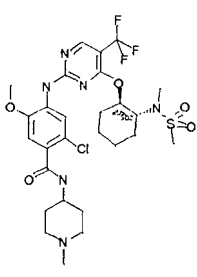
No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
40		623	1.94
41		637	2.02
42		626	1.77
43		566	1.69
44		619	2.05

No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
45		639	2.05
46		631	2.04
47		655	1.92
48		647	1.96
49		626	1.82

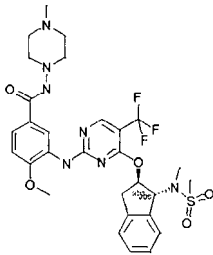
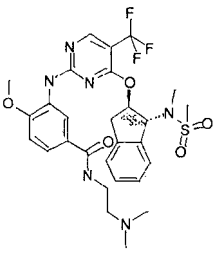
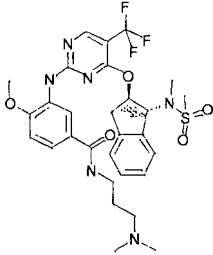
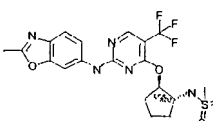
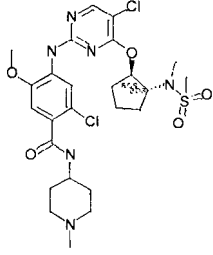
No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
55		634	1.97
56		608	1.80
57		662	1.98
58		756	2.22
59		634	1.88

No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
60		621	2.18
61		606	1.77
62		649	1.97
63		650	1.85
64		644	1.88

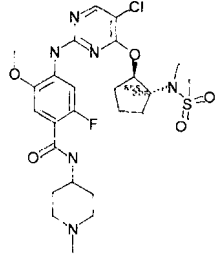
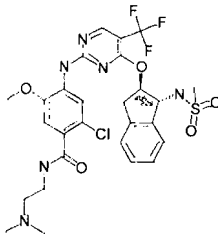
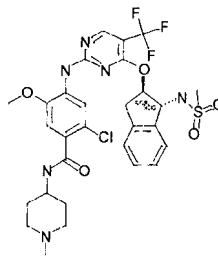
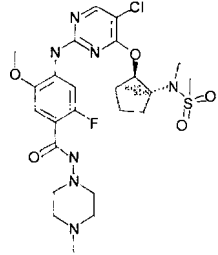
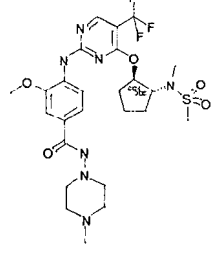
No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
65		644	1.87
66		590	2.31
67	Chiral 	550	2.06
68	Chiral 	599	1.83
69	Chiral 	649	2.00

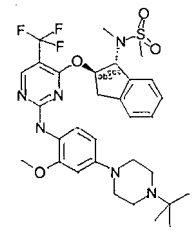
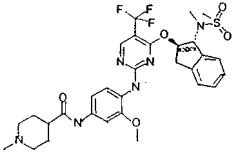
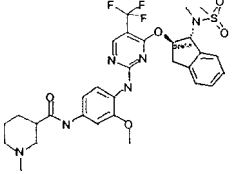
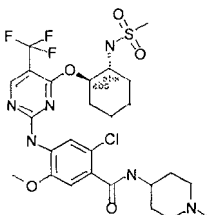
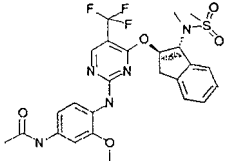
No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
70	Chiral 	649	1.99
71	Chiral 	635	1.85
72	Chiral 	599	1.84
73	Chiral 	588	1.66
74	Chiral 	649	1.93

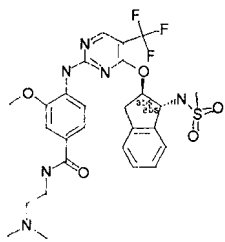
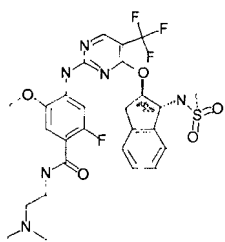
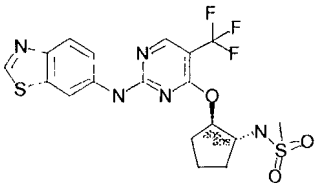
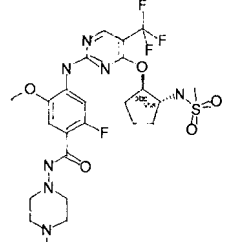
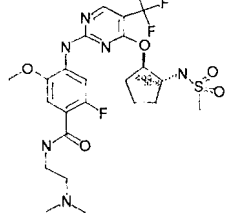
No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
75	Chiral <chem>COc1ccc(NC(=O)c2nc3c(ncn3COC(F)(F)F)C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)c1</chem>	633	1.98
76	Chiral <chem>COc1ccc(NC(=O)c2nc3c(ncn3COC(F)(F)F)C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)c1</chem>	615	1.90
77	Chiral <chem>COc1ccc(NC(=O)c2nc3c(ncn3COC(F)(F)F)C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)c1</chem>	616	1.76
78	Chiral <chem>COc1ccc(NC(=O)c2nc3c(ncn3COC(F)(F)F)C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)c1</chem>	595	1.87
79	Chiral <chem>COc1ccc(NC(=O)c2nc3c(ncn3COC(F)(F)F)C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)c1</chem>	649	1.95

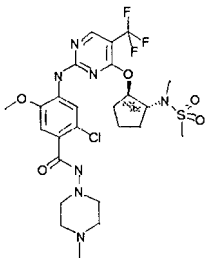
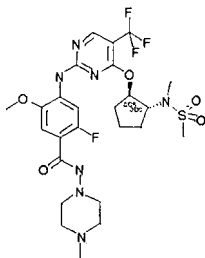
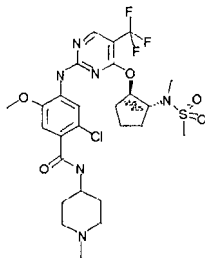
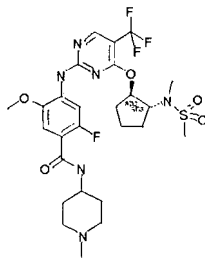
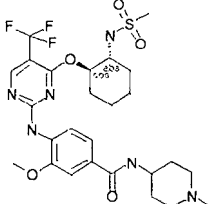
No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
80	Chiral 	650	1.82
81	Chiral 	623	1.96
82	Chiral 	637	2.01
83	Chiral 	472	1.82
84	Chiral 	601	1.84

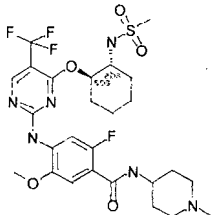
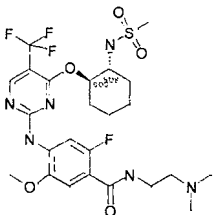
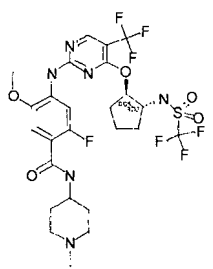
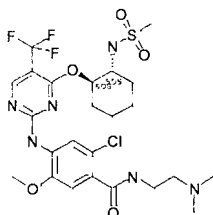
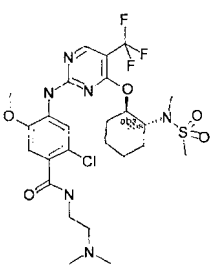
4

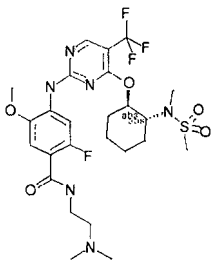
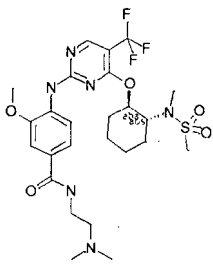
No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
85	Chiral 	585	1.89
86	Chiral 	643	1.98
87	Chiral 	669	2.06
88	Chiral 	586	1.73
89	Chiral 	602	1.72

No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
90	Chiral 	649	2.35
91	Chiral 	649	2.04
92	Chiral 	649	2.12
93	Chiral 	635	1.85
94	Chiral 	566	1.94

No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
95	Chiral 	609	1.90
96	Chiral 	627	2.02
97	Chiral 	474	1.82
98	Chiral 	606	1.73
99	Chiral 	579	2.02

No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
100	Chiral 	636	1.85
101	Chiral 	620	1.81
102	Chiral 	635	1.89
103	Chiral 	619	2.04
104	Chiral 	601	1.82

No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
105	Chiral 	619	1.90
106	Chiral 	593	1.92
107	Chiral 	659	1.48
108	Chiral 	609	1.86
109	Chiral 	623	1.96

No.	Structure	MS (M+H) ⁺	t _{Ret} [min]
110	Chiral 	607	2.00
111	Chiral 	589	1.90

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

PTK2 Enzyme tests

5 Assay 1

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 through the phosphorylation of the substrate in a DELFIA™ assay. The phosphorylated substrate is detected with the europium-labelled phosphotyrosine antibody PT60 (Perkin Elmer, No.: AD00400).

In order to determine concentration-activity curves with PTK2-inhibitors the compounds are serially diluted in 10 % DMSO/H₂O and 10 µL of each dilution are placed in each well of a 96-well microtitre plate (clear plate with a U-shaped base, Greiner No. 650101) (the inhibitors are tested in duplicates) and mixed with 10 µL/well of PTK2 kinase (0.01 µg/well). PTK2 kinase has been correspondingly diluted 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 revolutions per min. The reaction is started by the addition of 10 μ L/well poly (Glu,Tyr) substrate (25 μ g/well poly (Glu, Tyr), 0.05 μ g/well biotinylated poly (Glu,Tyr) dissolved in 250 mM TRIS/HCl pH 7.5, 9 mM DTT)– the final concentration of DMSO is 2 %. Then 20 μ L of 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, 1x phosphatase inhibitor cocktail 1 (Sigma, No.: P2850), 50 μ M ATP (Sigma, No.: A3377; 15 mM stock solution)) are added. After 1 h of kinase reaction (the plates are shaken at 500 rpm), the reaction is stopped by the addition of 12 μ L/well 100 mM EDTA, pH 8.0 and shaken for a further 5 min at RT (500 rpm). 55 μ L 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 μ L/well D-PBS (Invitrogen, No. 14190). 100 μ L of a solution containing DELFIA Eu-N1 Anti-Phosphotyrosine PT60 antibody (Perkin Elmer, No.: AD0040, diluted 1:2000 in DELFIA test buffer (Perkin Elmer, No.: 1244-111)) is then added and the mixture is incubated for 1 h at RT (shaking at 500 rpm). Then the plate is washed three times with 200 μ L/well DELFIA washing buffer (Perkin Elmer, No.: 1244-114), 200 μ L/well strengthening solution (Perkin Elmer, No.: 1244-105) are added and the mixture is incubated for 10 min at RT (shaking at 300 rpm).

The time-delayed europium fluorescence is then measured in a microtitre plate reader (VICTOR³, Perkin Elmer). The positive controls used are wells that contain the solvent controls (2 % DMSO in test buffer) and exhibit uninhibited kinase activity. Wells that contain test buffer instead of enzyme are used as a control of the background kinase activity.

The IC₅₀ values are determined from analyses of the concentration activity by iterative calculation with the aid of a sigmoid curve analysis algorithm (FIFTY, based on GraphPAD Prism Version 3.03) with a variable Hill coefficient.

Assay 2

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 DELFIATM assay. The phosphorylated substrate is detected with the europium-labelled phosphotyrosine antibody PT66 (Perkin Elmer, No.: AD0040).

In order to determine concentration-activity curves with PTK2-inhibitors the compounds are serially diluted first of all in 100 % DMSO and then in 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)) 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. The diluted PTK2 inhibitor and the PTK2 kinase are pre-incubated for 1 h at RT and shaken at 500 revolutions per min. Then 10 µL/well 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) are added. The reaction is started by the addition of 20 µL of 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, 1x phosphatase inhibitor cocktail 1 (Sigma, No.: P2850), 50 µM ATP (Sigma, No.: A3377; 15 mM stock solution)) - the final concentration of DMSO is 0.5 %. 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 five times with 200 µL/well D-PBS (Invitrogen, No. 14190). 100 µL of a solution containing DELFIA Eu-N1 Anti-Phosphotyrosine PT66 antibody (Perkin Elmer, No.: AD0040, diluted 1:9000 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 five 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 (VICTOR³, Perkin Elmer). The positive control consists of wells that contain solvent (0.5 % 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 IC₅₀ values are determined from concentration-activity analyses by iterative calculation using a sigmoid curve analysis algorithm (FIFTY, based on GraphPAD Prism Version 3.03) with a variable Hill coefficient.

- 5 Table 2 that follows lists the IC₅₀ values of the example compounds 1 – 111 as obtained by determining from Assay 1 or Assay 2 (*). The inhibitory effect of compounds according to the invention is sufficiently demonstrated thereby.

Table 2

No.	PTK2 1 h IC ₅₀ [nM]	No.	PTK2 1 h IC ₅₀ [nM]	No.	PTK2 1 h IC ₅₀ [nM]
1	6	23	3	45	5
2	5	24	1	46	34
3	3	25	2	47	3
4	5	26	1	48	22
5	4	27	1	49	5
6	17	28	2	50	4
7	8	29	3	51	13
8	4	30	1	52	6
9	19	31	3	53	4
10	7	32	400	54	92
11	7	33	7	55	6
12	4	34	2	56	9
13	4	35	2	57	2
14	3	36	3	58	6
15	11	37	28	59	6
16	4	38	1	60	3
17	13	39	6	61	4
18	4	40	3	62	3
19	4	41	2	63	3
20	3	42	4	64	6
21	12	43	22	65	10
22	8	44	6	66	16

No.	PTK2 1 h IC ₅₀ [nM]
67	16
68	2
69	42
70	238
71	17
72	174
73	2
74	0.42
75	0.31
76	0.29
77	0.3
78	0.37
79	0.4*
80	0.41
81	0.31

No.	PTK2 1 h IC ₅₀ [nM]
82	0.38
83	1
84	0.32
85	0.37
86	0.45
87	0.28
88	0.37
89	0.33
90	0.85*
91	4
92	3
93	0.42
94	5
95	0.56
96	0.54

No.	PTK2 1 h IC ₅₀ [nM]
97	2
98	4
99	0.37
100	0.26
101	0.3
102	0.61
103	0.28
104	0.32
105	0.39
106	1
107	103
108	0.44
109	0.35
110	0.35
111	0.36

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 cm²) 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 % CO₂ and are passaged twice a week. The test is 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 H₂O 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 μ L 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 μ L 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 μ L from serial dilutions) are added for quadruple measurements. The concentration of the test compounds usually covers a test range of between 10 μ M 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 % CO₂ 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 μ L/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 μ L of Alamar Blue reduced by autoclaving and 180 μ L 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 EC₅₀ values are determined from concentrations-activity analyses by iterative calculation using a sigmoid 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 cm²) 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 % CO₂ and passaged twice a week. For the test, 2 x 10⁴ cells pro well/90 μ L medium are plated out in 96-well microtitre plates (Costar, No.: 3598) and incubated overnight in the incubator at 37 °C and 5 % CO₂. The test compounds (10 μ L from serial dilution) are added the next day. The concentration of the test compounds usually covers a range of 50 μ M 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 % CO₂ 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
5 five times with 200 µL of 0.1% Triton X-100 in D-PBS) for 5 min each time 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
10 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 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
15 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
20 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 (H₂O₂) (KPL, No.: 50-65-02). The development of the stain takes place for 10 to 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
25 measuring device (VICTOR³ PerkinElmer). The inhibition of the anti-phospho PTK2 [pY397] immune staining is used to determine EC₅₀ values. The staining with anti-PTK2 [total]-antibodies is for control purposes and should remain constant under the influence of inhibitor.

The EC₅₀ values are determined from concentration-activity analyses by iterative
30 calculation with the aid of a sigmoid curve analysis algorithm (FIFTY, based on GraphPAD Prism Version 3.03) with a variable Hill coefficient.

Example compounds 1 - 100 have an EC₅₀ value (PC-3) of less than 10 µM, generally less than 1 µM.

The substances of the present invention are PTK2 kinase inhibitors. In view of their biological properties the new compounds of general formula **(1a)** or **(1b)**, 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, meningioma 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 tumors (vaginal carcinoma or cervical 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 vulvar carcinoma.

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.

5

The compounds of general formula **(1a)** and **(1b)** 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.

- 10 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,
- 15 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
- 20 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
- 25 (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,
- 30 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.

Other possible combination partners are 2-chlorodesoxyadenosine, 2-fluorodesoxycytidine, 2-methoxyoestradiol, 2C4, 3-alethin, 131-I-TM-601, 3CPA, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin, 16-azaepothilon B, A 105972, A 204197, aldesleukin, alitretinoin, 5 altretamin, alvocidib, amonafid, anthracycline, AG-2037, AP-5280, apaziquon, apomin, aranose, arglabin, arzoxifen, atamestan, atrasentan, auristatin PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244, ARRY-704/AZD-8330, AS-703026, azacytidin, azaepothilon B, azonafid, BAY-43-9006, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, 10 biricodar dicitrate, BCX-1777, bleocin, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992, BIBF 1120, bleomycinic acid, bleomycin A, bleomycin B, bryostatin-1, bortezomib, brostallicin, busulphan, CA-4 prodrug, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosamid, capecitabin, carboxyphthalatoplatin, CCI-779, CEP-701, CEP-751, CBT-1cefixim, ceflatonin, 15 ceftriaxon, celecoxib, celmoleukin, cemadotin, CH4987655/RO-4987655, chlorotrianisen, cilengitid, ciclosporin, CDA-II, CDC-394, CKD-602, clofarabin, colchicin, combretastatin A4, CHS-828, CLL-Thera, CMT-3cryptophycin 52, CTP-37, CP-461, CV-247, cyanomorpholinodoxorubicin, cytarabin, D 24851, decitabin, deoxorubicin, deoxyrubicin, deoxycoformycin, depsipeptid, desoxyepothilon B, dexamethasone, dexrazoxanet, 20 diethylstilbestrol, diflomotecan, didox, DMDC, dolastatin 10, doranidazole, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotid, efaproxiral, eflornithin, EKB-569, EKB-509, elsamitucin, epothilon B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-OCH3, ethynylcytidin, ethynyloestradiol, exatecan, exatecan mesylate, exemestan, exisulind, fenretinid, floxuridin, folic acid, FOLFOX, FOLFIRI, formestan, galarubicin, gallium maltolate, gefinitib, gemtuzumab, 25 gimatecan, glufosamid, GCS-100, G17DT immunogen, GMK, GPX-100, GSK-5126766, GSK-1120212, GW2016, granisetron, hexamethylmelaminr, histamine, homoharringtonin, hyaluronic acid, hydroxyurea, hydroxyprogesterone caproate, ibandronat, ibritumomab, idatrexat, idenestrol, IDN-5109, IMC-1C11, immunol, indisulam, interferon alpha-2a, interferon alfa-2b, interleukin-2, ionafarnib, iproplatin, irofulven, isohomohalichondrin-B, 30 isoflavone, isotretinoin, ixabepilon, JRX-2, JSF-154, J-107088, conjugated oestrogens, Kahalid F, ketoconazole, KW-2170, lobaplatin, leflunomid, lenograstim, leuprolid, leuporelin, lexidronam, LGD-1550, linezolid, lutetium-texaphyrin, lometrexol, losoxantron, LU 223651, lurtotecan, mafosamid, marimastat, mechloethamin, methyltestosterone,

methylprednisolone, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MGv, midostaurin, minodronic
 acid, mitomycin, mivobulin, MK-2206, MLN518, motexafin-gadolinium, MS-209, MS-275,
 MX6, neridronat, neovastat, nimesulid, nitroglycerine, nolatrexed, norelin, N-
 acetylcysteine, 06-benzylguanine, omeprazole, oncophage, ormiplatin, ortataxel,
 5 oxantrazole, oestrogen, patupilon, pegfilgrastim, PCK-3145, PEG-filgrastim, PBI-1402,
 PEG-paclitaxel, PEP-005, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix,
 perifosin, perillyl alcohol, P-G-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426, PT-100, picoplatin,
 pivaloyloxymethylbutyrate, pixantron, phenoxodiol O, PK1166, plevitrexed, plicamycin,
 polyprenic acid, porfiromycin, prednisone, prednisolone, quinamed, quinupristin, RAF-265,
 10 ramosetron, ranpirnase, RDEA-119/BAY 869766, rebeccamycin analogues, revimid, RG-
 7167, rhizoxin, rhu-mab, risedronat, rituximab, rofecoxib, Ro-31-7453, RO-5126766, RPR
 109881A, rubidazon, rubitecan, R-flurbiprofen, S-9788, sabarubicin, SAHA, sargramostim,
 satraplatin, SB 408075, SU5416, SU6668, SDX-101, semustin, seocalcitol, SM-11355,
 SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SRL-172, sorafenib, spiroplatin, squalamin,
 15 suberanilohydroxamic acid, sutent, T 900607, T 138067, TAS-103, tacedinalin, talaporfin,
 tariquitar, taxotere, taxoprexin, tazaroten, tegafur, temozolamid, tesmilifen, testosterone,
 testosterone propionate, tetraplatin, tetrodotoxin, tezacitabin, thalidomide, theralux,
 therarubicin, thymectacin, tiazofurin, tipifarnib, tirapazamin, tocladesin, tomudex,
 toremofin, trabectedin, transMID-107, transretinoic acid, traszutumab, tretinoin,
 20 triacetyluridine, triapin, trimetrexate, TLK-286TXD 258, urocidin, valrubicin, vatalanib,
 vincristin, vinflunin, virulizin, WX-UK1, vectibix, xeloda, XELOX, XL-281, XL-518/R-7420,
 YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZDI839,
 zoledronate and zosuquidar.

- 25 Suitable preparations include for example tablets, capsules, suppositories, solutions, -
 particularly solutions for injection (s.c., i.v., i.m.) and infusion - syrups, 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.
 30 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.

5

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.

10

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.

15

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.

20

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.

30

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).

- 10 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
- 15 magnesium stearate, sodium lauryl sulphate and talc may be used at the same time for the tableting 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.
- 20 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.

25

- 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
- 30 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

5

A)	<u>Tablets</u>	<u>per tablet</u>
	active substance according to formula (1a)(1b)	100 mg
	lactose	140 mg
10	corn starch	240 mg
	polyvinylpyrrolidone	15 mg
	magnesium stearate	5 mg
		500 mg

15

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

20 compressed to produce tablets of suitable shape and size.

20

B)	<u>Tablets</u>	<u>per tablet</u>
	active substance according to formula (1a)(1b)	80 mg
25	lactose	55 mg
	corn starch	190 mg
	microcrystalline cellulose	35 mg
	polyvinylpyrrolidone	15 mg
	sodium-carboxymethyl starch	23 mg
30	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
5 and the mixture is compressed to form tablets of a suitable size.

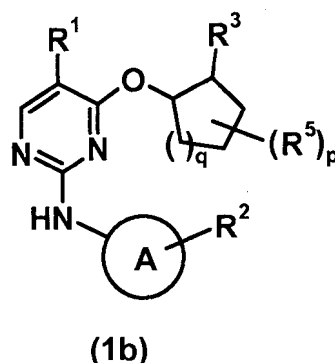
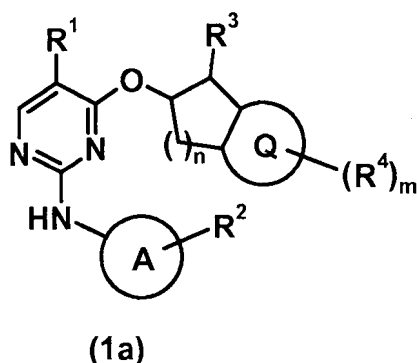
C) Ampoule solution

	active substance according to formula (1a)(1b)	50 mg
10	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
15 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 (1a) and (1b)



wherein

- 5 **A** denotes a group, optionally substituted by one or more, identical or different **R²**, selected from among C₃₋₁₀cycloalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, C₆₋₁₅aryl and 5-12 membered heteroaryl;
- Q** denotes a group, optionally substituted by one or more, identical or different **R⁴**, selected from among phenyl and 5-6 membered heteroaryl;
- 10 **R¹** denotes a group selected from among halogen, -OR^c, -OCF₃, -SR^c, -NR^cR^c, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃haloalkyl and C₁₋₃haloalkyloxy;
- R²**, **R⁴** and **R⁵** 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**;
- R³** denotes a group selected from among -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)₂OR^c,
 15 -OS(O)NR^cR^c, -OS(O)₂NR^cR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)OR^c, -OC(O)SR^c, -OC(O)NR^cR^c,
 -SC(O)R^c, -SC(O)OR^c, -SC(O)NR^cR^c, -N(R^g)C(O)R^c, -N[C(O)R^c]₂, -N(OR^g)C(O)R^c,
 -N[C(O)R^c]NR^cR^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)C(O)]₂R^c, -N(R^g)[C(O)]₂R^c, -N{[C(O)]₂R^c}₂,
 20 -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 and
 -[N(R^g)C(O)]₂OR^c;
- each **R^a** is independently selected from among C₁₋₆alkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₄₋₁₆cycloalkylalkyl, C₆₋₁₀aryl, C₇₋₁₆arylalkyl, 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 each is independently selected from among =O, -OR^c, C₁₋₃haloalkyloxy, -OCF₃, =S, -SR^c, =NR^c, =NOR^c, =NNR^cR^c, =NN(R^g)C(O)NR^cR^c, -NR^cR^c,
 5 -ONR^cR^c, -N(OR^c)R^c, -N(R^g)NR^cR^c, halogen, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂,
 =N₂, -N₃, -S(O)R^c, -S(O)OR^c, -S(O)₂R^c, -S(O)₂OR^c, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^c,
 -OS(O)₂R^c, -OS(O)₂OR^c, -OS(O)NR^cR^c, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)SR^c,
 -C(O)NR^cR^c, -C(O)N(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,
 10 -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,
 15 -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 denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more, identical or different R^d and/or R^e selected from among C₁₋₆alkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl,
 20 C₄₋₁₁cycloalkylalkyl, C₆₋₁₀aryl, C₇₋₁₆arylalkyl, 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 each is independently selected from among =O, -OR^e, C₁₋₃haloalkyloxy, -OCF₃, =S, -SR^e, =NR^e, =NOR^e, =NNR^eR^e, =NN(R^g)C(O)NR^eR^e, -NR^eR^e,
 25 -ONR^eR^e, -N(R^g)NR^eR^e, halogen, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃,
 -S(O)R^e, -S(O)OR^e, -S(O)₂R^e, -S(O)₂OR^e, -S(O)NR^eR^e, -S(O)₂NR^eR^e, -OS(O)R^e,
 -OS(O)₂R^e, -OS(O)₂OR^e, -OS(O)NR^eR^e, -OS(O)₂NR^eR^e, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)SR^e,
 -C(O)NR^eR^e, -C(O)N(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,
 30 -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,

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

each R^e independently 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 each is independently selected from among halogen and $-CF_3$;

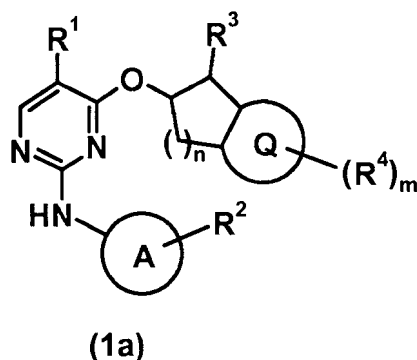
each R^g independently denotes hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{4-11} cycloalkylalkyl, C_{6-10} aryl, C_{7-16} arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkyl, 5-12 membered heteroaryl or 6-18 membered heteroarylalkyl;

m and p independently of one another denote 0, 1, 2 or 3 and

n and q denote 0, 1, 2 or 3;

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

2. Compounds of general formula (1a) according to claim 1



wherein

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , **A**, **Q**, **n** and **m** are defined as in claim 1.

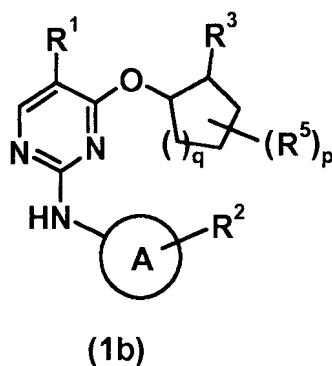
3. Compounds according to claim 2, wherein

n is 1.

5 4. Compounds according to one of claims 1 to 3, wherein

m is equal to 0.

5. Compounds of general formula **(1b)** according to claim 1



wherein

10 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , **A**, **p** and **q** are defined as in claim 1.

6. Compounds according to claim 5, wherein

q is equal to 1 or 2.

7. Compounds according to one of claims 5 or 6, wherein

p is equal to 0.

15 8. Compounds according to one of claims 1 to 7, wherein

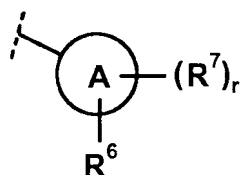
R^3 is selected from among $-N(R^9)C(O)R^c$, $-N(OR^9)C(O)R^c$, $-N(R^9)S(O)_2R^c$, $-N(R^9)C(O)OR^c$ and $-N(R^9)C(O)NR^cR^c$ and

R^c and R^g are defined as in claim 1.

9. Compounds according to one of claims 1 to 8, wherein
the group



5 denotes



R^6 and R^7 are defined as R^2 in claim 1,

r is equal to 1 or 2 and

A is defined as in claim 1.

10 10. Compounds according to claim 9, wherein

A is a group selected from among phenyl and 5-10 membered heteroaryl and

R^6 , R^7 and r are defined as in claim 9.

11. Compounds according to claim 10, wherein

A is a phenyl;

15 r has the value 1 or 2;

each R^7 is independently selected from among halogen, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxy and

R^6 is defined as in claim 9.

12. Compounds according to one of claims 9 to 11, wherein

R^6 is selected from among hydrogen, R^{a2} , R^{b2} and R^{a2} substituted by one or more,

20 identical or different R^{b2} and/or R^{c2} ;

each R^{a2} is independently selected from among C_{1-6} alkyl and 3-7 membered heterocycloalkyl;

each R^{b2} is a suitable substituent and is independently selected from among $O=$, $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-C(O)N(R^{g2})OR^{c2}$, $-N(R^{g2})C(O)R^{c2}$,
 5 $-N(R^{g2})C(O)OR^{c2}$ and $-N(R^{g2})C(O)NR^{c2}R^{c2}$,

each R^{c2} independently denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more, identical or different R^{d2} and/or R^{e2} , selected from among C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl and 3-7 membered heterocycloalkyl;

each R^{d2} is a suitable substituent and is independently selected from among $-OR^{e2}$,
 10 $-NR^{e2}R^{e2}$, $-C(O)N(R^{g2})OR^{e2}$ and $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$;

each R^{e2} independently denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more, identical or different R^{f2} and/or R^{g2} , selected from among C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, 5-6 membered heteroaryl and 3-7 membered heterocycloalkyl;

each R^{f2} independently denotes $-OR^{g2}$ and

15 each R^{g2} is independently selected from among hydrogen, C_{1-6} alkyl and C_{4-9} cycloalkylalkyl.

13. Compounds according to claim 1 selected from among

23 4-[4-((1*R*,2*R*)-1-methanesulphonylamino-indan-2-yloxy)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-3-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide

24 2-fluoro-4-[4-((1*R*,2*R*)-1-methanesulphonylamino-indan-2-yloxy)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide

25 2-fluoro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-1-(methanesulphonyl-methyl-amino)-indan-2-yloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide

27 4-{4-[(1*R*,2*R*)-1-(methanesulphonyl-methyl-amino)-indan-2-yloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-3-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide

28 2-fluoro-4-[4-((1*R*,2*R*)-2-methanesulphonylamino-cyclopentyloxy)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide

29 4-{4-[(1*R*,2*R*)-1-(methanesulphonyl-methyl-amino)-indan-2-yloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-3-methoxy-*N*-((3*S*,4*S*)-3-methoxy-1-methyl-piperidin-4-yl)-

- benzamide
- 31 2-fluoro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-1-(methanesulphonyl-methyl-amino)-indan-2-yloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-5-methoxy-*N*-((3*S*,4*S*)-3-methoxy-1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 74 2-chloro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclohexyloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 75 2-fluoro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclohexyloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 77 4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclohexyloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-3-methoxy-*N*-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzamide
- 79 3-{4-[(1*R*,2*R*)-1-(methanesulphonyl-methyl-amino)-indan-2-yloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-4-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 84 2-chloro-4-{5-chloro-4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclopentyloxy]-pyrimidin-2-ylamino}-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 85 4-{5-chloro-4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclopentyloxy]-pyrimidin-2-ylamino}-2-fluoro-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 88 4-{5-chloro-4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclopentyloxy]-pyrimidin-2-ylamino}-2-fluoro-5-methoxy-*N*-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzamide
- 90 *N*-[(1*R*,2*R*)-2-{2-[4-(4-tert-butyl-piperazin-1-yl)-2-methoxy-phenylamino]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yloxy}-indan-1-yl)-*N*-methyl-methanesulphonamid
- 100 2-chloro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclopentyloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-5-methoxy-*N*-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzamide
- 101 2-fluoro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclopentyloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-5-methoxy-*N*-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzamide
- 102 2-chloro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclopentyloxy]-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 103 2-fluoro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(methanesulphonyl-methyl-amino)-cyclopentyloxy]-5-

trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino}-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide

104 2-fluoro-4-[4-((1*R*,2*R*)-2-methanesulphonylamino-cyclohexyloxy)-5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylamino]-5-methoxy-*N*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide

14. Compounds according to one of claims 1 to 13 – or the pharmaceutically acceptable salts thereof – as medicaments.

15. Compounds according to one of claims 1 to 13 – or the pharmaceutically acceptable salts thereof – for use in the treatment and/or prevention of cancer, infections,
5 inflammations and autoimmune diseases.

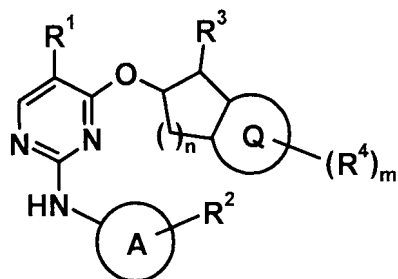
16. Pharmaceutical preparation containing as active substance one or more compounds according to one of claims 1 to 13 – or the pharmaceutically acceptable salts thereof– optionally in combination with conventional excipients and/or carriers.

17. Pharmaceutical preparation comprising a compound according to one of claims 1
10 to 13 – or one of the pharmaceutically acceptable salts thereof– and at least one other cytostatic or cytotoxic active substance different from **(1a)** and **(1b)**.

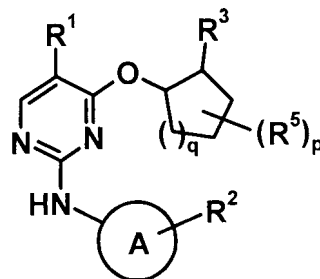
Nuevos compuestos

La presente invención se refiere a nuevas pirimidinas de las fórmulas generales (1a) y (1b)

5



(1a)



(1b)

en donde los radicales R^1 hasta R^5 , A , Q , m , n , p y q tienen los significados mencionados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, a sus isómeros, a
10 procedimientos para la preparación de estas pirimidinas, y a su uso como medicamentos.

Antecedentes de la invención

Las células tumorales, que adquieren las propiedades para la invasión y la
15 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 cinasa de adhesión focal (FAK/PTK2) representa una de las moléculas señal esenciales que, por un lado, controla las interacciones célula-matriz a través de las
20 llamadas "adhesiones focales" y, por otro, media la resistencia a anoikis. Una intromisión en estos mecanismos por medio de la inhibición de PTK2 puede llevar a la muerte celular apoptótica de las células tumorales, así como limitar el crecimiento invasivo y metastatizante de tumores. Además, la cinasa de adhesión focal posee un importante significado para el crecimiento, la migración y la supervivencia de células
25 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 cinasas. Así, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional WO 2008/038011 se describen pirimidinas como inhibidores de cinasa Aurora, teniendo estas pirimidinas un grupo

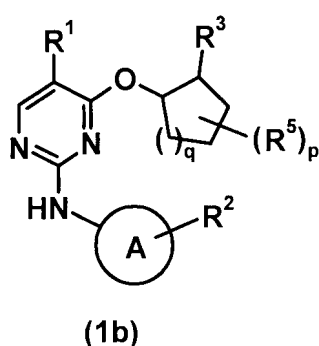
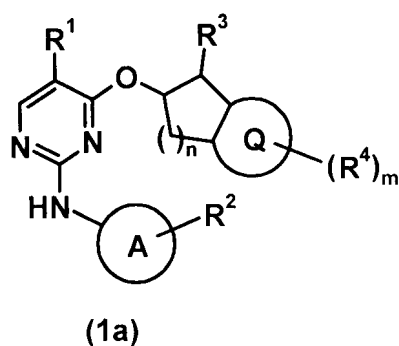
oximetilpiperidinilo como sustituyente en la posición 4 y flúor como sustituyente en la posición 5.

Es objeto de la presente invención presentar nuevas pirimidinas como sustancias activas que se puedan emplear para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala. Otro objeto de la presente invención consiste en presentar pirimidinas que posean *in vitro* y/o *in vivo* una acción inhibidora sobre la enzima PTK2 y manifiesten propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas apropiadas para que se las pueda utilizar como medicamentos. Entre estas propiedades se cuenta, por ejemplo, una acción inhibidora selectiva sobre PTK2 con respecto a otras cinasas señal y del ciclo celular conocidas.

Descripción detallada de la invención

Se ha hallado ahora sorprendentemente que los compuestos de las fórmulas generales (1a) y (1b), en donde los radicales R^1 hasta R^5 , A, Q, m, n, p y q tienen los significados que se indican más adelante, actúan como inhibidores específicos de tirosina-cinasas. De esta manera, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades que están relacionadas con la actividad de tirosina-cinasas específicas y que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala.

La presente invención se refiere a compuestos de las fórmulas generales (1a) y (1b)



, en donde

- A significa un radical, eventualmente sustituido con uno o varios R^2 iguales o diferentes, seleccionado del grupo consistente en cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-15} y heteroarilo de 5-12 miembros;
- Q significa un radical, eventualmente sustituido con uno o varios R^4 , iguales o diferentes, seleccionado del grupo consistente en fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

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

R^2 , R^4 y R^5 significan en cada caso, de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo consistente en R^a , R^b y R^c sustituido con uno o varios R^c y/o R^b , iguales o diferentes;

R^3 significa un radical seleccionado del grupo consistente en $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$ y $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$;

cada R^a está seleccionado, de manera independiente entre sí, 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 R^b es un radical adecuado y en cada caso, de manera independiente entre sí, está seleccionado del grupo consistente en $=O$, $-OR^c$, haloalquilo C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$;

cada R^c es, de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^d y/o R^e , iguales o diferentes, 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,
 5 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, de manera independiente entre sí, está seleccionado del grupo consistente en =O, $-OR^e$, haloalquilo C_{1-3} , $-OCF_3$, =S, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$,
 10 halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$,
 15 $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^g)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)R^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)R^e$, $-N(R^g)S(O)R^e$, $-N(R^g)S(O)OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$,
 20 $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$;

cada R^e es, de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^f y/o R^g , iguales o diferentes, seleccionado del grupo
 25 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, de manera independiente entre sí,
 30 está seleccionado del grupo consistente en halógeno y $-CF_3$;

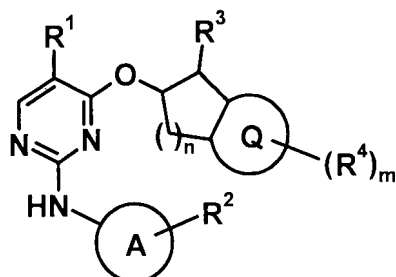
cada R^g es, de manera independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilalquilo C_{4-11} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros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

35 m y p , de manera independiente entre sí, significan igual a 0, 1, 2 ó 3, y

n y q significan igual a 0, 1, 2 ó 3;

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales, en especial sus sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables.

- 5 En una forma de realización preferida la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (1a),



(1a)

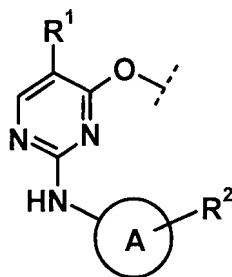
, en donde

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, Q, n y m se definen como antes.

- 10 En otra forma de realización preferida (A1) la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (1a), en donde n es igual a 1.

En otra forma de realización preferida (A2) la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (1a), en donde

- 15 el radical R^3 y el radical



con respecto al sistema de anillos al que se unen, adoptan una configuración *trans*.

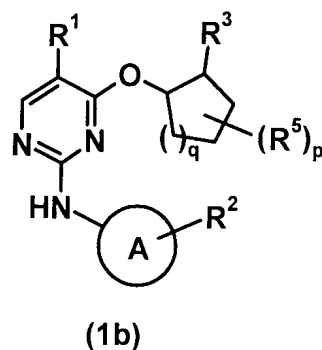
En otra forma de realización preferida (B1) la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (1a), en donde

- 20 Q es fenilo y

R^4 y m se definen como antes.

En otra forma de realización preferida (B2) la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (1a), en donde m es igual a 0.

En otra forma de realización preferida la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (1b)

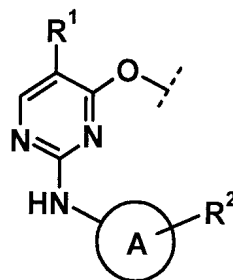


, en donde

5 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , A, p y q se definen como antes.

En otra forma de realización preferida (A3) la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (1b), en donde q es igual a 1 ó 2;

En otra forma de realización preferida (A4) la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (1b), en donde el radical R^3 y el radical



con respecto al sistema de anillos al que se unen, adoptan una configuración *trans*.

15 En otra forma de realización preferida (B3) la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (1b), en donde p es igual a 0.

En otra forma de realización preferida (C1) la presente invención se refiere a compuestos de las fórmulas generales (1a) y (1b), en donde

20 R^1 es un radical seleccionado del grupo consistente en halógeno, $-CF_3$, $-CN$, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3} .

En otra forma de realización preferida (C2) la presente invención se refiere a compuestos de las fórmulas generales (1a) y (1b), en donde

R^1 es un radical seleccionado del grupo consistente en halógeno y $-CF_3$.

En otra forma de realización preferida **(C3)** la presente invención se refiere a compuestos de las fórmulas generales **(1a)** y **(1b)**, en donde

R^1 representa $-CF_3$.

En otra forma de realización preferida **(C4)** la presente invención se refiere a compuestos de las fórmulas generales **(1a)** y **(1b)**, en donde

R^1 representa cloro.

En otra forma de realización preferida **(D1)** la presente invención se refiere a compuestos de las fórmulas generales **(1a)** y **(1b)**, en donde

R^3 es un radical seleccionado del grupo consistente en $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, y $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$ y

R^c y R^g se definen como antes.

En otra forma de realización preferida **(D2)** la presente invención se refiere a compuestos de las fórmulas generales **(1a)** y **(1b)**, en donde

R^3 está seleccionado del grupo consistente en $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$ y $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$ y

R^c y R^g se definen como antes.

En otra forma de realización preferida **(D3)** la presente invención se refiere a compuestos de las fórmulas generales **(1a)** y **(1b)**, en donde

R^3 está seleccionado del grupo consistente en $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$ y $-N(R^g)C(O)OR^c$ y

R^c y R^g se definen como antes.

En otra forma de realización preferida **(D4)** la presente invención se refiere a compuestos de las fórmulas generales **(1a)** y **(1b)**, en donde

R^3 está seleccionado del grupo consistente en $-N(R^g)C(O)R^{c1}$ y $-N(R^g)S(O)_2R^{c1}$;

R^{c1} corresponde al radical R^c y

R^c y R^g se definen como antes.

En otra forma de realización preferida **(D5)** la presente invención se refiere a compuestos de las fórmulas generales **(1a)** y **(1b)**, en donde

R^3 está seleccionado del grupo consistente en $-NHC(O)R^{c1}$, $-N(\text{alquil } C_{1-4})C(O)R^{c1}$, $-NHS(O)_2R^{c1}$ y $-N(\text{alquil } C_{1-4})S(O)_2R^{c1}$;

R^{c1} corresponde al radical R^c y

67

R^c se define como antes.

En otra forma de realización preferida **(D6)** la presente invención se refiere a compuestos de las fórmulas generales **(1a)** y **(1b)**, en donde

R^3 está seleccionado del grupo consistente en $-NHC(O)R^{c1}$, $-N(Me)C(O)R^{c1}$,
 5 $-N(Et)C(O)R^{c1}$, $-N(iPr)C(O)R^{c1}$, $-N(nPr)C(O)R^{c1}$, $-NHS(O)_2R^{c1}$, $-N(Me)S(O)_2R^{c1}$,
 $-N(Et)S(O)_2R^{c1}$, $-N(iPr)S(O)_2R^{c1}$ y $-N(nPr)S(O)_2R^{c1}$;

R^{c1} corresponde al radical R^c y

R^c se define como antes.

En otras formas de realización preferidas **(D7)(D8)(D9)** la presente invención
 10 se refiere a compuestos de las formas de realización preferidas **(D4)** y/o **(D5)** y/o **(D6)**,
 en donde

R^{c1} está seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} ,
 cicloalquilo C_{3-5} , alcóximetilo C_{1-4} , (alquil C_{1-4}) $NH-CH_2-$ y (alquil C_{1-4}) $_2N-CH_2-$.

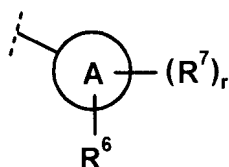
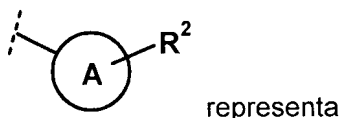
En otras formas de realización preferidas **(D10)(D11)(D12)** la presente
 15 invención se refiere a compuestos de las formas de realización preferidas **(D4)** y/o
(D5) y/o **(D6)**, en donde

R^{c1} está seleccionado del grupo consistente en metilo y etilo.

En otra forma de realización preferida **(D13)** la presente invención se refiere a
 compuestos de las fórmulas generales **(1a)** y **(1b)**, en donde

20 R^3 representa $-N(Me)S(O)_2Me$.

En otra forma de realización preferida **(E1)** la presente invención se refiere a
 compuestos de las fórmulas generales **(1a)** y **(1b)**, en donde
 el radical



25

R^6 y R^7 se definen como R^2 antes,

r es igual a 1 ó 2, y

A se define como antes.

En otra forma de realización preferida **(E2)** la presente invención se refiere a
 30 compuestos de las fórmulas generales **(1a)** y **(1b)**, en donde

A es un radical seleccionado del grupo consistente en fenilo y heteroarilo de 5-10 miembros y

R⁶, **R⁷** y **r** se definen como antes.

En otra forma de realización preferida (**E3**) la presente invención se refiere a compuestos de las fórmulas generales (**1a**) y (**1b**), en donde

A es fenilo y

R⁶, **R⁷** y **r** se definen como antes.

En otra forma de realización preferida (**E4**) la presente invención se refiere a compuestos de las fórmulas generales (**1a**) y (**1b**), en donde

A es fenilo;

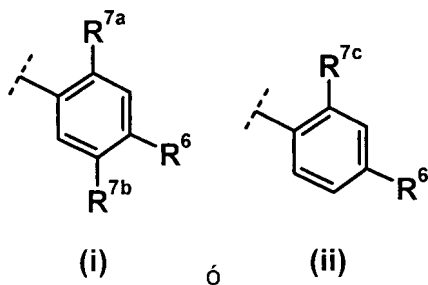
r tiene el valor 1 ó 2;

cada **R⁷** está seleccionado en cada caso, de manera independiente entre sí, del grupo consistente en halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ y

R⁶ se define como antes.

En otra forma de realización preferida (**E5**) la presente invención se refiere a compuestos de las fórmulas generales (**1a**) y (**1b**), en donde

A junto con **R⁶** y los **r** sustituyentes **R⁷** tiene la estructura parcial



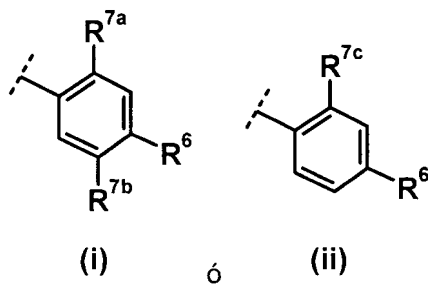
R^{7a} y **R^{7c}** en cada caso, de manera independiente entre sí, representan alcoxi C₁₋₆;

R^{7b} está seleccionado del grupo consistente en halógeno y alquilo C₁₋₆ y

R⁶ se define como antes.

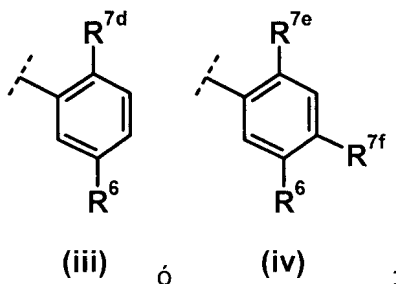
En otra forma de realización preferida (**E6**) la presente invención se refiere a compuestos de las fórmulas generales (**1a**) y (**1b**), en donde

A junto con **R⁶** y los **r** sustituyentes **R⁷** tiene la estructura parcial



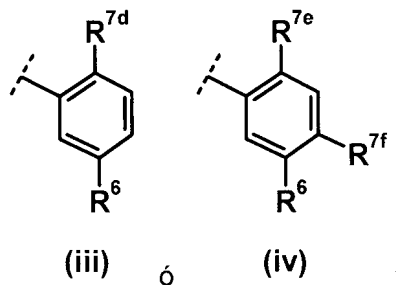
R^{7a} y R^{7c} en cada caso, de manera independiente entre sí, representan metoxi;
 R^{7b} está seleccionado del grupo consistente en flúor, cloro, metilo y etilo y
 R^6 se define como antes.

En otra forma de realización preferida (**E7**) la presente invención se refiere a
 5 compuestos de las fórmulas generales (**1a**) y (**1b**), en donde
 A junto con R^6 y los r sustituyentes R^7 tiene la estructura parcial



R^{7d} y R^{7e} en cada caso, de manera independiente entre sí, representan alcoxi C_{1-6} ;
 10 R^{7f} está seleccionado del grupo consistente en halógeno y alquilo C_{1-6} y
 R^6 se define como antes.

En otra forma de realización preferida (**E8**) la presente invención se refiere a
 compuestos de las fórmulas generales (**1a**) y (**1b**), en donde
 A junto con R^6 y los r sustituyentes R^7 tiene la estructura parcial



15

R^{7d} y R^{7e} en cada caso, de manera independiente entre sí, representan metoxi;
 R^{7f} está seleccionado del grupo consistente en flúor y metilo y
 R^6 se define como antes.

20 En otras formas de realización preferidas (**E9**) la presente invención se refiere
 a compuestos de las formas de realización preferidas (**E1**) a (**E8**), en donde
 R^6 está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, R^{a2} , R^{b2} y R^{a2} sustituido con
 uno o varios R^{b2} y/o R^{c2} iguales o diferentes;
 cada R^{a2} está seleccionado en cada caso, de manera independiente entre sí, del grupo
 25 consistente en alquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo de 3-7 miembros;

cada R^{b2} es un sustituyente apropiado y está seleccionado en cada caso, de manera independiente entre sí, del grupo consistente en $O=$, $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-C(O)N(R^{g2})OR^{c2}$, $-N(R^{g2})C(O)R^{c2}$, $-N(R^{g2})C(O)OR^{c2}$ y $-N(R^{g2})C(O)NR^{c2}R^{c2}$,

- 5 cada R^{c2} es en cada caso, de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^{d2} y/o R^{e2} iguales o diferentes, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y heterocicloalquilo de 3-7 miembros;

cada R^{d2} es un sustituyente apropiado y está seleccionado en cada caso, de manera independiente entre sí, del grupo consistente en $-OR^{e2}$, $-NR^{e2}R^{e2}$, $-C(O)N(R^{g2})OR^{e2}$ y $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$,

10 cada R^{e2} es en cada caso, de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^{f2} y/o R^{g2} , iguales o diferentes, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 3-7 miembros;

cada R^{f2} representa en cada caso, de manera independiente entre sí, $-OR^{g2}$ y

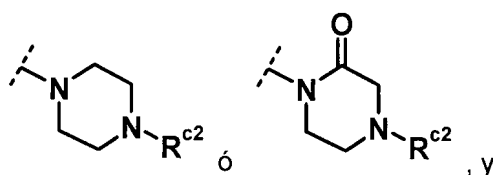
cada R^{g2} está en cada caso, de manera independiente entre sí, seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_{1-6} y cicloalquilalquilo C_{4-9} .

En otras formas de realización preferidas (E10), la presente invención se refiere a compuestos de las formas de realización preferidas (E9), en donde R^6 representa $-C(O)NHR^{c2}$ ó $-C(O)N(Me)R^{c2}$ y R^{c2} se define como antes.

En otras formas de realización preferidas (E11), la presente invención se refiere a compuestos de las formas de realización preferidas (E9), en donde R^6 representa $-NHC(O)R^{c2}$ ó $-N(Me)C(O)R^{c2}$ y R^{c2} se define como antes.

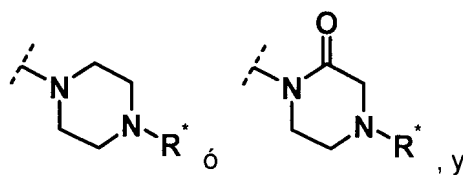
En otras formas de realización preferidas (E12) la presente invención se refiere a compuestos de las formas de realización preferidas (E9) a (E11), en donde en el caso de un heterocicloalquilo R^{a2} y/o R^{c2} se trata de un heterocicloalquilo, seleccionado del grupo consistente en piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo.

En otras formas de realización preferidas (E13), la presente invención se refiere a compuestos de las formas de realización preferidas (E9), en donde R^6 representa



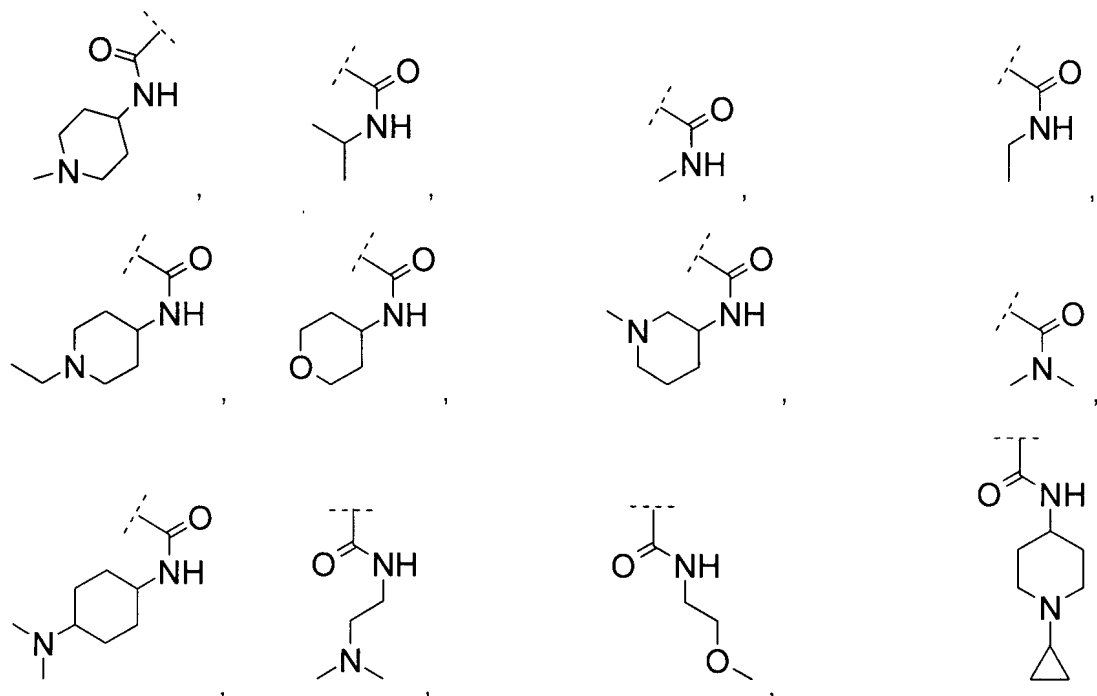
R^{c2} se define como antes.

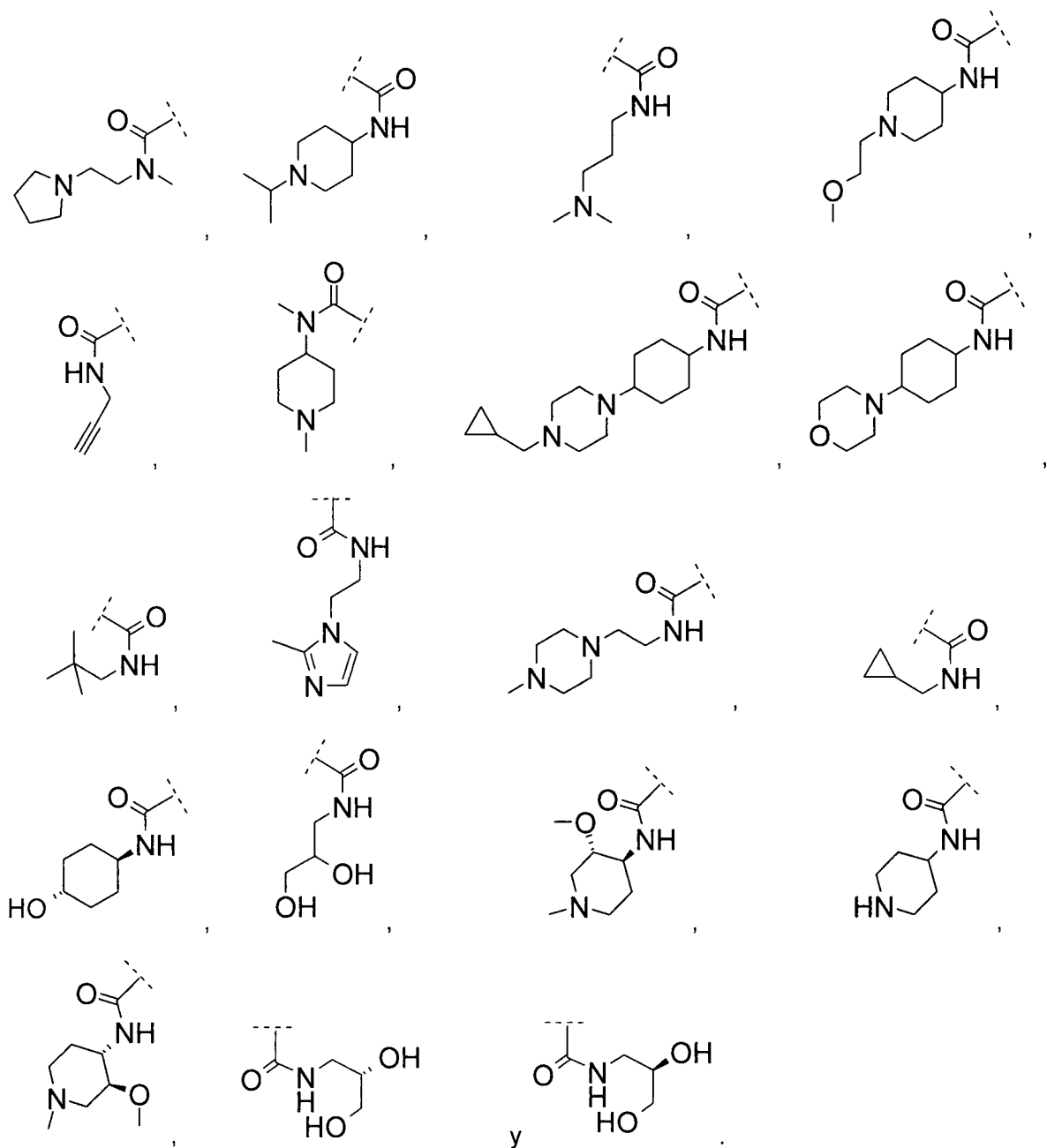
- 5 En otras formas de realización preferidas (E14), la presente invención se refiere a compuestos de las formas de realización preferidas (E9), en donde R^6 representa



- 10 R^* representa alquilo C_{1-6} .

En otras formas de realización preferidas (E15), la presente invención se refiere a compuestos de las formas de realización preferidas (E9), en donde R^6 está seleccionado del grupo consistente en

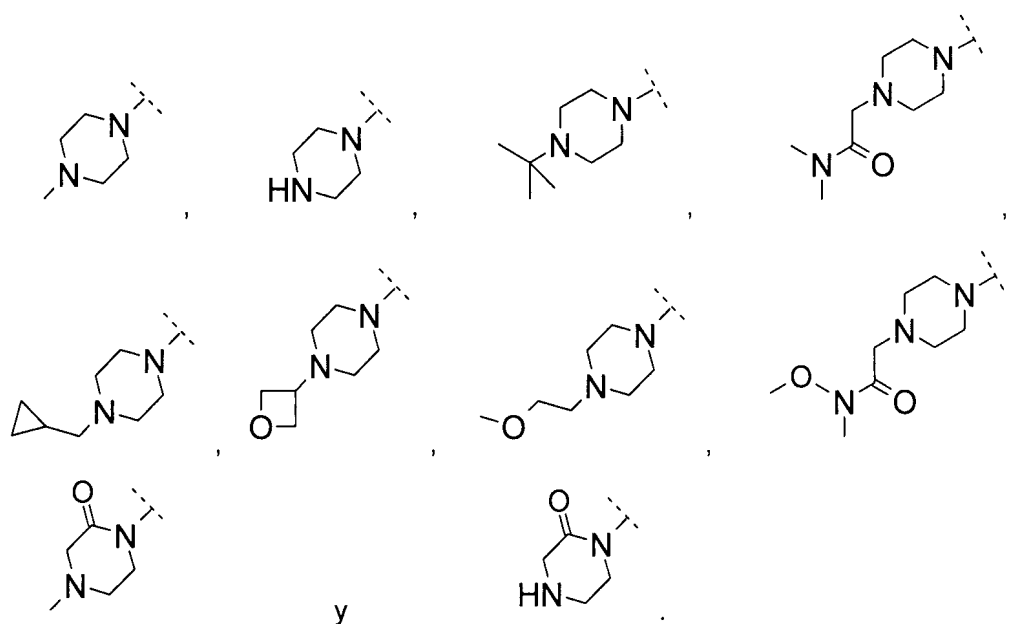




En otras formas de realización preferidas (**E16**), la presente invención se refiere a compuestos de las formas de realización preferidas (**E9**), en donde

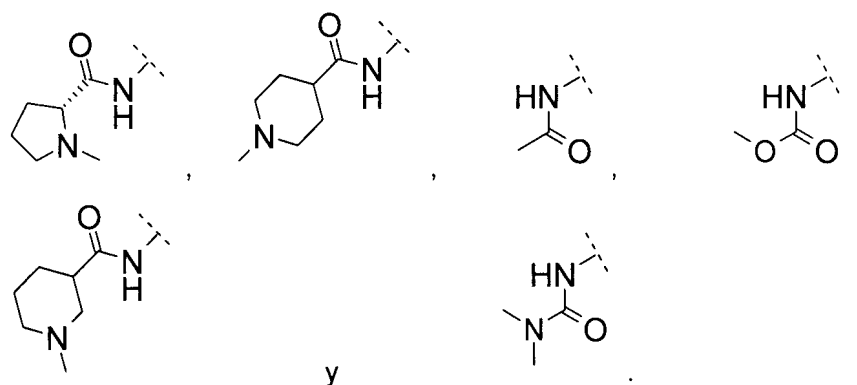
5 **R⁶** está seleccionado del grupo consistente en

64



En otras formas de realización preferidas (**E17**), la presente invención se refiere a compuestos de las formas de realización preferidas (**E9**), en donde

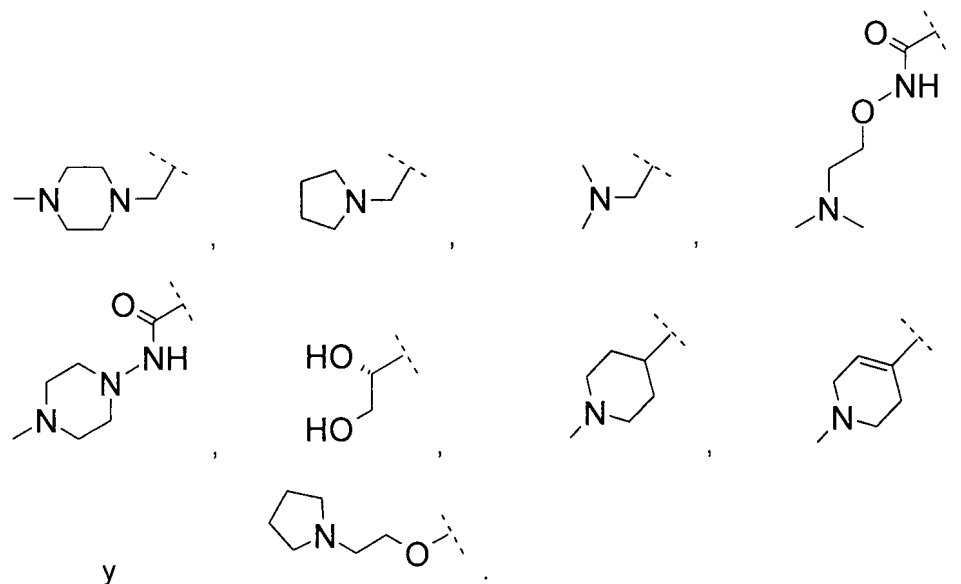
5 R^6 está seleccionado del grupo consistente en



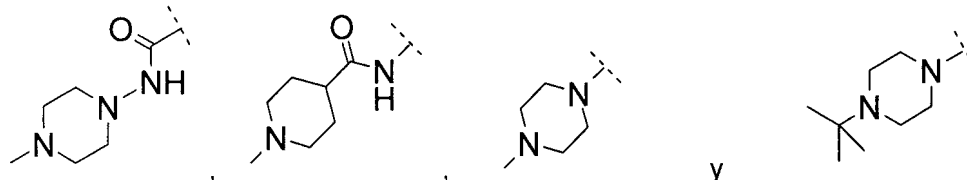
En otras formas de realización preferidas (**E18**), la presente invención se refiere a compuestos de las formas de realización preferidas (**E9**), en donde

R^6 está seleccionado del grupo consistente en





En otras formas de realización preferidas (**E19**), la presente invención se refiere a compuestos de las formas de realización preferidas (**E9**), en donde R^6 está seleccionado del grupo consistente en



5

En otras formas de realización preferidas la presente invención se refiere a compuestos de todas las formas de realización precedentes, en donde cada R^a está seleccionado, de manera independiente entre sí, del grupo consistente en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} ,
 10 heteroarilo 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^b es un radical apropiado y en cada caso, de manera independiente entre sí, está seleccionado del grupo consistente en $=O$, $-OR^c$, haloalquilo C_{1-3} , $-OCF_3$,
 15 $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$ y $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$;
 cada R^c es, de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente

sustituido con uno o varios R^d y/o R^e , iguales o diferentes, 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
5 heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada R^d es un radical apropiado y en cada caso, de manera independiente entre sí, está seleccionado del grupo consistente en =O, -OR^e, haloalquiloxi C_{1-3} , -OCF₃, -NR^eR^e, -ONR^eR^e, -N(R^g)NR^eR^e, halógeno, -CF₃, -CN, -NO₂, -S(O)₂R^e, -S(O)₂NR^eR^e, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^e, -C(O)N(R^g)NR^eR^e, -C(O)N(R^g)OR^e, -OC(O)R^e,
10 -OC(O)NR^eR^e, -N(R^g)C(O)R^e, -N(OR^g)C(O)R^e, -N(R^g)S(O)₂R^e, -N(R^g)C(O)OR^e y -N(R^g)C(O)NR^eR^e;

cada R^e es, de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^f y/o R^g , iguales o diferentes, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilalquilo C_{4-11} , arilo C_{6-10} , arilalquilo
15 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 apropiado y está seleccionado, en cada caso de manera independiente entre sí, del grupo consistente en halógeno, -OR^g y -CF₃ y

20 cada R^g es, de manera independiente entre sí, 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, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

Todas las formas de realización antes expuestas referentes a diversas partes de
25 la molécula de los compuestos **(1a)** y **(1b)** de acuerdo con la invención pueden combinarse entre sí de cualquier manera, con lo cual resultan compuestos **(1a)** y **(1b)** de acuerdo con la invención preferidos o bien subconjuntos genéricos de compuestos de acuerdo con la invención **(1a)** y **(1b)** preferidos. Cada una de las formas de realización o cada uno de los subconjuntos individuales establecidos por esta
30 combinación queda expresamente abarcado y es objeto de la invención.

Son compuestos especialmente preferidos:

- 23 4-[4-((1*R*,2*R*)-1-Metansulfonilamino-indan-2-iloxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 24 2-Fluoro-4-[4-((1*R*,2*R*)-1-metansulfonilamino-indan-2-iloxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida

- 25 2-Fluoro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-1-(metansulfonil-metil-amino)-indan-2-iloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 27 4-{4-[(1*R*,2*R*)-1-(Metansulfonil-metil-amino)-indan-2-iloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-3-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 28 2-Fluor-4-[4-((1*R*,2*R*)-2-metansulfonilamino-ciclopentiloxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 29 4-{4-[(1*R*,2*R*)-1-(Metansulfonil-metil-amino)-indan-2-iloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-3-metoxi-*N*-((3*S*,4*S*)-3-metoxi-1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 31 2-Fluoro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-1-(metansulfonil-metil-amino)-indan-2-iloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-5-metoxi-*N*-((3*S*,4*S*)-3-metoxi-1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 74 2-Cloro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(metansulfonil-metil-amino)-ciclohexiloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 75 2-Fluoro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(metansulfonil-metil-amino)-ciclohexiloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 77 4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(Metansulfonil-metil-amino)-ciclohexiloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-3-metoxi-*N*-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- 79 3-{4-[(1*R*,2*R*)-1-(Metansulfonil-metil-amino)-indan-2-iloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-4-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 84 2-Cloro-4-{5-cloro-4-[(1*R*,2*R*)-2-(metansulfonil-metil-amino)-ciclopentiloxi]-pirimidin-2-ilamino}-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 85 4-{5-Cloro-4-[(1*R*,2*R*)-2-(metansulfonil-metil-amino)-ciclopentiloxi]-pirimidin-2-ilamino}-2-fluoro-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 88 4-{5-Cloro-4-[(1*R*,2*R*)-2-(metansulfonil-metil-amino)-ciclopentiloxi]-pirimidin-2-ilamino}-2-fluoro-5-metoxi-*N*-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- 90 *N*-((1*R*,2*R*)-2-{2-[4-(4-terc.-Butil-piperazin-1-il)-2-metoxi-fenilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi}-indan-1-il)-*N*-metil-metansulfonamida
- 100 2-Cloro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(metansulfonil-metil-amino)-ciclopentiloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-5-metoxi-*N*-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- 101 2-Fluoro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(metansulfonil-metil-amino)-ciclopentiloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-5-metoxi-*N*-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- 102 2-Cloro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(metansulfonil-metil-amino)-ciclopentiloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 103 2-Fluoro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(metansulfonil-metil-amino)-ciclopentiloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida

104 2-Fluoro-4-[4-((1*R*,2*R*)-2-metansulfonilamino-ciclohexiloxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida

Son objeto de la presente invención también hidratos, solvatos, polimorfos, metabolitos, derivados y profármacos de compuestos de las fórmulas generales **(1a)** y **(1b)**.

5 Son un aspecto adicional de la invención compuestos de las fórmulas generales **(1a)** y **(1b)** – o sus sales farmacéuticamente aceptables – como medicamentos.

Son un aspecto adicional de la invención compuestos de las fórmulas generales **(1a)** y **(1b)** – o sus sales farmacéuticamente aceptables – para el uso en el
10 tratamiento y/o prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

Son un aspecto adicional de la invención compuestos de las fórmulas generales **(1a)** y **(1b)** – o sus sales farmacéuticamente aceptables – para el uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer.

15 Son un aspecto adicional de la invención compuestos de las fórmulas generales **(1a)** y **(1b)** – o sus sales farmacéuticamente aceptables – para el uso en el tratamiento y/o prevención de carcinomas de próstata, carcinomas ováricos, carcinomas de páncreas y carcinomas bronquiales.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la
20 prevención de cáncer que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula general **(1a)** ó **(1b)** – o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables – a un ser humano.

Otro aspecto de la invención es una preparación farmacéutica que contiene como sustancia activa uno o varios compuestos de la fórmula general **(1a)** y/o **(1b)**, o
25 sus sales de farmacéuticamente aceptables, eventualmente en combinación con sustancias auxiliares y/o vehiculantes usuales.

Otro aspecto de la invención es una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general **(1a)** y/o **(1b)** – o una de sus sales farmacéuticamente aceptables – y al menos otra sustancia activa citostática o
30 citotóxica distinta de la fórmula **(1a)** y/o **(1b)**.

Definiciones

Tal como se las utiliza en el presente documento, rigen las siguientes definiciones, a menos que se describa de otra manera.

Alquilo se compone de los subgrupos **cadena hidrocarbonadas saturadas** y **cadena hidrocarbonadas insaturadas**, pudiéndose seguir dividiendo estas últimas en cadenas hidrocarbonadas con enlace doble (**alquenilo**) y cadenas hidrocarbonadas con enlace triple (**alquinilo**). **Alquenilo** contiene al menos un enlace doble, **alquinilo** al menos un enlace triple. Si una cadena hidrocarbonada porta tanto al menos un enlace doble y también al menos un enlace triple, pertenecerá entonces según la definición al subgrupo **alquinilo**. Todos los subgrupos antes mencionados también se pueden clasificar en **cadena lineal (no ramificado)** y **ramificado**. Si un **alquilo** es sustituido, la sustitución se puede efectuar de manera independiente entre sí, en cada caso una o varias veces, en todos los átomos de carbono que llevan hidrógeno.

A modo de ejemplo se muestran a continuación representantes de subgrupos individuales.

cadena 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-dimetilpropilo); *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.

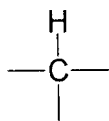
Por los conceptos superiores propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc. sin ulterior denominación se entienden radicales hidrocarbonados saturados con el número correspondiente de átomos de carbono, estando comprendidas todas las formas isómeras.

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

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

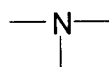
15 Por los conceptos superiores propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, etc. sin ulterior denominación, se entienden radicales hidrocarbonados insaturados con el número correspondiente de átomos de carbono y un enlace triple, estando comprendidas todas las formas isómeras.

20 Con la expresión **heteroalquilo** se representan radicales que se derivan del **alquilo** antes definido en su significado más amplio de modo que en las cadenas hidrocarbonadas están reemplazados uno o varios de los grupos $-\text{CH}_3$, de manera independiente entre sí, por los grupos $-\text{OH}$, $-\text{SH}$ o $-\text{NH}_2$, uno o varios de los grupos $-\text{CH}_2-$, de manera independiente entre sí, por los grupos $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NH}-$, uno o varios de los grupos



25

por el grupo



uno o varios de los grupos $=\text{CH}-$ por el grupo $=\text{N}-$, uno o varios de los grupos $=\text{CH}_2$ por el grupo $=\text{NH}$ o bien uno o varios de los grupos $\equiv\text{CH}$ por el grupo $\equiv\text{N}$, en donde en
30 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 debe estar presente un átomo de

carbono y el radical debe poseer en conjunto estabilidad química.

De la definición/derivación indirecta de **alquilo** se desprende inmediatamente que **heteroalquilo** está compuesto por los subgrupos: **cadena hidrocarbonada saturada con heteroátomo o heteroátomos, heteroalquenilo y heteroalquinilo**, pudiéndose realizar una subdivisión adicional en **lineal (no ramificado) y ramificado**. Si un **heteroalquilo** está sustituido, la sustitución puede tener lugar, de manera independiente entre sí, en cada caso una o varias veces, en todos los átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno y/o carbono que llevan hidrógeno. El propio **heteroalquilo** puede estar unido como sustituyente con la molécula tanto a través de un átomo de carbono como también a través de un heteroátomo.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación representantes: dimetilaminometilo; dimetilaminoetilo (1-dimetilaminoetilo; 2-dimetil-aminoetilo); dimetilaminopropilo (1-dimetilaminopropilo, 2-dimetilaminopropilo, 3-dimetilaminopropilo); dietilaminometilo; dietilaminoetilo (1-dietilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo); dietilaminopropilo (1-dietilaminopropilo, 2- dietilaminopropilo, 3-dietilaminopropilo); diisopropilaminoetilo (1-diisopropilaminoetilo, 2-diisopropilaminoetilo); bis-2-metoxietilamino; [2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-metilo; 3-[2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-propilo; hidroximetilo; 2-hidroxietilo; 3-hidroxipropilo; metoxi; etoxi; propoxi; metoximetilo; 2-metoxietilo, etc.

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

Haloalquilo se deriva del **alquilo** antes definido en su significado más amplio, al ser reemplazados uno o varios átomos de hidrógeno de la cadena hidrocarbonada, de manera independiente entre sí, por átomos de halógeno, iguales o diferentes. De la definición/derivación indirectas de **alquilo** se desprende inmediatamente que **haloalquilo** está compuesto por los subgrupos **cadena halogenohidrocarbonada saturada, halogenoalquenilo y halogenoalquinilo**, pudiéndose realizar una subdivisión adicional en **lineal (no ramificado) y ramificado**. Si un **halogenoalquilo** está sustituido, la sustitución puede tener lugar, de manera independiente entre sí, en cada caso una o varias veces, en todos los átomos de carbono que llevan hidrógeno.

Representantes a modo de ejemplo son, por ejemplo, $-\text{CF}_3$; $-\text{CHF}_2$; $-\text{CH}_2\text{F}$; $-\text{CF}_2\text{CF}_3$; $-\text{CHFCH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2\text{CH}_3$; $-\text{CHFCH}_3$; $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CF}=\text{CF}_2$; $-\text{CCl}=\text{CH}_2$; $-\text{CBr}=\text{CH}_2$; $-\text{Cl}=\text{CH}_2$; $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$; $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ y $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$.

Cicloalquilo está compuesto por los subgrupos **anillos hidrocarbonados monocíclicos, anillos hidrocarbonados bicíclicos y anillos hidrocarbonados**

espirocíclicos, en donde cada subgrupo se puede subdividir adicionalmente en **saturado e insaturado (cicloalqueno)**. En este caso, se entenderá por insaturado que en el correspondiente sistema de anillos haya al menos un enlace doble, pero no se forme ningún sistema aromático. En anillos de hidrocarburo bicíclicos, dos anillos
5 están unidos de modo tal que tienen en común al menos dos átomos de carbono. En anillos hidrocarbonados espirocíclicos, un átomo de carbono (espiroátomo) pertenece a la vez a dos anillos. Si un **cicloalquilo** está sustituido, la sustitución puede tener lugar, de manera independiente entre sí, en cada caso una o varias veces, en todos los átomos de carbono que llevan hidrógeno. El propio **cicloalquilo** puede estar unido
10 como sustituyente con la molécula a través de cada una de las posiciones del sistema de anillos apropiadas para ello.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación representantes de subgrupos individuales.

anillos hidrocarbonados monocíclicos saturados:

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

anillos hidrocarbonados 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;
20 ciclobuta-1,3-dienilo; ciclopenta-1,4-dienilo; ciclopenta-1,3-dienilo; ciclopenta-2,4-dienilo; ciclohexa-1,3-dienilo; ciclohexa-1,5-dienilo; ciclohexa-2,4-dienilo; ciclohexa-1,4-dienilo; ciclohexa-2,5-dienilo; etc.

anillos hidrocarbonados bicíclicos saturados e insaturados:

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

anillos espiro-hidrocarbonados saturados e insaturados:

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

Cicloalquilalquilo designa la combinación de los radicales antes definidos **alquilo y cicloalquilo**, cada uno en su significado más amplio. En este caso, el radical alquilo está unido como sustituyente directamente con la molécula y, a su vez, está sustituido con un radical cicloalquilo. La unión de **alquilo y cicloalquilo** puede tener
35 lugar en ambos radicales a través de todos los átomos de carbono apropiados para

ello. Los respectivos subgrupos de **alquilo** y **cicloalquilo** también están comprendidos en la combinación de ambos radicales.

Arilo designa anillos de carbono mono-, bi- o tricíclicos con al menos un anillo aromático. Si un **arilo** está sustituido, la sustitución puede tener lugar, de manera independiente entre sí, en cada caso una o varias veces, en todos los átomos de carbono que llevan hidrógeno. El propio **arilo** puede estar unido como sustituyente con la molécula a través de cada una de las posiciones del sistema de anillos apropiadas para ello.

Representantes a modo de ejemplo son, por ejemplo, fenilo, naftilo, indanilo, 2,3-dihidroindenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y fluorenilo.

Los **sistemas de anillos carbobicíclicos** abarcan anillos de carbono bicíclicos con al menos un anillo aromático, tales como por ejemplo biciclooctatrienilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y 6,7,8,9-tetrahidrobenzocicloheptilo.

Arilalquilo designa la combinación de los radicales antes definidos **alquilo** y **arilo**, cada uno en su significado más amplio. En este caso, el radical alquilo está unido como sustituyente directamente con la molécula y, a su vez, está sustituido con un radical arilo. La unión de **alquilo** y **arilo** puede tener lugar en ambos radicales a través de todos los átomos de carbono apropiados para ello. Los respectivos 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.

Heteroarilo designa anillos aromáticos monocíclicos, sistemas de anillos bi- o policíclicos con al menos un anillo aromático, que en comparación con el correspondiente **arilo** o **cicloalquilo** contienen, en lugar de uno o varios átomos de carbono, uno o varios heteroátomos iguales o diferentes seleccionados, de manera independiente entre sí, del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno, debiendo ser químicamente estable el radical resultante. Si un **heteroarilo** está sustituido, la sustitución puede tener lugar, de manera independiente entre sí, en cada caso una o varias veces, en todos los átomos de carbono y/o de nitrógeno que llevan hidrógeno. El propio **heteroarilo** puede estar unido como sustituyente con la molécula a través de cada una de las posiciones del sistema de anillos apropiadas para ello, sea carbono o nitrógeno.

Se enumeran a continuación representantes a modo de ejemplo.

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
 5 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 bicíclicos y policíclicos:

indolilo; isoindolilo; benzofurilo; benzotienilo; benzoxazolilo; benzotiazolilo;
 10 bencisoxazolilo; bencisotiazolilo; bencimidazolilo; indazolilo; isoquinolinilo; quinolinilo; quinoxalinilo; cinolinilo; ftalazinilo; quinazolinilo; benzotriazinilo; indolizinilo; oxazolopiridilo; imidazopiridilo; naftiridinilo; indolinilo; isocromanilo; cromanilo; tetrahydroisoquinolinilo; isoindolinilo; isobenzotetrahydrofurilo; isobenzotetrahidrotienilo; isobenzotienilo; benzoxazolilo; piridopiridilo; benzotetrahydrofurilo;
 15 benzotetrahydro-tienilo; purinilo; benzodioxolilo; fenoxazinilo; fenotiazinilo; pteridinilo; benzotiazolilo; imidazopiridilo; imidazotiazolilo; dihydrobencisoxazinilo; bencisoxazinilo; benzoxazinilo; dihydrobencisotiazinilo; benzopiranilo; benzotiopiranilo; cumarinilo; isocumarinilo; cromonilo; cromanonilo; tetrahydroquinolinilo; dihydroquinolinilo; dihydroquinolinonilo; dihydroisoquinolinonilo; dihydrocumarinilo; dihydroisocumarinilo;
 20 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.

25 Los **sistemas de anillos heterobicíclicos** abarcan por ejemplo dihydrobenzofurilo, dihydroisobenzofurilo, dihydroindolilo, dihydroisoindolilo, dihydrobenzotiofenilo, dihydroisobenzotiofenilo, dihydroindazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 1*H*-1,2-bencisoxazolilo, 1,2-benzotiazolilo, 2,3-tetrahydro-1*H*-isoquinolinilo, 3,4-tetrahydro-2*H*-isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, cromanilo, isocromanilo,
 30 isocromenilo, tiocromanilo, tiocromenilo, dihydro-2*H*-ftalazinilo, tetrahydrocinolinilo, tetrahydroquinazolinilo, tetrahydrobenzodiazepinilo y tetrahydrobenzoxazepinilo.

Heteroarilalquilo designa la combinación de los radicales antes definidos **alquilo** y **heteroarilo**, cada uno en su significado más amplio. En este caso, el radical **alquilo** está unido como sustituyente directamente con la molécula y, a su vez, está
 35 sustituido con un radical heteroarilo. La unión de **alquilo** y **heteroarilo** puede tener

lugar, por el lado del **alquilo** a través de todos los átomos de carbono apropiados para ello, y por el lado del heteroarilo a través de todos los átomos de carbono o de nitrógeno apropiados para ello. Los respectivos subgrupos de **alquilo** y **heteroarilo** también están comprendidos en la combinación de ambos radicales.

- 5 Por 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 $\text{-CH}_2\text{-}$ están reemplazados, de manera independiente entre sí, por los grupos -O- , -S- ó -NH- , o bien uno o varios de los grupos =CH- por el grupo =N- , en donde en total sólo un máximo de cinco heteroátomos pueden estar
- 10 presentes, entre dos átomos de oxígeno y entre dos átomos de azufre o bien entre un átomo de oxígeno y un átomo de azufre al menos debe estar presente un átomo de carbono y el radical debe poseer en conjunto estabilidad química. Pueden estar presentes heteroátomos simultáneamente en todos los grados de oxidación posibles (azufre $\rightarrow$ sulfóxidos -SO- , sulfonas $\text{-SO}_2\text{-}$; nitrógeno $\rightarrow$ N-óxidos). De la
- 15 definición/derivación indirecta 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** el que en el
- 20 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 un **heterocicloalquilo** está sustituido, la sustitución puede tener lugar, de manera
- 25 independiente entre sí, en cada caso una o varias veces, en todos los átomos de carbono y/o nitrógeno que llevan hidrógeno. El propio **heterocicloalquilo** puede estar unido como sustituyente con la molécula a través de cada una de las posiciones del sistema de anillos apropiadas para ello.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación subgrupos individuales.

- 30 heteroanillos monocíclicos (saturados e insaturados):
tetrahidrofurilo; pirrolidinilo; pirrolinilo; imidazolidinilo; tiazolidinilo; imidazolinilo;
pirazolidinilo; pirazolinilo; piperidinilo; piperazinilo; oxiranilo; aziridinilo; azetidínilo;
1,4-dioxanilo; azepanilo; diazepanilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; homomorfolinilo;
homopiperidinilo; homopiperazinilo; homotiomorfolinilo; S-óxido de tiomorfolinilo;
35 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;

5 4*H*-piranilo; 1,4-dihidropiridinilo, etc.

heteroanillos bicíclicos (saturados e insaturados):

8-azabicyclo[3.2.1]octilo; 8-azabicyclo[5.1.0]octilo; 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo;

8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octilo; 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octilo;

2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptilo; 1-aza-bicyclo[2.2.2]octilo; 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octilo;

10 3,9-diaza-bicyclo[4.2.1]nonilo; 2,6-diaza-bicyclo[3.2.2]nonilo; hexahidro-furo[3,2-*b*]furilo; etc.

heteroanillos espirocíclicos (saturados e insaturados):

1,4-dioxa-espiro[4.5]decilo; 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decilo;

2,6-diaza-espiro[3.3]heptilo; 2,7-diaza-espiro[4.4]nonilo; 2,6-diaza-espiro[3.4]octilo;

15 3,9-diaza-espiro[5.5]undecilo; 2,8-diaza-espiro[4.5]decilo, etc.

Heterocicloalquilalquilo designa la combinación de los radicales antes definidos **alquilo** y **heterocicloalquilo**, cada uno en su significado más amplio. En este caso, el radical alquilo está unido como sustituyente directamente con la molécula y, a su vez, está sustituido con un radical heterocicloalquilo. La unión de **alquilo** y **heterocicloalquilo** puede tener lugar, por el lado del **alquilo** a través de todos los átomos de carbono apropiados para ello, y por el lado del **heterocicloalquilo** a través de todos los átomos de carbono o de nitrógeno apropiados para ello. Los respectivos subgrupos de **alquilo** y **heterocicloalquilo** también están comprendidos en la combinación de ambos radicales.

25 Por "**sustituyente apropiado**" se entiende un sustituyente que, por un lado es adecuado debido a su valencia, y por otro lado 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 vehículo-profármaco, en parte constituidos por varios componentes, y sistemas de biotransformación. Estos últimos contienen el principio activo 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), 30 51-64; Lloyd, Andrew W. Prodrugs. Smith and Williams' Introduction to the Principles of 35

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

5 las fórmulas generales que está ligada a través de un enlazador enzimáticamente escindible (p.ej. carbamato, fosfato, N-glicósido o un grupo disulfuro) a una sustancia mejoradora de la disolución (p.ej. tetraetilenglicol, sacáridos, aminoácidos). Los sistemas de vehículo-profármaco contienen la sustancia activa como tal, unida a un grupo enmascarante, que se puede escindir mediante un mecanismo controlable de la

10 forma más sencilla posible. La función de acuerdo con la invención, de grupos enmascarantes en los compuestos de acuerdo con la invención es la neutralización de la carga para una captación mejorada por la célula. Si los compuestos de acuerdo con la invención se usan con un grupo enmascarante, éste también puede influir adicionalmente en otros parámetros farmacológicos tales como, por ejemplo, la

15 biodisponibilidad oral, la distribución tisular, la farmacocinética, y la estabilidad frente a fosfatasas inespecíficas. La liberación retardada de la sustancia activa también puede conllevar un efecto de depósito. Además, puede aparecer una metabolización modificada, con lo que se alcanza una mayor eficacia o especificidad orgánica de la sustancia activa. En el caso de una formulación de profármaco el grupo enmascarante

20 o un grupo enlazador, que une el grupo enmascarante a la sustancia activa, se eligen de manera tal que el profármaco presente una hidrofilia suficiente como para disolverse en el suero sanguíneo, posea una estabilidad química y enzimática suficiente como para acceder al lugar de acción, así como una hidrofilia tal que ésta sea adecuada para un transporte de membrana controlado por la difusión. También

25 debe permitir una liberación inducida química o enzimáticamente de la sustancia activa dentro de un plazo de tiempo adecuado y, por supuesto, los componentes auxiliares liberados no deben presentar toxicidad alguna. En el sentido de la invención, sin embargo, también puede concebirse como profármaco el compuesto, desprovisto de máscara o de enlazador y máscara, que antes de nada deba ser puesto a disposición

30 en la célula a partir del compuesto ingerido, a través de procesos enzimáticos y bioquímicos.

Lista de abreviaturas

Bu	butilo
c	concentración

cHex	ciclohexano
d	día(s)
CCF, TLC	cromatografía en capa fina
DCM	diclorometano
DIPEA	<i>N</i> -etil- <i>N,N</i> -diisopropilamina (base de Hünig)
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
AE	acetato de etilo
ESI	ionización por rociado de electrones
Et	etilo
EtOH	etanol
h	hora(s)
Hex	hexilo
HPLC	cromatografía líquida de altas prestaciones
i	iso
IR	espectroscopía infrarroja
Me	metilo
MeOH	metanol
min	minuto(s)
MPLC	cromatografía líquida de presión media
MS	espectrometría de masas
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
NP	fase normal
Pd ₂ dba ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
Ph	fenilo
rac	racémico
R _f (Rf)	factor de retención
RP	fase invertida
TA	temperatura ambiente
Temp.	temperatura
<i>terc.</i>	terciario
THF	tetrahidrofurano
t _{Ret.}	tiempo de retención (HPLC)
UV	ultravioleta

De los siguientes ejemplos detallados, que muestran los rasgos esenciales de la invención a modo de ejemplo, pero sin restringirla en su alcance, se desprenden características y ventajas de la presente invención:

5 **Preparación de los compuestos de acuerdo con 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.

10 Las sustancias de partida sensibles al aire y/o a la humedad se conservan bajo gas protector, y las reacciones y manipulaciones correspondientes de las mismas se llevan a cabo bajo gas protector (nitrógeno o argón).

Las **reacciones por microondas** se llevan a cabo en un aparato Initiator de la empresa Biotage o Explorer de la empresa CEM en recipientes cerrados
15 (preferiblemente de 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 empresa Millipore (denominación: Granula Silica Si-60A
20 35-70 µm) o bien gel de sílice C-18 de fase invertida (RP-Phase) de la empresa Macherey Nagel (denominación: Polygoprep 100-50 C18).

La cromatografía en capa fina se realiza en placas preparadas para TLC de gel de sílice 60 sobre vidrio (con indicador de fluorescencia F-254) de la empresa Merck.

La cromatografía preparativa de alta presión (HPLC) se lleva a cabo con
25 columnas de las empresas Waters (denominaciones: XTerra Prep. MS C18, 5 µm, 30 x 100 mm ó XTerra Prep. MS C18, 5 µm, 50 x 100 mm OBD ó Symmetrie C18, 5 µm, 19 x 100 mm ó Sunfire C18 OBD, 19 x 100 mm, 5 µm ó Sunfire Prep C 10 µm OBD 50 x 150 mm ó 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
30 (denominaciones: Gemini C18 5 µm AXIA 21,2 x 50 mm ó Gemini C18 10 µm 50 x 150 mm), la HPLC analítica (controles de reacción) con columnas de las empresas Agilent (denominaciones: Zorbax SB-C8, 5 µm, 21,2 x 50 mm ó Zorbax SB-C8 3,5 µm 2,1 x 50 mm) y Phenomenex (denominación: Gemini C18 3 µm 2 x 30mm).

HPLC-Espectroscopia de masas/espectrometría de UV

Los tiempos de retención/MS-ESI⁺ para la caracterización de los ejemplos se generan con ayuda de un equipo de HPLC-MS (cromatografía líquida de altas prestaciones con detector de masas) de la empresa Agilent. A los compuestos que eluyen con el pico de inyección, se les asigna el tiempo de retención $t_{Ret} = 0,00$.

Método A

Columna: Waters, Xterra MS C18, 2,5 μ m, 2,1 x 30 mm, número de catálogo 186000592

10 Eluyente: A: H₂O con 0,1 % de HCOOH; B: acetonitrilo (calidad HPLC)

Detección: MS: modos positivo y negativo

Intervalo de masa: 120 - 900 m/z

Fragmentador: 120

Ganancia EMV: 1; Umbral: 150; Tamaño de escalón: 0,25; UV: 254 nm ; Ancho

15 de banda: 1

Inyección: volumen de inyección 5 μ L

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

20

Método B

Columna: Waters, Xterra MS C18, 2,5 μ m, 2,1 x 50 mm, número de

25 catálogo 186000594

Eluyente: A: H₂O con 0,1 % de HCOOH; B: Acetonitrilo con 0,1% de HCOOH

Detección: MS: modo positivo y negativo

Intervalo de masa: 100 - 1200 m/z

30 Fragmentador: 70

Ganancia EMV: Umbral: 1 mAU; Tamaño de escalón: 2 nm; UV: 254 nm y 230 nm

Inyección: estándar 1 μ L

Flujo: 0,6 mL/min

35 Temp. de la columna: 35 °C

5	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 ₂ O con NH ₃ 10 mM; B: acetonitrilo con NH ₃ 10nM	
	Detección:	MS: modo positivo y negativo	
10	Intervalo de masa:	100 - 800 m/z	
	Fragmentador:	70	
	Ganancia EMV:	Umbral: 1 mAU; Tamaño de escalón: 2 nm; UV: 220-320 nm	
	Inyección:	estándar 1 µL	
	Flujo:	0,8 mL/min	
15	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

20	Columna:	Waters, X-Bridge C18, 3,5 µm, 2,1 x 50 mm,	
	Eluyente:	A: H ₂ O con 0,1 % de HCOOH; B: Acetonitrilo con 0,1 % de HCOOH	
	Detección:	MS: modo positivo y negativo	
	Intervalo de masa:	100 - 800 m/z	
25	Fragmentador:	70	
	Ganancia EMV:	Umbral: 1 mAU; Tamaño de escalón: 2 nm; UV: 220-320 nm	
	Inyección:	estándar 1 µL	
	Flujo:	0,8 mL/min	
	Temp. de la columna:	35 °C	
30	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,	
35	Eluyente:	A: H ₂ O con NH ₃ 10 mM; B: acetonitrilo con NH ₃ 10nM	

Detección: MS: modo positivo y negativo
Intervalo de masa: 100 - 800 m/z
Fragmentador: 70
Ganancia EMV: Umbral: 1 mAU; Tamaño de escalón: 2 nm; UV: 220-320 nm
5 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
10 3,50 – 6,00 min: 98 % de disolvente B

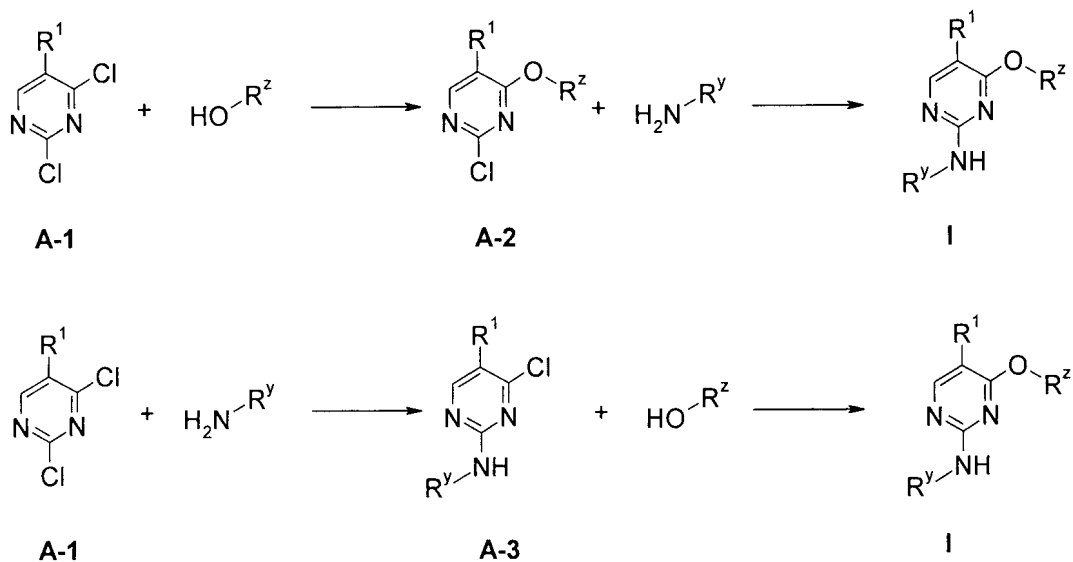
Método F:

Columna: Phenomenex Gemini C18, 3,0 µm, 2,0 x 50 mm,
Eluyente: A: H₂O con 0,1 % de HCOOH; B: Acetonitrilo con 0,1 % de
HCOOH
15 Detección: MS: modo positivo y negativo
Intervalo de masa: 100 - 800 m/z
Fragmentador: 70
Ganancia EMV: Umbral: 1 mAU; Tamaño de escalón: 2 nm; UV: 220-320 nm
Inyección: estándar 1 µL
20 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

25

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se realiza según los procedimientos de síntesis descritos en lo que sigue, en donde los sustituyentes en las fórmulas generales tienen los significados antes mencionados. Estos procedimientos deben entenderse como una explicación de la invención, sin que
30 ésta quede limitada a estos ejemplos ni en cuanto a su objeto ni en cuanto al ámbito de los compuestos reivindicados. Si no se describe la preparación de los compuestos de partida, éstos pueden obtenerse comercialmente o bien se pueden preparar de manera análoga a compuestos conocidos o siguiendo procedimientos descritos en esta memoria. Las sustancias descritas en la bibliografía se preparan siguiendo los
35 procedimientos de síntesis publicados.

Esquema de reacción A



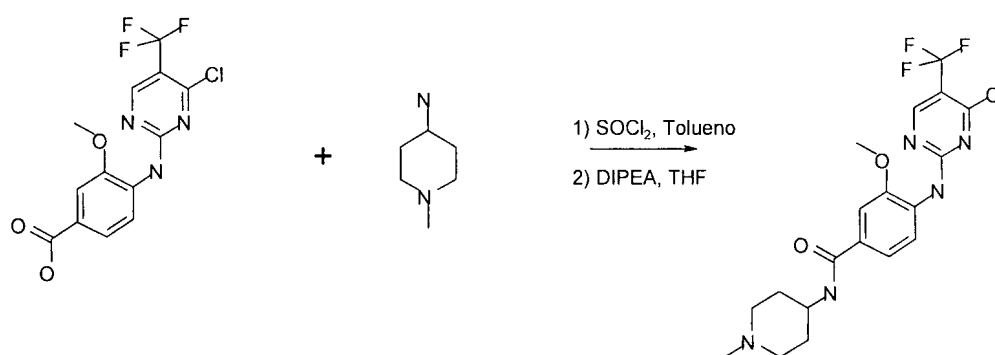
Los compuestos de ejemplo del Tipo I se preparan a partir de 2,4-dicloropirimidinas **A-1** sustituidas con R^1 por sustitución aromática nucleofílica mediante un alcohol $R^z\text{-OH}$ y una amina $R^y\text{-NH}_2$. El orden de la sustitución depende mucho de los nucleófilos utilizados, de las condiciones de reacción (condiciones de reacción ácidas o básicas, así como adición de ácidos de Lewis) y del sustituyente R^1 . R^y y R^z son en cada caso radicales apropiados para llegar a compuestos de ejemplo.

Las sustituciones aromáticas nucleofílicas en **A-1**, **A-2** y **A-3** se llevan a cabo de acuerdo con metodías conocidas de la bibliografía en disolventes convencionales tales como, por ejemplo, THF, DCM, NMP, EtOH, MeOH, DMSO o DMF usando una base tal como, por ejemplo, DIPEA, Cs_2CO_3 ó NaH, o un ácido tal como, por ejemplo, HCl. Las aminas empleadas $R^y\text{-NH}_2$ y los alcoholes $R^z\text{-OH}$ se pueden obtener comercialmente o bien se sintetizan de acuerdo con metodías conocidas de la bibliografía. A continuación, las 2-amino-4-oxo-pirimidinas del Tipo I directamente asequibles por estas vías de reacción pueden ser modificadas ampliamente en R^y y R^z , de un modo conocido en la bibliografía o análogo a la bibliografía, para dar otras 2-amino-4-oxo-pirimidinas del Tipo I. Así, por ejemplo, los radicales R^y y R^z de 2-amino-4-oxo-pirimidinas del Tipo I directamente asequibles, que consisten en un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido con ácido carboxílico, ácido sulfónico, halógeno o amino, pueden ser transformados por reacciones de sustitución (en el propio heteroarilo), alquilación, acilación, aminación o adición.

Preparación de los compuestos de partida

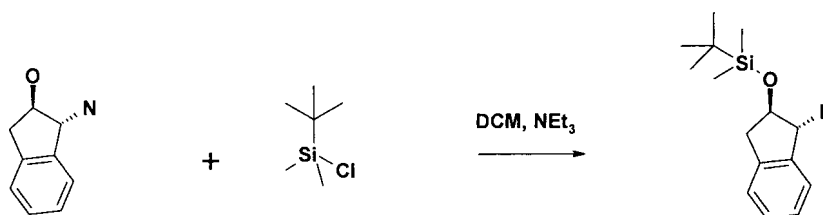
Los materiales de partida son, si no se describe su preparación, asequibles comercialmente, conocidos en la bibliografía o fácilmente accesibles para el experto según métodos generales, por ejemplo:

- 5 ácido 4-amino-2-cloro-5-metoxi-benzoico, ácido 4-amino-2-fluoro-5-metoxi-benzoico, (documento WO 2008/003958);
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 y ácido
4-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-benzoico (de manera
10 análoga al documento WO 2007/003596);
éster terc.-butílico del ácido 4-bencilamino-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico, (*J. Med. Chem.* **1999**, 42(12), 2087-2104);
éster bencílico del ácido (3*S*,4*S*)-4-*terc.*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-piperidin-1-
-carboxílico y éster bencílico del ácido (3*R*,4*R*)-4-*terc.*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-
15 piperidin-1-carboxílico (documento WO 2004/058144).

4-(4-Cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida

20

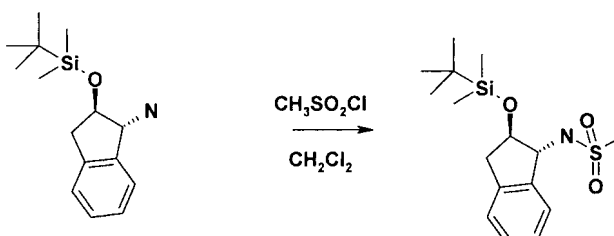
- Se suspende ácido 4-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzoico (2,0 g) en 70 mL de tolueno, se añade cloruro de tionilo (0,84 mL) y se calienta durante 2 horas con agitación a 120 °C. Se deja enfriar la mezcla de reacción hasta TA y se elimina el disolvente en un evaporador rotativo. Se suspende el residuo en 50 mL de THF, se enfría a 0 °C y se añade gota a gota una disolución de 4-amino-1-
25 -metilpiperidina (0,66 g) y DIPEA (1,97 mL), disueltas en 20 mL de THF. Se deja que la mezcla de reacción llegue lentamente a la TA y se continúa agitando durante 12 h más a TA. Se enfría la mezcla de reacción a 0 °C, se separa por filtración el producto y se emplea sin purificación ulterior.

N*-[(1*R*,2*R*)-2-Hidroxi-indan-1-il]-*N*-metil-metansulfonamida*a) (1*R*,2*R*)-2-(*tert*.-Butil-dimetil-silaniloxi)-indan-1-ilamina**

5

Se suspende (1*R*,2*R*)-1-amino-2-indanol (2,00 g) en 20 mL de DCM y se añaden trietilamina (3,61 mL) y DMAP (0,32 g). A continuación se añade *tert*.-butildimetilclorosilano (4,04 g en 2 mL de CH₂Cl₂). Se agita la mezcla de reacción durante 16 h a TA y, una vez completada la reacción, se añade agua, se extrae con CH₂Cl₂ y se libera de disolvente la fase orgánica en un evaporador rotativo. Se toma el residuo en MeOH y se añade Isolute. Después de eliminar nuevamente el disolvente se purifica mediante cromatografía en fase normal (CH₂Cl₂/AE). Se reúnen las fracciones que contienen producto y se elimina el disolvente de las mismas en un evaporador rotativo.

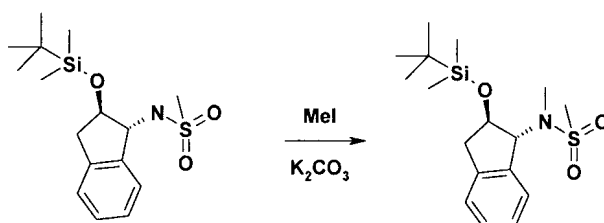
15

b) *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(*tert*.-Butil-dimetil-silaniloxi)-indan-1-il]-metansulfonamida

20

Se disuelve (1*R*,2*R*)-2-(*tert*.-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-1-ilamina (1,60 g) en 16 mL de DCM y se añade trietilamina (2,54 mL). A continuación se vierte gota a gota cloruro de metansulfonilo (0,61 mL en 5 mL de DCM). La mezcla de reacción se agita durante 2 h y, tras eliminar el disolvente, se purifica mediante cromatografía en fase normal (cHex/AE). Se reúnen las fracciones que contienen producto y se elimina el disolvente de las mismas en un evaporador rotativo.

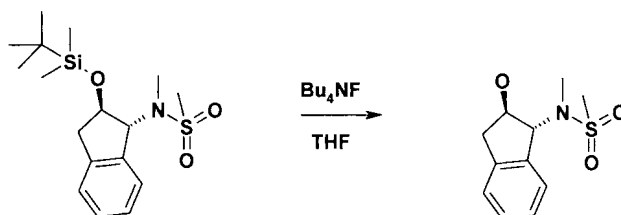
25

c) *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(*tert*.-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-1-il]-*N*-metil-metansulfonamida

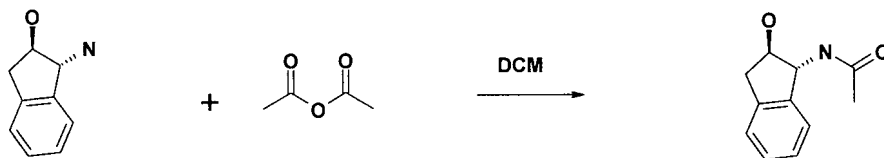
- 5 Se disuelve *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(*tert*.-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-1-il]-metansulfonamida (0,50 g) en 2 mL de DMF y se añade Cs₂CO₃ (0,96 g, 2,93 mmol) y MeI (0,10 mL). Se agita la mezcla de reacción durante 2 h y, una vez terminada la reacción, se añaden DCM y NaOH (1 N). Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente de la misma en un evaporador rotativo. Después de disolver en
- 10 acetonitrilo se añade agua. Se separa por filtración el precipitado resultante, se lava con agua y se toma en DCM. Tras secar sobre MgSO₄ se elimina el disolvente en un evaporador rotativo.

d) *N*-[(1*R*,2*R*)-2-Hidroxi-indan-1-il]-*N*-metil-metansulfonamida

15



- Se disuelve *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(*tert*.-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-1-il]-*N*-metil-metansulfonamida (0,53 g) en 5 mL de THF, se añade Bu₄NF (5 mL de una disolución 1 N en
- 20 THF) y se agita durante 2 h a TA. Una vez completada la conversión, se elimina el disolvente de la mezcla de reacción. Tras añadir CH₂Cl₂ se extrae con HCl (acuoso, 1 N). Se seca sobre MgSO₄ la fase orgánica. Después de eliminar el disolvente se purifica mediante cromatografía en fase normal (CH₂Cl₂, MeOH). Se reúnen las fracciones que contienen producto y se elimina el disolvente de las mismas en un
- 25 evaporador rotativo.

***N*-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxi-indan-1-il)-acetamida**

5 Se suspende (1*R*,2*S*)-1-amino-2-indanol (2,0 g) en 100 mL de CH₂Cl₂ y se añade a TA anhídrido de ácido acético (1,27 mL). La mezcla de reacción se agita durante 1 h a TA. Una vez completada la reacción se elimina el disolvente en un evaporador rotativo y el producto bruto (HPLC-MS: $t_{\text{Ret.}} = 0,81$ min; MS (M+H)⁺ = 192) se emplea sin ulterior purificación en las siguientes reacciones.

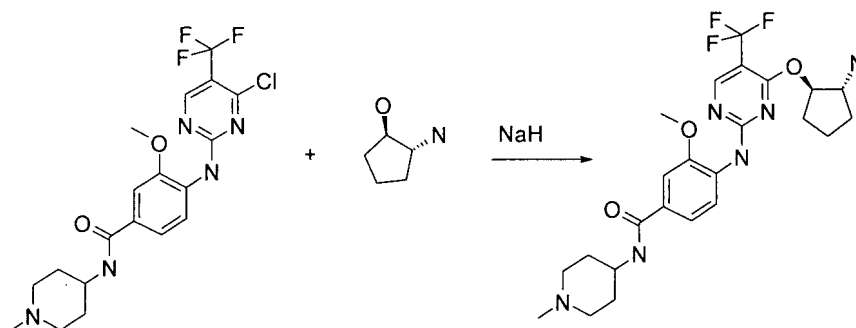
10

Preparación de los compuestos finales

Ejemplo 26: 4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(Metansulfonil-metil-amino)-ciclopentiloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-3-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida

15

a) 4-[4-((1*R*,2*R*)-2-Amino-ciclopentiloxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida

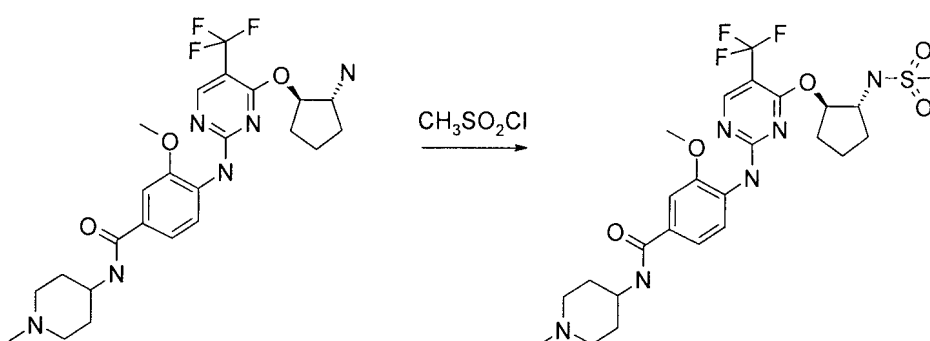


20

25 Se añade (*R*,*R*)-2-aminociclopentanol x HCl (155 mg) a una suspensión de NaH (135,2 mg) en dioxano (0,75 mL) y se agita durante 30 min a TA. A continuación se añade 4-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida (250 mg). Al cabo de 18 horas se añade H₂O (50 mL). Se separa por filtración el precipitado resultante, se lava después con H₂O, se disuelve en CH₂Cl₂ y se extrae con disolución acuosa de KHSO₄ (al 10%). Se basifica de nuevo la fase

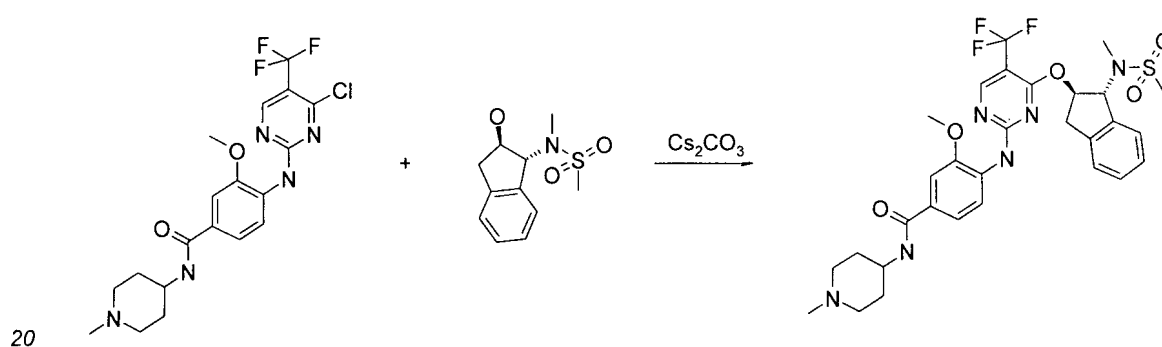
acuosa con K_2CO_3 y se extrae con CH_2Cl_2 . Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración el agente desecante y el disolvente se elimina en vacío.

5 b) 4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(Metansulfonil-metil-amino)-ciclopentiloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-3-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida



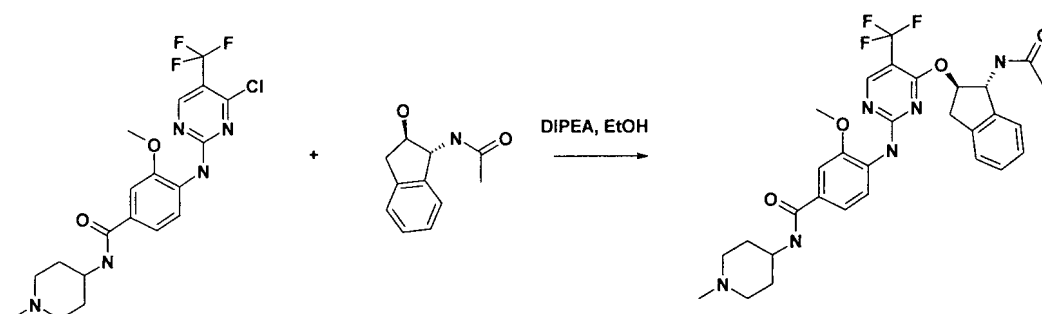
10 Se disuelve 4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-amino-ciclopentiloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-3-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida (0,26 g) en 4 mL de CH_2Cl_2 y se añade DIPEA (0,11 mL). A continuación se añade cloruro de metansulfonilo (0,05 mL). Se agita la mezcla de reacción durante 18 h y, sin más purificación previa, se purifica mediante HPLC preparativa. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se
15 elimina el disolvente de las mismas mediante liofilización.

Ejemplo 27: 4-{4-[(1*R*,2*R*)-1-(Metansulfonil-metil-amino)-indan-2-iloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-3-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida



Se suspenden 4-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida (50 mg) y *N*-((1*R*,2*R*)-2-amino-indan-1-il)-metansulfonamida *N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-indan-1-il)-*N*-metil-metansulfonamida, (54,4 mg) en dioxano (0,6 mL), se añade Cs₂CO₃ (184 mg) y una pequeña cantidad de MgSO₄ y se agita a 85 °C durante una noche. Se deja enfriar la mezcla de reacción hasta TA, se añaden MeOH e Isolute y se elimina el disolvente en un evaporador rotativo. La purificación se efectúa mediante HPLC preparativa.

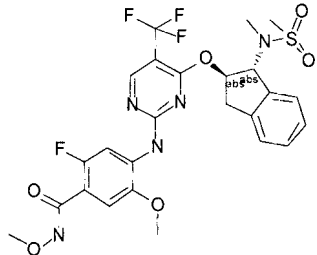
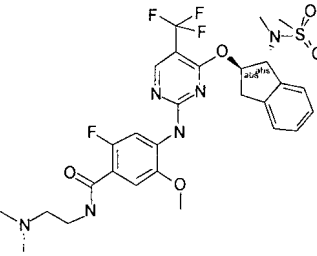
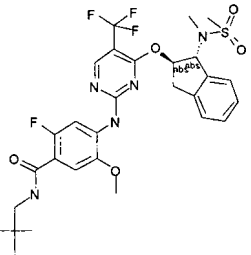
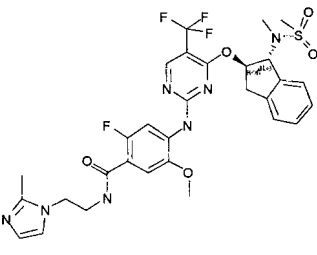
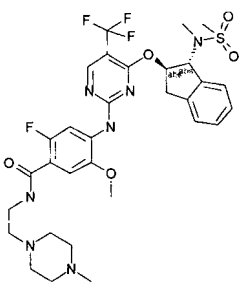
Ejemplo 68: 4-[4-((1*R*,2*R*)-1-Acetilamino-indan-2-iloxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida

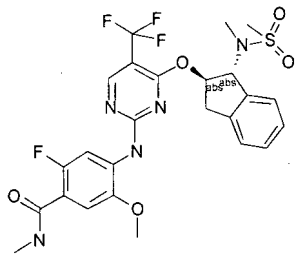
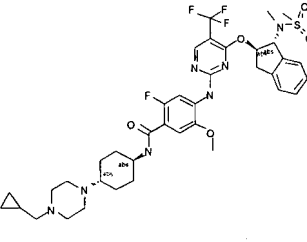
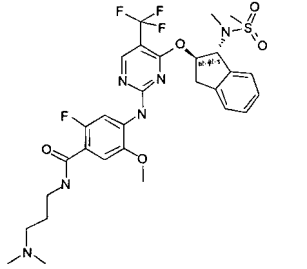
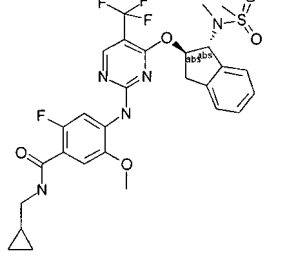
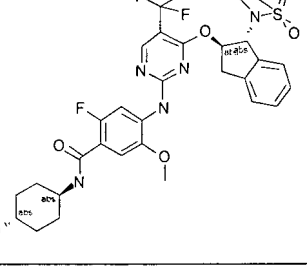


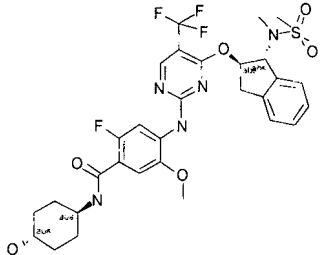
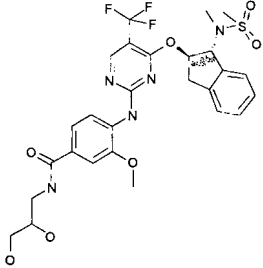
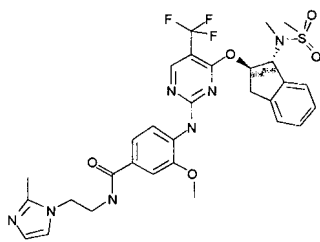
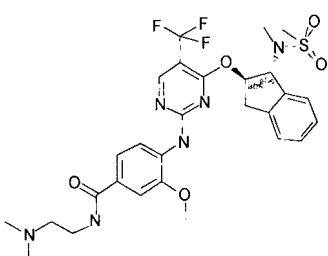
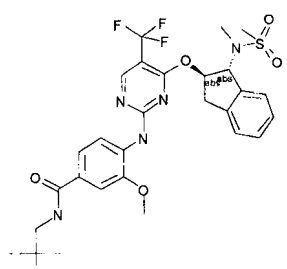
Se suspenden *N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-indan-1-il)-acetamida (43 mg) y 4-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida (50 mg) en 0,70 mL de dioxano, se añade Cs₂CO₃ (184 mg) y una pequeña cantidad de MgSO₄ y se agita a 85 °C durante una noche. Se deja enfriar la mezcla de reacción hasta TA y se elimina el disolvente en un evaporador rotativo. Se toma el residuo en MeOH y se purifica mediante HPLC preparativa. Se liofilizan las fracciones que contienen producto.

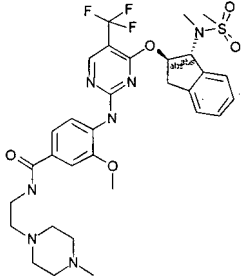
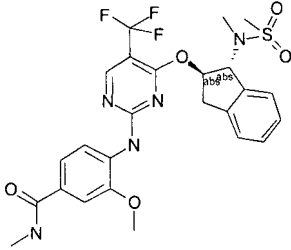
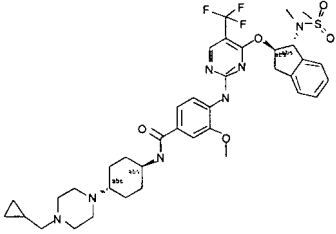
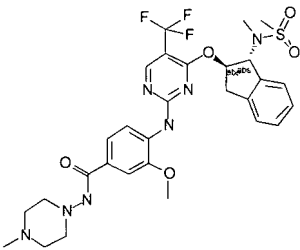
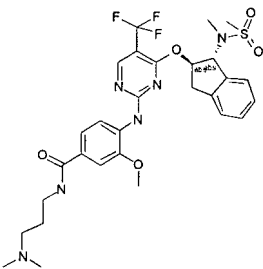
De manera análoga a las síntesis de los Ejemplos 26, 27 y 68 descritos en lo que antecede se puede acceder también a los siguientes Ejemplos de la tabla o bien a otros ejemplos comparables a partir de los correspondientes precursores, que o bien son asequibles comercialmente o bien se pueden preparar según metodicas conocidas de la bibliografía.

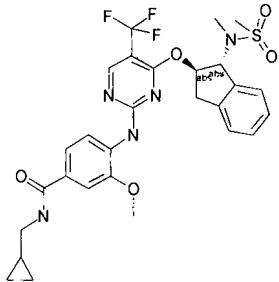
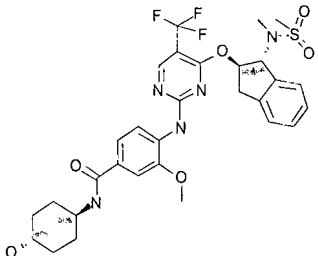
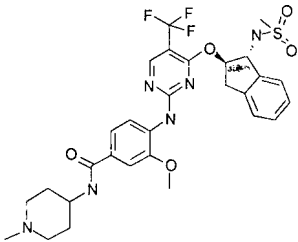
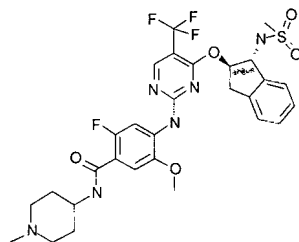
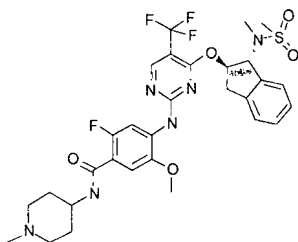
Tabla 1: Ejemplos 1 – 111

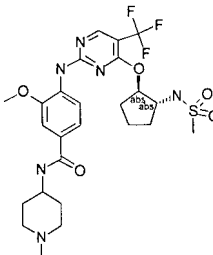
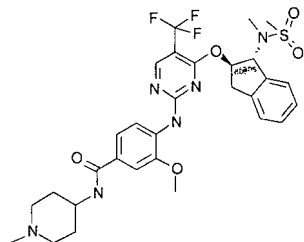
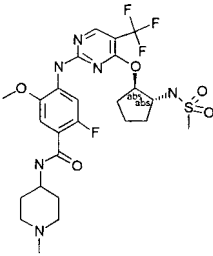
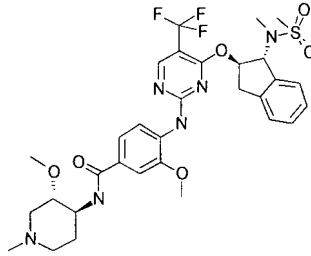
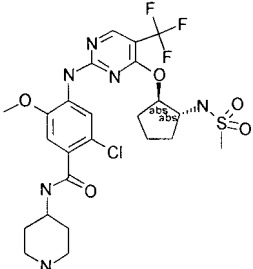
N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
1		600	2,05
2		641	2,12
3		640	2,38
4		678	1,99
5		696	2,03

N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
6		584	2,05
7		790	2,26
8		655	2,16
9		624	2,24
10		668	2,03

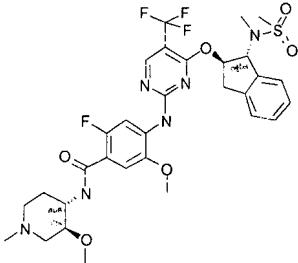
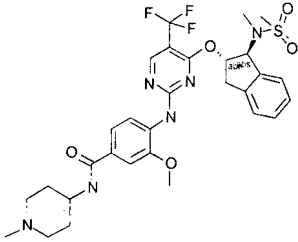
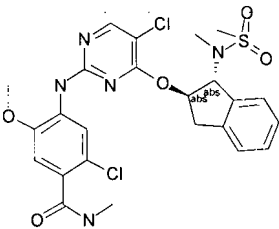
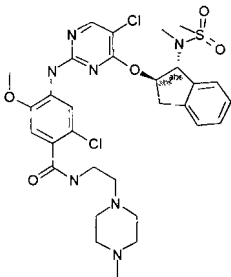
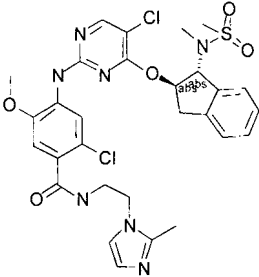
N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
11		668	2,02
12		626	1,82
13		660	1,92
14		623	1,85
15		622	2,07

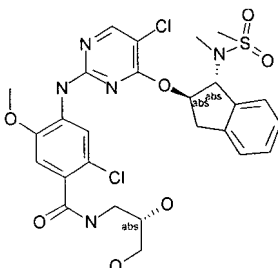
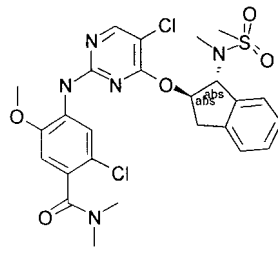
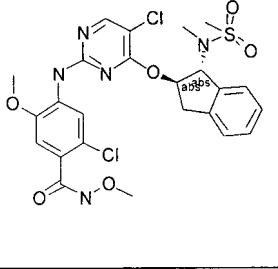
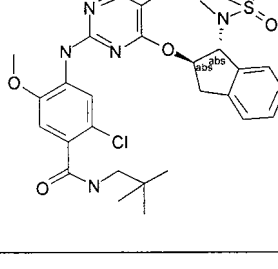
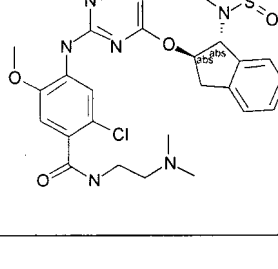
N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
16		678	1,77
17		566	1,76
18		772	2,00
19		650	1,70
20		637	2,11

N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
21		606	2,12
22		650	1,97
23		635	1,96
24		653	2,01
25		667	2,10

N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
26		587	1,80
27		649	1,99
28		605	1,89
29		679	1,94
30		621	1,87

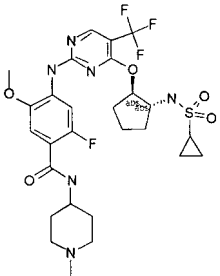
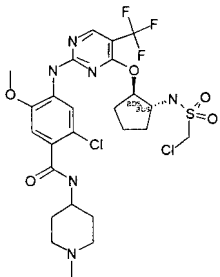
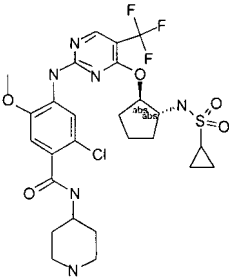
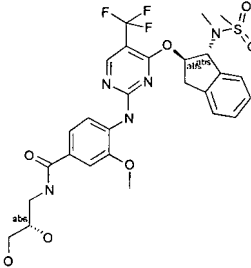
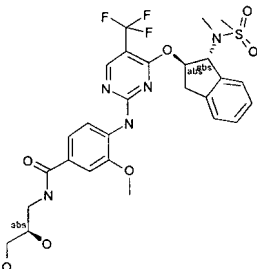
80
24

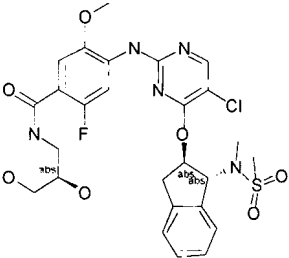
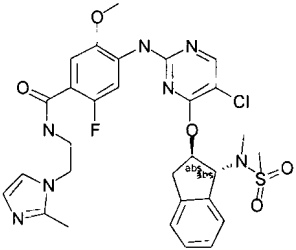
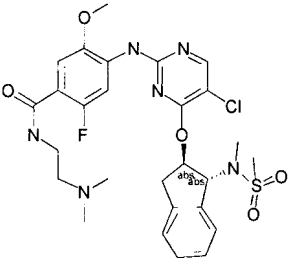
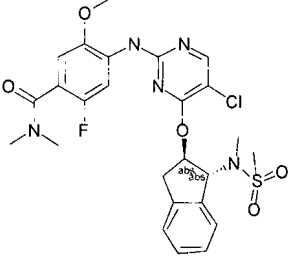
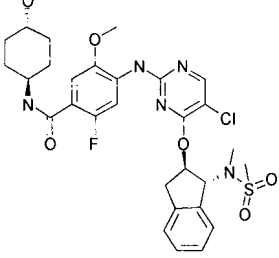
N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
31		697	2,08
32		649	1,98
33		532	1,88
34		678	1,92
35		660	1,87

N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
36		626	1,77
37		580	2,02
38		582	1,50
39		622	2,20
40		623	1,94

81
88

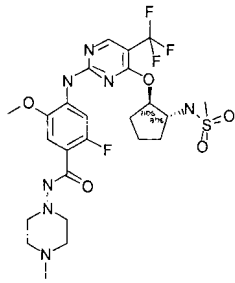
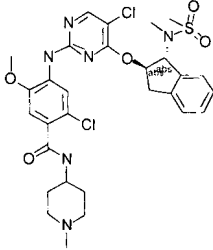
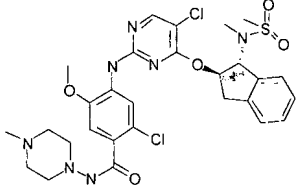
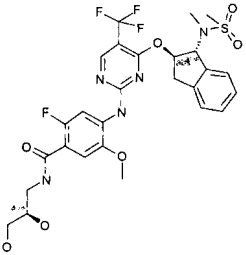
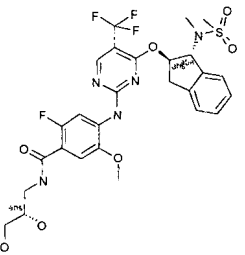
N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
41		637	2,02
42		626	1,77
43		566	1,69
44		619	2,05
45		639	2,05

N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
46		631	2,04
47		655	1,92
48		647	1,96
49		626	1,82
50		626	1,82

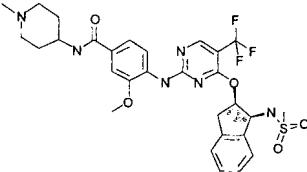
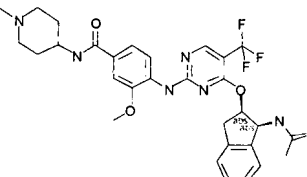
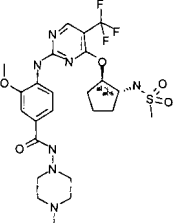
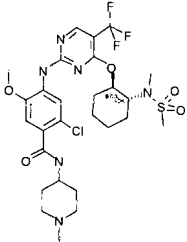
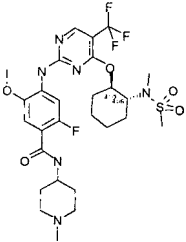
N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
51		610	1,83
52		644	1,91
53		607	2,06
54		564	2,02
55		634	1,97

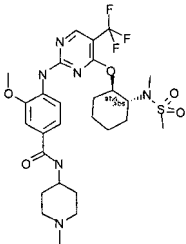
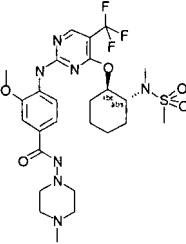
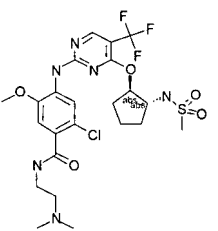
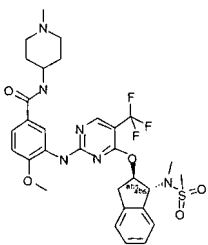
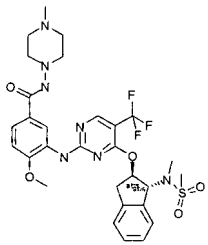
N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
56		608	1,80
57		662	1,98
58		756	2,22
59		634	1,88
60		621	2,18

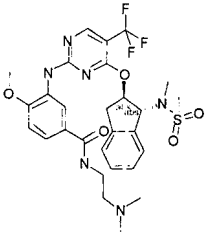
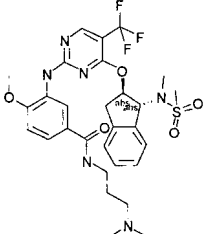
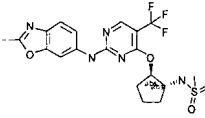
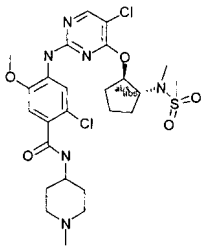
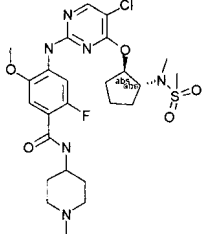
83
84

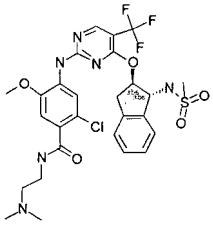
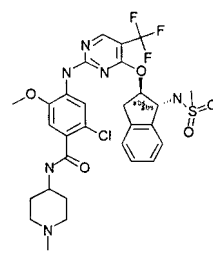
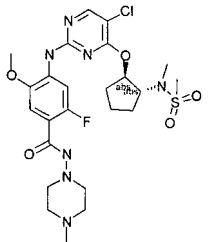
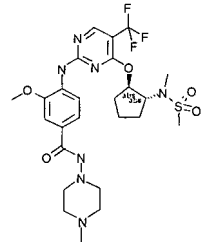
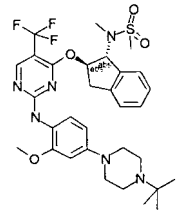
N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
61		606	1,77
62	Quiral 	649	1,97
63	Quiral 	650	1,85
64		644	1,88
65		644	1,87

N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
66		590	2,31
67	Quiral 	550	2,06
68	Quiral 	599	1,83
69	Quiral 	649	2,00
70	Quiral 	649	1,99

N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
71	Quiral 	635	1,85
72	Quiral 	599	1,84
73	Quiral 	588	1,66
74	Quiral 	649	1,93
75	Quiral 	633	1,98

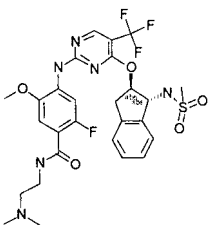
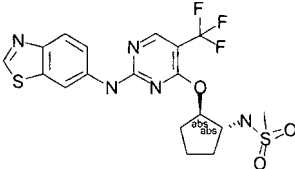
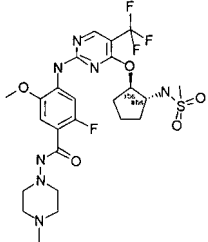
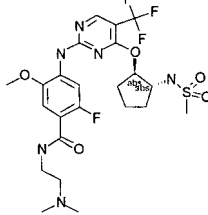
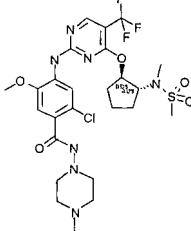
N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
76	Quiral 	615	1,90
77	Quiral 	616	1,76
78	Quiral 	595	1,87
79	Quiral 	649	1,95
80	Quiral 	650	1,82

N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
81	Quiral 	623	1,96
82	Quiral 	637	2,01
83	Quiral 	472	1,82
84	Quiral 	601	1,84
85	Quiral 	585	1,89

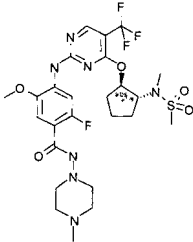
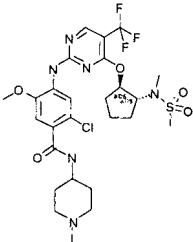
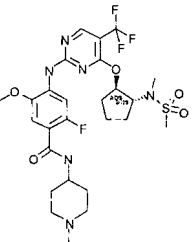
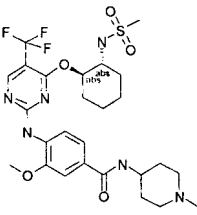
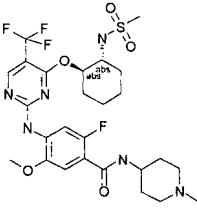
N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
86	Quiral 	643	1,98
87	Quiral 	669	2,06
88	Quiral 	586	1,73
89	Quiral 	602	1,72
90	Quiral 	649	2,35

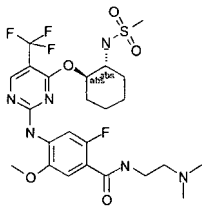
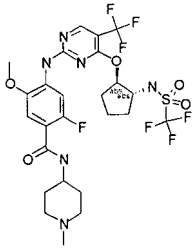
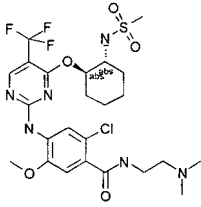
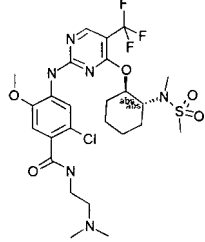
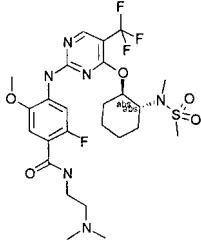
86
85

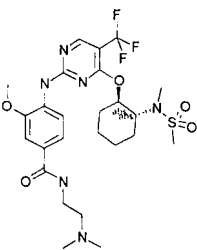
N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
91	Quiral	649	2,04
92	Quiral	649	2,12
93	Quiral	635	1,85
94	Quiral	566	1,94
95	Quiral	609	1,90

N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
96	Quiral 	627	2,02
97	Quiral 	474	1,82
98	Quiral 	606	1,73
99	Quiral 	579	2,02
100	Quiral 	636	1,85

87
86

N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
101	Quiral 	620	1,81
102	Quiral 	635	1,89
103	Quiral 	619	2,04
104	Quiral 	601	1,82
105	Quiral 	619	1,90

N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
106	Quiral 	593	1,92
107	Quiral 	659	1,48
108	Quiral 	609	1,86
109	Quiral 	623	1,96
110	Quiral 	607	2,00

N.º	Estructura	MS (M+H) ⁺	t _{ret} [min]
111	 Quiral	589	1,90

Los siguientes ejemplos describen la acción biológica de los compuestos conformes a la invención, sin limitar la invención a estos ejemplos.

5

Ensayos de enzimas PTK2

Ensayo 1

Este ensayo utiliza enzima PTK2 activa (Invitrogen código PV3832) y poli-Glu-Tyr (4:1, Sigma P-0275) como sustrato de cinasa. La actividad de cinasa se comprueba por medio de la fosforilación del sustrato en un ensayo DELFIA™. El sustrato fosforilado se detecta con el anticuerpo para fosfotirosina PT60 marcado con europio (Perkin Elmer, N.º: AD00400).

Para la determinación de las curvas de concentración-efecto con inhibidores de PTK2, se diluyen los compuestos en serie en 10% de DMSO/H₂O y por cavidad de una placa de microtitulación de 96 cavidades (placa clara de fondo en U, Greiner N.º: 650101) se dispensan 10 µL de cada dilución (los inhibidores se ensayan por duplicado) y se mezclan con 10 µL/cavidad de cinasa PTK2 (0,01 µg/cavidad). Previamente se diluye la cinasa PTK2 de manera correspondiente con tampón de dilución de cinasa (TRIS/HCl 20 mM pH 7,5, EDTA 0,1 mM, EGTA 0,1 mM, ortovanadato de sodio 0,286 mM, glicerol al 10% con adición de BSA recién preparada (fracción V, 1 mg/mL) y DTT (1 mM)). El compuesto de ensayo y la cinasa PTK2 son preincubados durante 1 h a TA y se agitan con 500 rev/min. La reacción se inicia por adición de 10 µL/cavidad de sustrato poli (Glu,Tyr) (25 µg/cavidad de poli(Glu, Tyr), 0,05 µg/cavidad de poli(Glu,Tyr) biotinilado disuelto en TRIS/HCl 250 mM pH 7,5, DTT 9 mM) – la concentración final de DMSO es, en este caso, del 2%. Luego se añaden 20 µL de ATP Mix (TRIS/HCl 30 mM pH 7,5, Brij al 0,02%, ortovanadato de sodio

0,2 mM, acetato de magnesio 10 mM, EGTA 0,1 mM, 1x cóctel inhibidor de fosfatasa 1 (Sigma, N.º: P2850), ATP 50 µM (Sigma, N.º: A3377; solución madre 15 mM)). Después de 1 h de reacción de la cinasa (las placas se agitan a 500 rev/min), se detiene la reacción mediante la adición de 12 µL/cavidad de EDTA 100 mM, pH 8,0 y, en este caso, se agita durante otros 5 min a TA (500 rev/min). Se transfieren 55 µL de la mezcla de reacción a una placa de estreptoavidina (Strepta Well High Bind (transparente, 96 cavidades) de Roche, N.º: 11989685001) y se incuban durante 1 h a TA (bajo agitación con 500 rev/min). Luego se lava la placa de microtitulación tres veces con 200 µL/cavidad de D-PBS (Invitrogen, N.º: 14190). 100 µL de una solución con DELFIA Eu-N1 anticuerpos anti-fosfotirosina PT60 (Perkin Elmer, N.º: AD0040, diluido 1:2000 en tampón de ensayo DELFIA (Perkin Elmer, N.º: 1244-111)) y se incuba durante 1 h a TA (bajo agitación con 500 rev/min.). Luego se lava la placa tres veces con 200 µL/cavidad de tampón de lavado DELFIA (Perkin Elmer, N.º: 1244-114), se añaden 200 µL/cavidad de solución de refuerzo (Perkin Elmer, N.º: 1244-105) y se incuban durante 10 min a TA (agitación con 300 rev/min.).

La fluorescencia de europio retardada en el tiempo se mide luego en un equipo lector de placas de microtitulación (VICTOR³, Perkin Elmer). Sirven como control positivo cavidades que contienen los testigos de disolventes (2% de DMSO en tampón de ensayo) y que muestran una actividad de cinasa no inhibida. Las cavidades que contienen los tampones de ensayo en lugar de la enzima, sirven como testigos de la actividad de cinasa de fondo.

Los valores de CI_{50} se calculan a partir de análisis de concentración-efecto por cálculo iterativo con ayuda de un algoritmo de análisis de curvas sigmoidal (FIFTY, basado en GraphPAD Prism Versión 3,03) con coeficientes de Hill variables.

Ensayo 2

Este ensayo utiliza enzima PTK2 activa (Invitrogen código PV3832) y poli-Glu-Tyr (4:1, Sigma P-0275) como sustrato de cinasa. La actividad de cinasa se comprueba por medio de la fosforilación del sustrato en un ensayo DELFIATM. El sustrato fosforilado se detecta con el anticuerpo para fosfotirosina PT66 marcado con europio (Perkin Elmer, N.º: AD0040).

Para la determinación de las curvas de concentración-efecto con inhibidores de PTK2, primero se diluyen los compuestos en serie en 100 % de DMSO y luego en serie en tampón de dilución de cinasa (TRIS/HCl 20 mM pH 7,5, EDTA 0,1 mM, EGTA 0,1 mM, ortovanadato de sodio 0,286 mM, glicerol al 10 % con adición de BSA recién

preparada (fracción V, 1 mg/mL) y DTT (1 mM)) y por cavidad de una placa de microtitulación de 96 cavidades (placa clara de fondo en U, Greiner N.º: 650101) se dispensan 10 µL de cada dilución (los inhibidores se ensayan por duplicado) y se mezclan con 10 µL/cavidad de cinasa PTK2 (0,01 µg/cavidad). Previamente se diluye la cinasa PTK2 con tampón de dilución de cinasa de manera correspondiente. El inhibidor diluido de TPTK2 y la cinasa PTK2 son preincubados durante 1 h a TA y se agitan con 500 rev/min. Luego se añaden 10 µL/cavidad de sustrato Poly-Glu-Tyr (25 µg/cavidad de Poly-Glu-Tyr, 0,05 µg/cavidad de Poly-Glu-Tyr biotinilado disuelto en TRIS/HCl 250 mM, pH 7,5, DTT 9 mM). La reacción se inicia por adición de 20 µL de ATP Mix (TRIS/HCl 30 mM, pH 7,5, Brij al 0,02%, ortovanadato de sodio 0,2 mM, acetato de magnesio 10 mM, EGTA 0,1 mM, 1x cóctel inhibidor de fosfatasa 1 (Sigma, N.º: P2850), ATP 50 µM (Sigma, N.º: A3377; solución madre 15 mM)) – la concentración final de DMSO es en este caso del 0,5%. Después de 1 h de reacción de la cinasa (las placas se agitan a 500 rev/min), se detiene la reacción mediante la adición de 12 µL/cavidad de EDTA 100 mM, pH 8,0 y, en este caso, se agita durante otros 5 minutos a TA (500 rev/min). Se transfieren 55 µL de la mezcla de reacción a una placa de estreptoavidina (Strepta Well High Bind (transparente, 96 cavidades) de Roche, N.º: 11989685001) y se incuban durante 1 h a TA (bajo agitación con 500 rev/min). Luego se lava la placa de microtitulación cinco veces con 200 µL/cavidad de D-PBS (Invitrogen, N.º: 14190). Se añaden inmediatamente 100 µL de una disolución con DELFIA Eu-N1 anticuerpos anti-fosfotirosina PT66 (Perkin Elmer, N.º: AD0040, diluido 1:9000 en tampón de ensayo DELFIA (Perkin Elmer, N.º: 1244-111)) y se incuban durante 1 h a TA (bajo agitación con 500 rev/min.). Luego se lava la placa cinco veces con 200 µL/cavidad de tampón de lavado DELFIA (Perkin Elmer, N.º: 1244-114), se añaden 200 µL/cavidad de solución de refuerzo (Perkin Elmer, N.º: 1244-105) y se incuban durante 10 min a TA (agitación con 300 rev/min.).

La fluorescencia de europio retardada en el tiempo se mide luego en un equipo lector de placas de microtitulación (VICTOR³, Perkin Elmer). Sirven como testigo positivo cavidades que contienen los testigos de disolventes (0,5% de DMSO en tampón de ensayo) y que muestran una actividad de cinasa no inhibida. Las cavidades que contienen los tampones de ensayo en lugar de la enzima, sirven para el control de la actividad de cinasa de fondo.

Los valores de CI_{50} se calculan a partir de análisis de concentración-efecto por cálculo iterativo con ayuda de un algoritmo de análisis de curvas sigmoidal (FIFTY, basado en GraphPAD Prism Versión 3,03) con coeficientes de Hill variables.

En la siguiente Tabla 2 se enumeran los valores de Cl_{50} de los compuestos de Ejemplo 1-111 tal como resultan de la determinación del ensayo 1 o bien del ensayo 2 (*). De esta manera, queda suficientemente documentada la actividad inhibidora de los compuestos de acuerdo con la invención.

Tabla 2

N.º	PTK2 1 h Cl_{50} [nM]	N.º	PTK2 1 h Cl_{50} [nM]	N.º	PTK2 1 h Cl_{50} [nM]
1	6	29	3	57	2
2	5	30	1	58	6
3	3	31	3	59	6
4	5	32	400	60	3
5	4	33	7	61	4
6	17	34	2	62	3
7	8	35	2	63	3
8	4	36	3	64	6
9	19	37	28	65	10
10	7	38	1	66	16
11	7	39	6	67	16
12	4	40	3	68	2
13	4	41	2	69	42
14	3	42	4	70	238
15	11	43	22	71	17
16	4	44	6	72	174
17	13	45	5	73	2
18	4	46	34	74	0,42
19	4	47	3	75	0.31
20	3	48	22	76	0,29
21	12	49	5	77	0,3
22	8	50	4	78	0,37
23	3	51	13	79	0,4*
24	1	52	6	80	0,41
25	2	53	4	81	0.31
26	1	54	92	82	0,38
27	1	55	6	83	1
28	2	56	9	84	0,32

70
69

N.º	PTK2 1 h Cl ₅₀ [nM]
85	0,37
86	0,45
87	0,28
88	0,37
89	0,33
90	0,85*
91	4
92	3
93	0,42

N.º	PTK2 1 h Cl ₅₀ [nM]
94	5
95	0,56
96	0,54
97	2
98	4
99	0,37
100	0,26
101	0,3
102	0.61

N.º	PTK2 1 h Cl ₅₀ [nM]
103	0,28
104	0,32
105	0,39
106	1
107	103
108	0,44
109	0,35
110	0,35
111	0,36

Ensayo de agar blando

Este ensayo celular se utiliza para determinar la influencia de inhibidores de PTK2 sobre el crecimiento de células de carcinoma de próstata PC-3 en agar blando (en inglés 'anchorage-independent growth'). Después de un tiempo de incubación de dos semanas, se comprueba la actividad celular por medio de tinción con Alamar Blue (resazurina).

Se cultivan células PC-3 (ATCC CRL-1435) en frascos de cultivo celular (175 cm²) con medio F12 de Kaighn (Gibco, N.º: 21127), que está suplementado con 10% de suero fetal de ternero (Invitrogen, N.º: 16000-044). Los cultivos se incuban en incubadora a 37 °C y 5% de CO₂ y se traspasan dos veces por semana. La preparación de ensayo se realiza en placas de microtitulación (Greiner, N.º: 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, N.º: 18300-012), luego de una capa de células 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, N.º: 14200) y H₂O y así se prediluye hasta 3% de agarosa en 1 x D-PBS. Se ajusta con medio de cultivo (F12 de Kaighn /10% de FCS) y FCS hasta una dilución final de 1,2% de agarosa en medio F12 de Kaighn con 10% de FCS. En cada cavidad de una placa de microtitulación se disponen 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 %; N.º: 25300), se cuentan y se siembran en 60 µL de medio F12 de Kaighn (10% de FCS) con adición de 0,3% de agarosa (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
5 concentración final de 1% de DMSO. Las células se incuban a 37 °C y 5% de CO₂ 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/cavidad de una suspensión de Alamar Blue y se incuban durante aprox. 8 h en incubadora a 37 °C. Como testigo positivo se llenan las
10 cavidades vacías con una mezcla de 18 µL de Alamar Blue reducido en autoclave y 180 µL de medio F12 de Kaighn (10% de FCS). La intensidad fluorescente se determina por medio de un espectrómetro de fluorescencia (Spectra-MAX GeminiXS, Molecular Devices). La longitud de onda de excitación es, en este caso, 530 nm, y la longitud de onda de emisión 590 nm.

15 Los valores de CE₅₀ se calculan a partir de análisis de concentración-efecto por cálculo iterativo con ayuda de un algoritmo de análisis de curvas sigmoidal (FIFTY, basado en GraphPAD Prism Versión 3,03) con coeficientes de Hill variables.

Ensayo de fosfo-PTK2 (pY397)

20 Este ensayo celular se utiliza para determinar la influencia de inhibidores de PTK2 sobre el status de la fosforilación de PTK2 en la tirosina 397 (pY397).

Se cultivan células PC-3 (carcinoma de próstata, ATCC CRL-1435) en frascos de cultivo celular (175 cm²) con medio F12 de Kaighn (Gibco, N.º: 21127) con adición de 10% de suero fetal de ternero (Invitrogen, N.º: 16000-044). Los cultivos se incuban en
25 incubadora a 37 °C y 5% de CO₂ y se traspasan dos veces por semana. Para la preparación de ensayo, se distribuyen en placas 2 x 10⁴ células por cavidad/90 µL de medio en placas de microtitulación de 96 cavidades (Costar, N.º: 3598) y se incuban durante la noche en incubadora a 37 °C y 5% de CO₂. Los compuestos de ensayo (10 µL de una dilución en serie) se añaden al día siguiente. La concentración de los compuestos
30 de ensayo cubre usualmente un rango de 50 µM a 0,8 nM. Los compuestos de ensayo (solución madre: 10 mM en 100% de DMSO) se diluyen en medio/medio con 10% de DMSO de tal manera la concentración final es de 1% de DMSO. Las células se incuban luego en incubadora a 37 °C y 5% de CO₂ durante 2 h. Luego se extrae el sobrenadante de cultivo y las células se fijan con 150 µL de formaldehído al 4% en D-PBS durante
35 20 min a TA. El tapiz celular se lava cinco veces con 200 µL de 0,1% de Triton X-100 en

U
Jo

D-PBS durante 5 min por vez y luego se incuba durante 90 min con tampón de bloqueo (5% de leche en polvo descremada (Maresi Fixmilch) en TBST (Tris/HCl 25 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, 0,05% de Tween 20). El tampón de bloqueo se reemplaza por 50 µL del primer anticuerpo monoclonal de conejo anti-fosfo PTK2 [pY397] (Invitrogen/Biosource, N.º: 44-625G), que se diluye 1:200 en tampón de bloqueo. Con fines de control, se emplea de manera alternativa un anticuerpo PTK2 [total] (clon 4.47 monoclonal de ratón, Upstate, N.º: 05-537), diluido 1:400 en tampón de bloqueo. Esta incubación se realiza a 4 °C durante una noche. Más tarde, se lava el tapiz celular cinco veces con 100 µL de 0,1% de Tween en D-PBS durante 5 min y se realiza la adición de 50 µL/cavidad del segundo anticuerpo. Para la detección de anticuerpo ligado de fosfo-PTK2 [pY397] se emplea un anticuerpo de cabra-anti-conejo que está acoplado con peroxidasa de rábano picante (Dako, N.º: P0448; dilución 1:500 en tampón de bloqueo). Para la detección de anticuerpos ligados de PTK2 [total] se usa un anticuerpo de conejo-anti-ratón, que también está acoplado con peroxidasa de rábano picante (Dako, N.º: PO161; dilución 1:1000 en tampón de bloqueo). Esta incubación se realiza durante 1 h a TA bajo ligera agitación. El tapiz celular se lava nuevamente cinco veces con 100 µL de 0,1% de Tween en D-PBS durante 5 min por vez. Se lleva a cabo una tinción 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 (H₂O₂) (KPL, N.º: 50-65-02). El desarrollo del color se lleva a cabo durante 10 - 30 minutos en la oscuridad. La reacción se detiene por medio de la adición de 100 µL/cavidad de una solución 1 M de ácido fosfórico. La absorción se determina fotométricamente a 450 nm con un instrumento para la medida de la absorción (VICTOR³ PerkinElmer). Para determinar los valores de CE₅₀, se recurre a la inhibición de la tinción inmune anti-fosfo PTK2 [pY397]. La tinción con anticuerpos anti-PTK2 [total] sirve para fines de control y deberá permanecer constante bajo la influencia de los inhibidores.

Los valores de CE₅₀ 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.

Los compuestos de Ejemplo 1 - 100 presentan un valor de CE₅₀ (PC-3) menor que 10 µM, por lo general menor que 1 µM.

Las sustancias de la presente invención son inhibidores de cinasa PTK2. Gracias a sus propiedades biológicas, los nuevos compuestos de la fórmula general **(1a)** ó **(1b)**, sus isómeros y sus sales fisiológicamente tolerables son apropiados para el tratamiento de enfermedades que están caracterizadas por una proliferación celular excesiva o

anormal.

A enfermedades de este tipo pertenecen, por ejemplo: infecciones víricas (por ejemplo, HIV y sarcoma de Kaposi), enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias (por ejemplo colitis, artritis, enfermedad de Alzheimer, glomerulonefritis y curación de heridas),
5 infecciones bacterianas, fúngicas y/o parasitarias, leucemias, 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, osteocitos y células de la médula ósea, células de cartílago o de la musculatura lisa o células epiteliales (por
10 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 de acuerdo con la invención, pero sin estar limitado a ello:
tumores cerebrales tales como, por ejemplo, neurinoma acústico, astrocitomas tales
15 como astrocitoma fibrilar, protoplasmático, gemistocitario, anaplásico, pilocítico, glioblastoma, gliosarcoma, xantoastrocitoma pleomórfico, astrocitoma de células gigantes subependimales y astrocitoma infantil desmoplásico; linfomas cerebrales, metástasis cerebrales; tumores hipofisarios como prolactinoma, incidentaloma hipofisario, adenoma que produce HGH (hormona humana del crecimiento, en inglés "human growth
20 hormone") 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 del glomo carotídeo, tumores en el sistema nervioso periférico tales como neuroma por amputación, neurofibroma, neurinoma
25 (neurilemmoma, schwannoma) y schwannoma maligno, así como tumores en el sistema nervioso central tales 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 palpebral); retinoblastoma; carcinoma de páncreas; carcinoma de vejiga; tumores
30 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
35 tubular, carcinoma de Paget; linfomas no Hodgkin (siglas en inglés NHL) (NHL

B-linfáticos o T-linfáticos) tales como por ejemplo leucemia de células pilosas, linfoma de Burkitt o mucosis fungoide; enfermedad de Hodgkin; cáncer de útero (carcinoma del cuerpo o carcinoma de endometrio); síndrome de CUP (carcinoma de tumor primario desconocido, en inglés Cancer of Unknown Primary); cáncer de ovario (carcinoma de ovario - cistoma mucinoso o seroso, tumores de endometrio, tumores de células claras, tumor de Brenner) carcinoma de vesícula 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 tal 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 osificante, osteofibroma, fibroma óseo desmoplásico, fibrosarcoma óseo, histiocitoma fibroso maligno, osteoclastoma o tumor de células gigantes, sarcoma de Ewing, y plasmocitoma, tumores del cuello y la cabeza tales como, por ejemplo, tumores de los labios y la cavidad bucal (carcinoma de labios, lengua, cavidad bucal), carcinoma nasofaríngeo (tumores nasales, linfopitelioma), carcinoma de faringe, carcinomas orofaríngeos, carcinomas de tonsilas (malignoma de tonsilas) y carcinomas de (la base de) la lengua, carcinoma hipofaríngeo, carcinoma de laringe, tumores de las cavidades 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 papilar, tubular o mucinoso, carcinoma adenoescamoso, escamoso o indiferenciado); melanomas malignos tales como, por ejemplo, melanoma superficial (SSM), nodular (NMM), lentigo-maligno (LMM), acrolentiginoso (ALM) o amelanótico (AMM); cáncer renal tal como, por ejemplo, carcinoma de células renales (hiper nefroma o tumor de Grawitz); carcinoma de esófago; carcinoma de pene; carcinoma de próstata; tumores vaginales (carcinoma vaginal o cervical); 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 y a largo plazo de las enfermedades antes 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

celular, sustancias antiangiogénicas, esteroides o anticuerpos.

Los compuestos de la fórmula general (1a) y (1b) se pueden usar solos o en combinación con otras sustancias activas de acuerdo con la invención, eventualmente también en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas.

5 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, fludrocortisona, fluoximesterona, 10 medroxiprogesterona, octreotida), 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 (en inglés "growth factors") tales como, por ejemplo, factor de crecimiento derivado de plaquetas ("platelet derived growth factor") y factor de crecimiento hepatocítico 15 ("hepatocyte growth factor"), inhibidores son, por ejemplo, anticuerpos contra el factor de crecimiento, anticuerpos contra el receptor de factor de crecimiento, e inhibidores de la tirosina cinasa tales como, por ejemplo, gefitinib, lapatinib y trastuzumab); inhibidores de la transducción de señales (por ejemplo, imatinib y sorafenib); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos como metotrexato, premetrexed y raltitrexed, análogos de pirimidina 20 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 doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarrubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, 25 carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo, estramustina, mecloretamina, melfalano, clorambucilo, busulfano, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas tales como, por ejemplo, carmustina y lomustina, tiotepa); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca tales como, por ejemplo, vinblastina, vindesina, vinorelbina y vincristina; y taxanos tales como paclitaxel, docetaxel); 30 inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas tales como por ejemplo etopósido y etopofos, tenipósido, amsacrina, topotecano, irinotecano, mitoxantrona) y diversos agentes quimioterapéuticos tales como amifostina, anagrelida, clodronato, filgrastin, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazona, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfímero.

35 Otros posibles participantes en la combinación son 2-clorodesoxiadenosina,

93
82

2-fluorodesoxicitidina, 2-metoxiestradiol, 2C4, 3-aletina, 131-I-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-
-hidroxicamptotecina, 16-azaepotilona B, A 105972, A 204197, aldesleucina, alitretinoína,
altretamina, alvocidib, amonafida, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquona, apomina,
aranosa, arglabina, arzoxifeno, atamestano, atrasentano, auristatina PE, AVLB, AZ10992,
5 ABX-EGF, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244, ARRY-704/AZD-8330, AS-703026,
azacidina, azaepotilona B, azonafida, BAY-43-9006, BBR-3464, BBR-3576,
bevacizumab, biricodar dicitrato, BCX-1777, bleocina, BLP-25, BMS-184476,
BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992,
BIBF 1120, ácido bleomicínico, bleomicina A, bleomicina B, briostatina-1, bortezomib,
10 brostalicina, busulfano, profármaco de CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib,
canfosfamida, capecitabina, carboxifalatoplatino, CCI-779, CEP-701, CEP-751, CBT-1,
cefixima, ceflatonina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleucina, cemadotina, CH4987655/RO-
4987655, clorotrianiseno, cilengitida, ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602,
clofarabina, colquicina, combretastatina A4, CHS-828, CLL-Thera, CMT-3, criptoficina 52,
15 CTP-37, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorrubicina, citarabina, D 24851, decitabina,
deoxorrubicina, deoxirubicina, deoxicoformicina, depsipéptido, desoxiepotilona B,
dexametasona, dexrazoxanet, dietilestilbestrol, diflomotecano, didox, DMDC, dolastatina
10, doranidazol, E7010, E-6201, edatrexato, edotreótido, efaproxiral, eflornitina, EKB-569,
EKB-509, elsamitrucina, epotilona B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-OCH3,
20 etinilcitidina, etinilestradiol, exatecano, exatecano mesilato, exemestano, exisulind,
fenretinida, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFIRI, formestano, galarrubicina,
maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecano, glufosfamida, GCS-100,
inmunógeno G17DT, GMK, GPX-100, GSK-5126766, GSK-1120212, GW2016,
granisetron, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurónico,
25 hidroxurea, caproato de hidroxiprogestero, ibandronato, ibritumomab, idatrexato,
idenestrol, IDN-5109, IMC-1C11, Immunol, indisulam, interferón alfa-2a, interferón
alfa-2b, interleucina-2, ionafarnib, iproplatino, irofulveno, isohomohalicondrina-B,
isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrógenos conjugados,
kahalida F, ketoconazol, KW-2170, lobaplatino, leflunomida, lenograstim, leuprolida,
30 leuporelina, lexidronam, LGD-1550, linezolida, lutecio-texafirina, lometrexol, losoxantrona,
LU 223651, lurtotecano, mafosfamida, marimastat, mecloroetamina, metiltestosterona,
metilprednisolona, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MGTV, midostaurina, ácido
minodróico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MLN518, motexafina-gadolinio, MS-209,
MS-275, MX6, neridronato, neovastat, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelina,
35 N-acetilcisteína, 06-benzilguanina, omeprazol, oncófago, ormiplatino, ortataxel,

oxantrazol, estrógeno, patupilon, pegfilgrastim, PCK-3145, PEG-filgrastim, PBI-1402, PEG-paclitaxel, PEP-005, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosina, alcohol perílico, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426, PT-100, picoplatino, butirato de pivaloiloximetilo, pixantrona, fenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamicina, ácido poliprénico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, RAF-265, ramosetrona, ranpirnasa, RDEA-119/BAY 869766, análogo de rebecamicina, revimida, RG-7167, rizoxina, rhu-Mab, risedronato, rituximab, rofecoxib, Ro-31-7453, RO-5126766, RPR 109881A, rubidazona, rubitecano, R-flurbiprofeno, S-9788, sabarrubicina, SAHA, sargramostim, satraplatino, SB 408075, SU5416, SU6668, SDX-101, semustina, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SRL-172, sorafenib, espiroplatino, escualamina, ácido suberanolhidroxámico, Sutent, T 900607, T 138067, TAS-103, tacedinalina, talaporfina, tariquitar, taxotero, taxoprexina, tazaroteno, tegafur, temozolamida, tesmilifeno, testosterona, propionato de testosterona, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacitabina, talidomida, Theralux, terarrubicina, timectacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofina, trabectedina, TransMID-107, ácido transretinoico, traszutumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, urocidina, valrubicina, vatalanib, vincristina, vinflunina, virulizina, WX-UK1, Vectibix, Xeloda, XELOX, XL-281, XL-518/R-7420, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZDI839, zoledronato y zosuquidar.

Las formas de administración apropiadas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones – en especial, soluciones para inyección (s.c., i.v., i.m.) e infusión - jarabes, emulsiones o polvos dispersables. En este caso, la proporción del compuesto o de los compuestos farmacéuticamente activos debe situarse en cada caso en el intervalo de 0,1 - 90 % en peso, preferiblemente 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.

Por ejemplo, se pueden obtener los comprimidos correspondientes por mezcla de la sustancia o las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para lograr un efecto de depósito tales como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden constar también de varias

94
85

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 arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. 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 las sustancias auxiliares antes mencionadas en el caso de los comprimidos.

Los jarabes de las sustancias activas o las combinaciones de sustancias activas 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 isotonzantes, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes tales como sales alcalinas del ácido etilendiaminotetracético, utilizando eventualmente emulsionantes y/o dispersantes, pudiendo emplearse, en el caso de utilizar agua como agente de dilución, 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 varias sustancias activas, o bien combinaciones de sustancias activas, pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con vehículos inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolas 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 (por ejemplo fracciones del petróleo), aceites de origen vegetal (por ejemplo aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (por ejemplo etanol o glicerina), sustancias de soporte tales como, por ejemplo, harinas minerales naturales (por ejemplo caolines, arcillas, talco,

greda), harinas minerales sintéticas (por ejemplo ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (por ejemplo azúcar de caña, lactosa y glucosa), agentes emulsionantes (por ejemplo lignina, lejías al sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y agentes deslizantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

La administración se realiza de forma usual, con preferencia por vía oral o transdérmica, con preferencia especial por vía oral. En el caso de la administración por vía oral, los comprimidos pueden contener, por supuesto, además de los vehículos mencionados, también aditivos tales como, por ejemplo, citrato de sodio, carbonato cálcico y fosfato dicálcico, junto con distintos aditivos 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 a las sustancias activas se les puede añadir, además de los aditivos antes citados, diferentes correctores de sabor o colorantes.

Para el caso de la administración por vía parenteral, se pueden usar soluciones de los principios activos empleando materiales vehiculantes líquidos apropiados.

La dosificación para la administración intravenosa se sitúa en 1 - 1000 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 distribuir las en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran la presente invención sin limitar su alcance:

95
87

Ejemplos de formulación farmacéutica

A)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
	Sustancia activa según la fórmula (1a)(1b)	100 mg
5	lactosa	140 mg
	almidón de maíz	240 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
	estearato de magnesio	<u>5 mg</u>
		500 mg

10 Se mezclan entre sí la sustancia activa finamente molida, la lactosa y una parte del almidón de maíz. Se tamiza la mezcla, a continuación se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Se tamizan el granulado, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio y se mezclan entre sí.

15 Se prensa la mezcla para formar comprimidos de una forma y tamaño apropiados.

B	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
	Sustancia activa según la fórmula (1a)(1b)	80 mg
	lactosa	55 mg
20	almidón de maíz	190 mg
	celulosa microcristalina	35 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
	carboximetil-almidón de sodio	23 mg
	estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
25		400 mg

Se mezclan entre sí la sustancia activa finamente molida, una parte del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona, se tamiza la mezcla y se elabora con el resto del almidón de maíz y agua para formar un granulado que se seca y

30 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)	<u>Solución en ampollas</u>	
	Sustancia activa según la fórmula (1a)(1b)	50 mg
35	cloruro de sodio	50 mg

Aqua pro inj.

5 ml

Se disuelve la sustancia activa al pH propio o, eventualmente, a pH 5,5 - 6,5 en agua y se mezcla con cloruro de sodio como isotonicante. La solución obtenida se filtra exenta de pirógenos y se envasa el filtrado en ampollas en condiciones
5 asépticas, que luego se esterilizan y se cierran por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de sustancia activa.

10

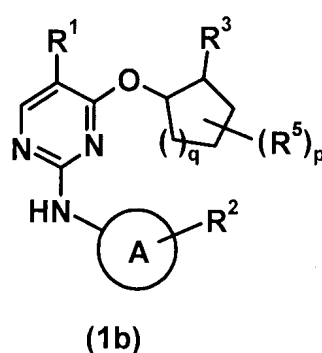
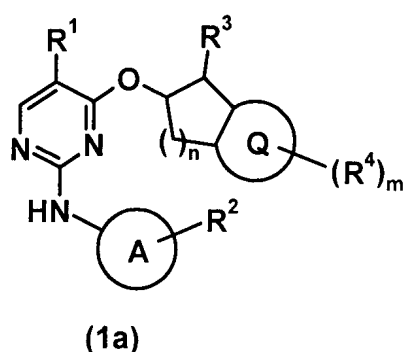
15

95
98

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (1a) y (1b)

5



, en donde

A significa un radical, eventualmente sustituido con uno o varios R^2 iguales o diferentes, seleccionado del grupo consistente en cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-15} y heteroarilo de 5-12 miembros;

Q significa un radical, eventualmente sustituido con uno o varios R^4 , iguales o diferentes, seleccionado del grupo consistente en fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

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

R^2 , R^4 y R^5 significan en cada caso, de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical seleccionado del grupo consistente en 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 $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-N(R^9)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^9)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^9)S(O)R^c$, $-N(R^9)S(O)OR^c$, $-N(R^9)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^9)S(O)_2OR^c$, $-N(R^9)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^9)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^9)C(O)OR^c$, $-N(R^9)C(O)SR^c$, $-N(R^9)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^9)C(O)NR^9NR^cR^c$, $-[N(R^9)C(O)]_2R^c$, $-N(R^9)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^9)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^9)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$ y $-[N(R^9)C(O)]_2OR^c$;

cada R^a está seleccionado, de manera independiente entre sí, 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 R^b es un radical adecuado y en cada caso, de manera independiente entre sí, está
 5 seleccionado del grupo consistente en =O, -OR^c, haloalquiloxi C₁₋₃, -OCF₃, =S, -SR^c,
 =NR^c, =NOR^c, =NNR^cR^c, =NN(R^g)C(O)NR^cR^c, -NR^cR^c, -ONR^cR^c, -N(OR^c)R^c, -N(R^g)NR^cR^c,
 halógeno, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^c, -S(O)OR^c,
 -S(O)₂R^c, -S(O)₂OR^c, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)₂OR^c,
 -OS(O)NR^cR^c, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)SR^c, -C(O)NR^cR^c,
 10 -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,
 15 -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;

20 cada R^c es, de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente
 sustituido con uno o varios R^d y/o R^e , iguales o diferentes, seleccionado del grupo
 consistente en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilalquilo C₄₋₁₁, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo
 C₇₋₁₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros,
 heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y
 25 heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada R^d es un radical adecuado y en cada caso, de manera independiente entre sí, está
 seleccionado del grupo consistente en =O, -OR^e, haloalquiloxi C₁₋₃, -OCF₃, =S, -SR^e,
 =NR^e, =NOR^e, =NNR^eR^e, =NN(R^g)C(O)NR^eR^e, -NR^eR^e, -ONR^eR^e, -N(R^g)NR^eR^e, halógeno,
 -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^e, -S(O)OR^e, -S(O)₂R^e,
 30 -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,
 35 -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,

$-N(R^g)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$,
 $-N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$,
 $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$,
 $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$,
 5 $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$,
 $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$;

cada R^e es, de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente
 sustituido con uno o varios R^f y/o R^g , iguales o diferentes, seleccionado del grupo
 consistente en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilalquilo C_{4-11} , arilo C_{6-10} , arilalquilo
 10 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, de manera independiente entre sí, está
 seleccionado del grupo consistente en halógeno y $-CF_3$;

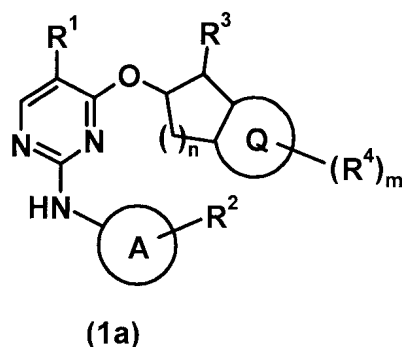
15 cada R^g es, de manera independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} ,
 cicloalquilalquilo C_{4-11} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroalquilo de 2-6 miembros,
 heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de
 5-12 miembros o heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

m y p, de manera independiente entre sí, significan igual a 0, 1, 2 ó 3, y

20 n y q significan igual a 0, 1, 2 ó 3;

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus
 diastereómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales, en especial sus sales
 por adición de ácido farmacológicamente aceptables.

25 2. Compuestos de la fórmula general (1a) según la reivindicación 1



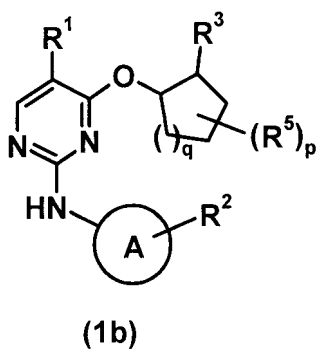
, en donde

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, Q, n y m se definen como en la reivindicación 1.

3. Compuestos según la reivindicación 2, en donde n es igual a 1.

4. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde m es igual a 0.

5. Compuestos de la fórmula general (1b) según la reivindicación 1



, en donde

10

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , A, p y q se definen como en la reivindicación 1.

6. Compuestos según la reivindicación 5, en donde q es igual a 1 ó 2;

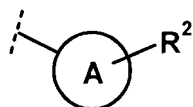
15

7. Compuestos según una de las reivindicaciones 5 ó 6, en donde p es igual a 0.

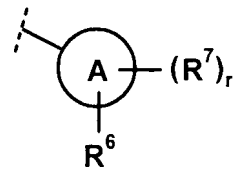
8. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^3 está seleccionado del grupo consistente en $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$ y $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$ y R^c y R^g se definen como en la reivindicación 1.

9. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el radical

25



representa



R^6 y R^7 se definen como R^2 en la reivindicación 1,
 r es igual a 1 ó 2, y
 A se define como en la reivindicación 1.

5

10. Compuestos según la reivindicación 9, en donde

A es un radical seleccionado del grupo consistente en fenilo y heteroarilo de 5-10 miembros y
 R^6 , R^7 y r se definen como en la reivindicación 9.

10

11. Compuestos según la reivindicación 10, en donde

A es un fenilo;
 r tiene el valor 1 ó 2;
cada R^7 está seleccionado en cada caso, de manera independiente entre sí, del grupo
consistente en halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} y
 R^6 se define como en la reivindicación 9.

15

12. Compuestos según una de las reivindicaciones 9 a 11, en donde

R^6 está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, R^{a2} , R^{b2} y R^{c2} sustituido con uno o varios R^{b2} y/o R^{c2} iguales o diferentes;
cada R^{a2} está seleccionado en cada caso, de manera independiente entre sí, del grupo consistente en alquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo de 3-7 miembros;
cada R^{b2} es un sustituyente apropiado y está seleccionado en cada caso, de manera independiente entre sí, del grupo consistente en $O=$, $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-C(O)N(R^{g2})OR^{c2}$, $-N(R^{g2})C(O)R^{c2}$, $-N(R^{g2})C(O)OR^{c2}$ y $-N(R^{g2})C(O)NR^{c2}R^{c2}$,
cada R^{c2} es en cada caso, de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^{d2} y/o R^{e2} iguales o diferentes, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y heterocicloalquilo de 3-7 miembros;
cada R^{d2} es un sustituyente apropiado y está seleccionado en cada caso, de manera

20

25

30

independiente entre sí, del grupo consistente en $-OR^{e2}$, $-NR^{e2}R^{e2}$, $-C(O)N(R^{g2})OR^{e2}$ y $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$;

cada R^{e2} es en cada caso, de manera independiente entre sí, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido con uno o varios R^{f2} y/o R^{g2} , iguales o diferentes, seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 3-7 miembros;

cada R^{f2} representa en cada caso, de manera independiente entre sí, $-OR^{g2}$ y

cada R^{g2} está seleccionado en cada caso, de manera independiente entre sí, del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_{1-6} y cicloalquilalquilo C_{4-9} .

10

13. Compuestos según la reivindicación 1 seleccionados del grupo consistente en

- 23 4-[4-((1*R*,2*R*)-1-Metansulfonilamino-indan-2-iloxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 24 2-Fluoro-4-[4-((1*R*,2*R*)-1-metansulfonilamino-indan-2-iloxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 25 2-Fluoro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-1-(metansulfonil-metil-amino)-indan-2-iloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 27 4-{4-[(1*R*,2*R*)-1-(Metansulfonil-metil-amino)-indan-2-iloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-3-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 28 2-Fluor-4-[4-((1*R*,2*R*)-2-metansulfonilamino-ciclopentiloxi)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 29 4-{4-[(1*R*,2*R*)-1-(Metansulfonil-metil-amino)-indan-2-iloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-3-metoxi-*N*-((3*S*,4*S*)-3-metoxi-1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 31 2-Fluoro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-1-(metansulfonil-metil-amino)-indan-2-iloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-5-metoxi-*N*-((3*S*,4*S*)-3-metoxi-1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 74 2-Cloro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(metansulfonil-metil-amino)-ciclohexiloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 75 2-Fluoro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(metansulfonil-metil-amino)-ciclohexiloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 77 4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(Metansulfonil-metil-amino)-ciclohexiloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-3-metoxi-*N*-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- 79 3-{4-[(1*R*,2*R*)-1-(Metansulfonil-metil-amino)-indan-2-iloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-4-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida

- 84** 2-Cloro-4-{5-cloro-4-[(1*R*,2*R*)-2-(metansulfonil-metil-amino)-ciclopentiloxi]-pirimidin-2-ilamino}-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 85** 4-{5-Cloro-4-[(1*R*,2*R*)-2-(metansulfonil-metil-amino)-ciclopentiloxi]-pirimidin-2-ilamino}-2-fluoro-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 88** 4-{5-Cloro-4-[(1*R*,2*R*)-2-(metansulfonil-metil-amino)-ciclopentiloxi]-pirimidin-2-ilamino}-2-fluoro-5-metoxi-*N*-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- 90** *N*-[(1*R*,2*R*)-2-{2-[4-(4-terc.-Butil-piperazin-1-il)-2-metoxi-fenilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi}-indan-1-il)-*N*-metil-metansulfonamida
- 100** 2-Cloro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(metansulfonil-metil-amino)-ciclopentiloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-5-metoxi-*N*-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- 101** 2-Fluoro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(metansulfonil-metil-amino)-ciclopentiloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-5-metoxi-*N*-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- 102** 2-Cloro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(metansulfonil-metil-amino)-ciclopentiloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 103** 2-Fluoro-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(metansulfonil-metil-amino)-ciclopentiloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
- 104** 2-Fluoro-4-[4-[(1*R*,2*R*)-2-metansulfonilamino-ciclohexiloxi]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida

14. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 13 – o sus sales farmacéuticamente aceptables – como medicamentos.

15. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 13 – o sus sales farmacéuticamente aceptables – para el uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

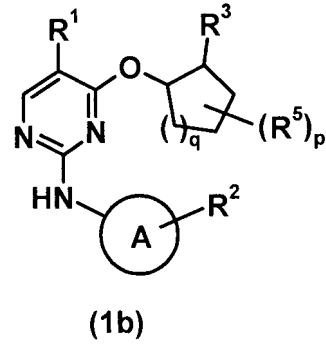
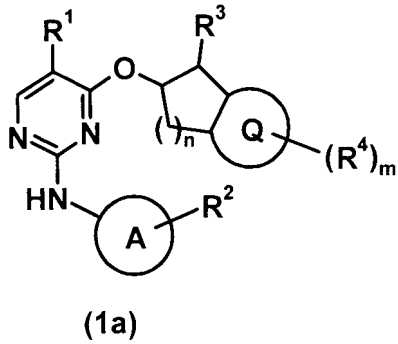
16. Preparación farmacéutica que contiene como sustancia activa uno o varios compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 13 – o sus sales farmacéuticamente aceptables – eventualmente en combinación con sustancias auxiliares y/o vehiculantes usuales.

17. Preparación farmacéutica que comprende un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 13 – o una de sus sales farmacéuticamente aceptables – y al menos otra sustancia activa citostática o citotóxica distinta de la fórmula **(1a)** y **(1b)**.

RESUMEN

La presente invención abarca compuestos de las fórmulas generales (1a) y (1b)

5



, en donde

los radicales R¹ hasta R⁵, A, Q, m, n, p y q se definen como en la reivindicación 1, que son adecuados para el tratamiento de enfermedades que están caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anómala, y su uso como medicamento.

15

20

25

100
98

GESCANNT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
 Hammann, Heinz
 BOEHRINGER INGELHEIM GMBH
 Corporate Patents
 Binger Strasse 173
 D-55216 Ingelheim am Rhein
 ALLEMAGNE

L. Lang CD Patents	
28. Nov. 2010	
SdT No:	Yes:
SB gesehen	erledigt
WS	

Case: P12-0306/WO/1 Anwalt: Weik
 Frist: 25.01.2010 Erinn: 26.11.2010
 Fristart: OA
 AKZ: PCT/EP2010064628
 Text: R44.1

THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
 SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
 (day/month/year)

25 November 2010 (25-11-2010)

Applicant's or agent's file reference
 12-0306-PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
 PCT/EP2010/064628

International filing date
 (day/month/year)

1 October 2010 (01-10-2010)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to any protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, National Chapters.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL-2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

BONOMELLI, Federico
 Tel: +49 (0)89 2399-8459

101
 100

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Annex B).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet or sheets containing a complete set of claims in replacement of all the claims previously filed must be submitted.

Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively in Arabic numerals (Section 205(a)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion 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 (Rule 43bis.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, National Chapters.

123
102

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 12-0306-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2010/064628	International filing date (day/month/year) 01/10/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 02/10/2009
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out 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))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PYRIMIDINE DERIVATIVES AS PROTEIN TYROSINE KINASE 2 INHIBITORS

5. With regard to the **abstract**,

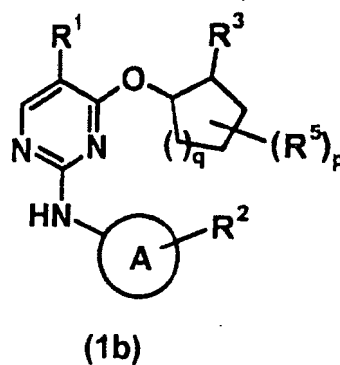
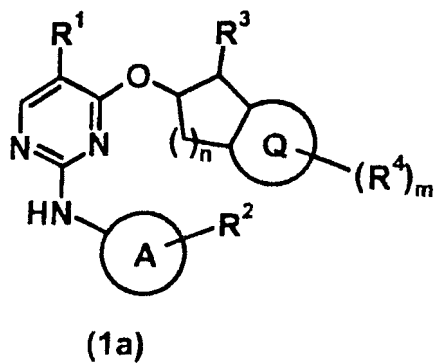
- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention encompasses compounds of general formulae (1a) and (1b)



wherein

the groups R^1 to R^5 , A , Q , m , n , p and q are defined as in claim 1, which are suitable for the treatment of diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation, and their use as medicaments.

* FAK/PTK2 inhibitors and thus

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D239/47 C07D403/12 C07D417/12 A61K31/506 A61P35/00
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

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, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/072158 A (PFIZER PROD INC [US]; ARCARI JOEL THOMAS [US]; BHATTACHARYA SAMIT KUMA) 28 June 2007 (2007-06-28)	1-12, 14-17
A	Anspruch 1, Beispiele 316 (S.145), 466 (S. 156) und S. 50, Z. 1-5	13
A	WO 2008/128231 A (HUTCHISON MEDIPHARMA ENTPR LTD [BS]; SU WEI-GUO [CN]; JIA HONG [CN]; Z) 23 October 2008 (2008-10-23)	1-17
A	Anspruch 1, Beispiel 312 (S. 75), S. 1, L. 15-20	
A	WO 02/096888 A (SCHERING AG [DE]) 5 December 2002 (2002-12-05)	1-17
	Anspruch 1, Beispiele 145 in S. 67, 145 in S. 67 und 178 in S. 76, S. 23, Z. 18-19	
	----- -/--	

☒ 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 November 2010

Date of mailing of the international search report

25/11/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sahagún Krause, H

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 01/64656 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PEASE ELIZABETH JANET [G] 7 September 2001 (2001-09-07) Anspruch 1 und S. 2, Z. 1-9 -----	1-12, 14-17 13

107
~~106~~

Patent document cited in search report		Publication date	Patent-family member(s)	Publication date
WO 2007072158	A	28-06-2007	AR 058399 A1	30-01-2008
			AU 2006327871 A1	28-06-2007
			CA 2634646 A1	28-06-2007
			CN 101346380 A	14-01-2009
			EA 200801287 A1	30-10-2008
			EC SP088563 A	30-07-2008
			EP 1966207 A2	10-09-2008
			JP 4332590 B2	16-09-2009
			JP 2009520807 T	28-05-2009
			KR 20080077026 A	20-08-2008
			NL 2000375 C2	03-01-2008
			NL 2000375 A1	25-06-2007
			US 2008234303 A1	25-09-2008
			UY 30051 A1	31-07-2007
			ZA 200804488 A	27-05-2009
WO 2008128231	A	23-10-2008	AU 2008240084 A1	23-10-2008
			CA 2684470 A1	23-10-2008
			EP 2154967 A1	24-02-2010
			JP 2010524952 T	22-07-2010
			KR 20100016592 A	12-02-2010
			US 2008255172 A1	16-10-2008
WO 02096888	A	05-12-2002	AR 036035 A1	04-08-2004
			AT 420077 T	15-01-2009
			BR 0209774 A	01-06-2004
			CA 2449118 A1	05-12-2002
			CN 1633419 A	29-06-2005
			CO 5540316 A1	29-07-2005
			EP 1392662 A1	03-03-2004
			ES 2320204 T3	20-05-2009
			HR 20031081 A2	31-10-2005
			JP 4291135 B2	08-07-2009
			JP 2004535414 T	25-11-2004
			MX PA03010810 A	22-03-2004
			NO 327129 B1	27-04-2009
			NZ 529654 A	23-12-2005
			PL 367130 A1	21-02-2005
			RU 2330024 C2	27-07-2008
			US 2004102630 A1	27-05-2004
			US 2008039447 A1	14-02-2008
			US 2004224966 A1	11-11-2004
WO 0164656	A	07-09-2001	AT 472537 T	15-07-2010
			AU 3397901 A	12-09-2001
			AU 2001233979 B2	11-11-2004
WO 0164656	A		BR 0108879 A	29-04-2003
			CA 2398887 A1	07-09-2001
			CN 1416423 A	07-05-2003
			DK 1278735 T3	30-08-2010
			EP 1278735 A1	29-01-2003
			ES 2346288 T3	14-10-2010
			IL 150920 A	03-08-2009
			JP 2003525279 T	26-08-2003
			JP 2005041878 A	17-02-2005
			KR 20070106806 A	05-11-2007
			MX PA02007581 A	13-12-2002

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

To:

see form PCT/ISA/220

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.
PCT/EP2010/064628

International filing date (day/month/year)
01.10.2010

Priority date (day/month/year)
02.10.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D239/47 C07D403/12 C07D417/12 A61K31/506 A61P35/00

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 43bis.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 notified the International Bureau under Rule 66.1bis(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:

 European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Sahagún Krause, H

Telephone No. +49 89 2399-2757



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 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-17</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>13</u>
	No: Claims	<u>1-12, 14-17</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-17</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

111
118

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

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2007/072158 A (PFIZER PROD INC [US]; ARCARI JOEL THOMAS [US]; BHATTACHARYA SAMIT KUMA) 28 June 2007 (2007-06-28)
- D2 WO 2008/128231 A (HUTCHISON MEDIPHARMA ENTPR LTD [BS]; SU WEI-GUO [CN]; JIA HONG [CN]; Z) 23 October 2008 (2008-10-23)
- D3 WO 02/096888 A (SCHERING AG [DE]) 5 December 2002 (2002-12-05)
- D4 WO 01/64656 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PEASE ELIZABETH JANET [G]) 7 September 2001 (2001-09-07)

The present application discloses compounds of formulae (1a) and (1b) as inhibitors of protein tyrosine kinase 2 (PTK2) (also known as focal adhesion kinase, FAK) and thus useful for the treatment of cancer and other diseases.

V-1. Novelty (Article 33(1) and (2) PCT):

The present compounds overlap in theory with those in D1 when the present ring A is a 7-8 heterocycloalkyl or a 10-12 heteroaryl (according to tricyclic ring III in claim 1 in D1). Closest examples in D1 differ from the present compounds in the following: they lack the R3 substituent according to the present formula (1b) (example 316 (p. 145)) or possess different R3 (methoxymethyl) and an amine between the pyrimidine and the cycloalkyl instead of the present oxygen atom in Formula (1b) (see example 466 in p. 156). Compounds in D1 are disclosed as FAK inhibitors (p. 50, l. 1-5).

The present compounds differ from those in D2 on account of the present cycloalkyl or Q bound cycloalkyl (see claim 1 and example 312 (p. 75)). Compounds in D2 are disclosed as kinase inhibitors with apoptotic activity (see p. 1, l. 15-20).

The present compounds differ from formula (I) in claim 1 in D3 on account of the definition of R3 (compare with substituents of the ring R2 in D3). Closest examples differ also in the presence of a heterocycloalkyl instead of the present cycloalkyl (see compound 144 in p. 67, 178 in p. 76) or the presence of an amine instead of the present oxygen atom between the pyrimidine and the cyclohexane (see example 145 in p. 67). These compounds are disclosed as inhibitors CDKs useful in the treatment of cancer (see p. 23, l. 18-19).

The present compounds differ from FAK inhibitors (p. 2, l. 1-9) in D4 on account of the present cycloalkyl (or Q bound cycloalkyl) and the group R3. The examples in D4 differ also on account of the presence of an amine instead of the oxygen atom between the pyrimidine and the cycloalkyl ring.

The present subject-matter can thus be considered novel in the sense of Article 33(2) PCT.

V-2. Inventive step (Article 33(1) and (3) PCT):

D1, which can be considered the closest prior art, discloses FAK inhibitors which in theory can overlap with the present compounds when A is a tricycle according to the ring III in claim 1 in D1. An inventive step can thus not be acknowledged for those compounds in the absence of an unexpected effect or activity for the present compounds in comparison with closest derivatives from the prior art.

The present compounds in claims 1-10 cannot be regarded as inventive.

Compounds of wherein A is other than said tricycle do not overlap with D1 and differ on account of said ring. The problem to be solved therefore was the provision of further FAK inhibitors. The present compounds have proven to solve said problem (see Table 2 in pages 67-68). The skilled person to achieve the present compounds would have had to select the compounds from D1 wherein a R2 is a cycloalkyl substituted in ortho by a group as the present R3 and exchange the tricycle in D1 by another ring (e.g. a mono or bicycle aryl or heteroaryl) which does not seem an obvious step that the skilled person would have taken without the application of inventive skills. However, the breadth of the claims seems too broad, specially when taking into consideration the group R3. Only examples with N(R⁹)SO₂R^c and N(R⁹)COR^c have been exemplified. If the applicant is of the opinion that all other definitions of R3 are a generalization of the two exemplified definitions, then by the same token, the said definitions of R3 could be considered an obvious replacement of the substitution in D1 (see specially example 466) and in that case the mere exchange of the ring in D1 by the present A (also broadly defined) could be considered obvious in view of D2-D4 directed to the inhibition of kinases for the treatment of cancer. In other words, the same standards must be used when judging whether an activity can be expected based on the state of the art and whether it is credible that all members of a certain group of chemical compounds solve a particular technical problem. The present compounds as comprised in present claim 1 cannot be considered as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

V-3. Industrial applicability (Article 33(4) PCT):

Claims 1-17 fulfill the requirements of Article 33(4) PCT in respect to their industrial applicability.

Re Item VIII

Clarity (Art. 6 PCT):

The definitions of carbocyclic ring and aryl ring are overlapping according to the definitions in page 25. The same is true for the definitions of heterocyclic and heteroaryl. Furthermore, alkyl is also defined in the description as unsaturated (see page 21). These definitions do not correspond to what it is normally understood by the skilled person, which renders the claims unclear.

Claim 9 is directed to compounds where ring A is substituted by two or more substituents. Claims 1-8, however, comprise only compounds wherein ring A is substituted by only one R². The dependency of claim 9 is thus incorrect because it refers to subject-matter not included in previous claims and therefore should be written as an independent claim.

115
119



No. 12-056218- -00000-0000

Fecha: 2012-04-03 16:54:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

PATENTE DE INVENCION ☐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 INVENCION 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 ☐