Organizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO

Organizacion CSA Ltda

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

1/2

21. EXPEDIENTE No. 07-62938

54. TITULO "DERIVADOS DE 2,4 (4,6) PIRIMIDINA"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 487/08 A61K 31/505
A61P 35/00

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTIVA N.V.

DOMICILIO BEERSE, BELGICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

72. BOGOTA, D.C. 21 JUN 2007

801

(FORMA P 19)

Concede

55

Pu 05-07-2007
Publicación

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-062938- -00000-0000
Fecha: 2007-06-21 17:04:57 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 380

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.** Dirección: Turnhoutseweg 30 B-2340, Beerse, Bélgica. Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica. Lugar de Constitución: Bélgica. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: FREYNE, Eddy, Jean, Edgard; WILLEMS, Marc; EMBRECHTS, Werner, Constant, Johan; VAN EMELEN, Kristof; VAN BRANDT, Sven, Franciscús, Anna; ROMBOUTS, Frederik, Jan, Rita. Dirección: Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Bélgica. Nacionalidad o Domicilio: Bélgica	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/056606 Fecha: 08/12/05

Publicación Internacional No. WO 2006/061415 A1 Fecha: 15/06/06

⑥ Título (54) **"DERIVADOS DE 2,4 (4,6) PIRIMIDINA"**

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 487/08 ; A61K 31/505 ; A61P 35/00

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐

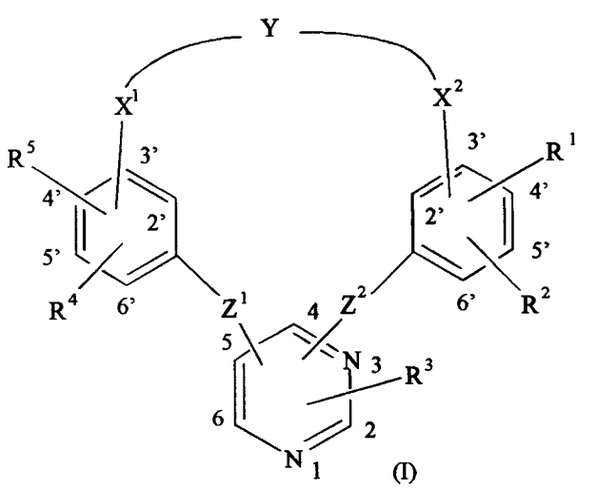
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	08/12/04	60/634,291
EP	08/12/04	04106384.3

⑨ Comprobante de Pago No. 07 - 35.279 **Fecha:** 07/05/07

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] Declaraciones (Declaración bajo las Reglas PCT 4.17(ii) y 51 bis.1(a)(ii) que acreditan el traspaso de los inventores al solicitante)
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] 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.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, publicación con su traducción y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-062938- -00000-0000

Fecha. 2007-06-21 17:04:57 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 380

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 35,279
FECHA : MAYO 7 DE 2007

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	64016222	07/05/2007	7,446,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL : $	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-04-**469** de un documento escrito en Inglés/ español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.,** Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**

Firmado por:

Luc Quaghebeur

Titular Encargado

Certificación Notarial (Corporación)

Certificación por la cual se certifica la firma precedente.

(fdo)

Notario Público
Jozef Coppens

Sigue legalización mediante Apostilla

Esta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias

DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HA TENIDO A LA VISTA
14 FEB 2007
JUAN MANUEL OTERO MEDINA
NOTARIO

MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

Traducción oficial Nr 0465/04 del holandés al español por Sylvia E. van Uden, traductora oficial

Visto para legalización por nosotros, Jozef Coppens, notario con sede en B-2350 Vosselaar, Bélgica, de la firma de Luc Quaghebeur, Vosselaar el 24/8/2004.

Vosselaar, 24-08-2004.

Sello redondo: Jozef Coppens, Notario de Vosselaar

APOSTILLA
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: BELGICA
   Esta Acta pública
2. ha sido firmada por Coppens Jozef
3. actuando en calidad de Notario
4. y está prevista del sello de Notaria Vosselaar

Atestada

5. en Bruselas 6. el 31-8-2004
7. por el Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación al Desarrollo
8. bajo el nr: 9805040831267560
9. sello

10. firma
[fue firmado]
C. Melard

Sello redondo: Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación al Desarrollo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Bogotá, 2 octubre 2004

SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCIÓN No. 1116
DE MINJUSTICIA 1995

...NOTARIO SEXTO ...
...BOGOTÁ, HAGO CONSTAR ...
...COPIA COINCIDE CON ...
...QUE HE TENIDO A LA VISTA.

14 FEB 2005

...LIO MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO

Traducción oficial Nr 0464/04 del holandés al español por Sylvia E. van Uden, traductora oficial

JUZGADO DE COMERCIO

Acta de empresas

Nieuwe Kaai 41 – 2300 Turnhout

ACTA DE INSCRIPCION

Gastos: 30 euros Nr rep. 2004.00307 ROR 426

El suscrito secretario judicial del juzgado de comercio con sede en Turnhout confirma que la sociedad anónima JANSSEN PHARMACEUTICA (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) con sede en 2340 Beerse, Turnhoutseweg nr. 30, inscrito en el registro mercantil de Turnhout bajo el no. 4.203 y conocido en la base de datos empresarial bajo el no. 0403.834.160 fue fundada ante el notario Fernand Dierckx en Turnhout el 23 de octubre 1934. La sociedad también puede utilizar el nombre de " Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development" dentro del marco de su departaemnto de investigación y desarrollo. El nombre de la sociedad y la denominación comercial pueden utilizarse o bien sea en forma separada o en forma conjunta. El capital social de la sociedad asciende a cincuenta millones doscientos mil euros (50.200.000). El objetivo social es: todas las acciones que tengan relación directa o indirecta con la investigación científica, la compra, la fabricación, el acondicionamiento o el reempaque, la representación, el otorgamiento de licencias o tomar licencia, la venta , la importación y la exportación, arrendar y en general cerrar toda clase de transacciones con relación a productos farmacéuticos, fitofarmacéuticos, veterinarios, biológicos, químicos o relacionados al igual que accesorios médicos, veterinarios, hospitalarios y de laboratorio, de equipos electrónicos y sus

FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL
14 FEB 2007
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO
SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1995

accesorios, incluyendo computadores con destino a empresas comerciales, financieras e industriales, de artículos de textil, alimentos, artículos de plástico y de empaque; la participación en el amplio sentido de la palabra en todas sus formas posibles en otras empresas a fundar o ya fundadas con un fin similar y con todas las implicaciones comerciales y financieras del caso; bienes muebles o inmuebles que tengan una relación directa o indirecta con el fin social incluyendo todas las acciones de gestión hasta la obtención, mantenimiento, protección, entrega, venta, obtención y entrega de licencia de todas las patentes, marcas de fábrica y comerciales individuales y colectivas y derechos de autor, el transporte por cuenta de terceros. Sin embargo está excluido del objetivo actuar como arrendador en acuerdos de arriendo financieros en el sentido de la Decisión Real no 55 del 10 de noviembre de mil novecientos sesenta y siete.

Se nombraron como directivos de la sociedad a:

Collier Dirk, nacido el 15.02.1956 con domicilio en Fazantenlaan 20, B-2610 Wilrijk

De Chaffoy de Courcelles Didier, nacido el 19.11.1952, con domicilio en Karel van Byenlaan 4, B-2340 Beerse.

Hex René, nacido el 15.03.1951 con domicilio en Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest.

Lauwers Ludo, 27.09.1951 con domicilio en Mussenburglei 120, B-2650 Edegem

Papa John A, nacido el 01.11.1950 con domicilio en 3 Stonehenge Lane, Bridgewater NJ 08807 Estados Unidos

Peterson Per, nacido el 11.07.1944 con domicilio en 380 Mountain Road, Basking Ridge New Jersey 07920, Estados Unidos

Poon Christine, nacida el 23.06.1952, con domicilio Library Place, Princeron NJ 08540, Estados Unidos

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DOY FE QUE HAGO CONSTAR QUE
14 FEB 2007
SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1995

Sheffield David, nacido el 24.09.1948, con domicilio en Sapphire Drive 10, West Windsor NJ 08550, Estados Unidos

Shetty Ajit, nacida el 20.05.1946, con domicilio en Wielewaalstraat 12, B-2350 Vosselaar

Van Reet Gustaaf, nacido el 02.10.1945 con domicilio en Populierenlaan 14, B-2460 Kasterlee

Van Waeyenberge Piet, nacido el 27.10.1938 con domicilio en Eikelenbergstraat 20, B-1700 Dilbeek

Weisman Harlan, nacido el 17.07.1952, con domicilio Rosemont, Pennsylvania 19010, 759 Applegate Lane, Estados Unidos

No se emitió un fallo sobre declaración de quiebra y no se entregó una solicitud para llegar a un acuerdo judicial. Tampoco se estableció un acta de disolución de manera que a la fecha esta sociedad existe legalmente y la información arriba mencionada es correcta.

Se procede a expedir el acta en Turnhout el 23 de agosto 2004.

El secretario

[fue firmado]

J. Meyvis

Sello redondo: Juzgado de Comercio de Turnhout

Nosotros, G. Somers, Juez encargado Presidente del Juzgado de Comercio con sede en Turnhout declaramos que la firma del señor J. Meyvis, secretario ante este juzgado es auténtica.

Turnhout, 24 de agosto 2004

[fue firmado]

presidente encargado, G. Somers

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

14 FEB 2007

CARLOS BOTERO MEDINA
NOTARIO

SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1995

Sellos:

Visto por el servicio Federal estatal de Justicia para legalización de la firma de G. Somers. Bruselas, 30-08-2004.

El funcionario autorizado, Y van Hauwaert

APOSTILLA
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: BELGICA
   Esta Acta pública
2. ha sido firmada por Van Hauwaert, Yannick
3. actuando en calidad de funcionario público
4. y está prevista del sello de FOD Justicia, Bruselas

Atestada

5. en Bruselas 6. el 31-8-2004
7. por el Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación al Desarrollo
8. bajo el nr: 9805040831267340
9. sello

10. firma
[fue firmado]
C. Melard

Sello redondo: Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación al Desarrollo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Bogotá, 2 octubre 2004

SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA-1995

DECIMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

14 FEB 2005

ANGEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Los abajo firmados, **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Bélgica.

con domicilio en Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Bélgica.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, a corporation organized and existing under the laws of Belgium.

domiciled at Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Belgium.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

14 FEB 2007

Given and signed this

JU[illegible]RO MEDINA

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

LUC QUAGHEBEUR
PROXY HOLDER

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Bélgica

{ss

Beerse

Hoy de de 200 , compareció , a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de **Bélgica**, domiciliada en la ciudad de **Beerse**, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de **Bélgica**, que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en , con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Belgium

{ss

Beerse

On this day of , 200 , personally came , to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the of **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the **Belgium**, domiciled at the City of **Beerse**, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of **Belgium**, that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at , under date of , and hereby certifies that under the laws of said County the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Gezien door ons, Jozef COPPENS, notaris verblijvende te B-2350 **Vosselaar**, België voor echtverklaring **van de handtekening** van Luc Quaghebeur

Vosselaar, de 24/8/2004

Vu par nous, Jozef **COPPENS, notaire**, résident à B-2350 **Vosselaar, Belgique, pour** certification de la **signature de** Luc Quaghebeur

Vosselaar, le 24/8/2004

Jozef COPPENS Notaris te VOSSELAAR

APOSTILLE

(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Coppens, Jozef
3. handelend in de hoedanigheid van: Notaris
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: Notaris Vosselaar

Voor echt verklaard

5. Te Brussel 6. Op: 31/08/2004
7. Door de Federale Overheidsdiens Buitenlandse Zaken, Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr.: **980504083126756O**
9. Zegel/Stempel:
10. Ondertekening:

C. Melard

RECHTBANK VAN KOOPHANDEL
AKTEN VAN ONDERNEMINGEN
NIEUWE KAAI 41 - 2300 TURNHOUT

GETUIGSCHRIFT VAN INSCHRIJVING

KOST:30.00 euro Rep.nr.2004.00307 ROR.426

De ondergetekende Griffier van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende te Turnhout,bevestigt dat de Naamloze Vennootschap JANSSEN PHARMACEUTICA (JANSSEN PHARMACEUTICA NV),met maatschappelijke zetel te 2340 Beerse,Turnhoutseweg nr 30,ingeschreven is in het handelsregister te Turnhout onder nr 4.203, en gekend bij de Kruispuntbank van Ondernemingen onder nr 0403.834.160, werd opgericht voor het ambt van Notaris Fernand Dierckx te Turnhout op 23 oktober 1934.
De vennootschap kan ook binnen het kader van haar onderzoeks- en ontwikkelingsdivisie de handelsnaam "Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development" gebruiken.
De vennootschapsnaam en de handelsbenaming kunnen zowel afzonderlijk als samen gebruikt worden.
Het maatschappelijk kapitaal van de vennootschap bedraagt vijftig miljoen tweehonderdduizend (50.200.000) Euro.
De maatschappelijke doelstelling is: alle handelingen die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houden met het wetenschappelijk onderzoek, het aankopen, de fabricage, de conditionering of het wederverpakken, de vertegenwoordiging,het licentiegeven of het in licentie nemen,de verkoop, de import en de export, het in huur geven en in het algemeen het afsluiten van alle mogelijke transacties met betrekking tot farmaceutische,fytofarmaceutische, veterinaire, biologische, chemische of aanverwante produkten, alsmede medische, veterinaire, hospitaal- en laboratotariumbenodigdheden, van electronische apparatuur en hun onderdelen, waaronder begrepen computers, bestemd voor commerciële, financiële en industriële ondernemingen, van textielwaren, voedingswaren, plastiekwaren en verpakkingswaren;het deelnemen, in de ruimste betekenis op alle mogelijke wijze in andere op te richten of reeds opgerichte ondernemingen met gelijkaardig doel,diensvolgens over te gaan tot alle handels of financiële bewerkingen ; roerende of onroerende, die rechtstreeks of onrechtstreeks met het maatschappelijk doel verbandhouden, met inbegrip van het stellen van alle daden van beheer en beschikking strekkende tot verkrijging, handhaving, bescherming, overdracht,verkoop, licentienemen en in licentiegeven van alle octrooien individuele en collectieve fabrieks- en handelsmerken en auteursrechten,het vervoer voor rekening van derden. Van het doel is echter uitgesloten, het optreden als verhuurder in financieringshuurovereenkomsten in de zin van het Koninklijk Besluit nummer 55 dd.tien november negentienhonderd zevenenzestig.
Tot bestuurders van de vennootschap werden benoemd :
Collier Dirk, geboren op 16.02.1956, wonende te Fazantenlaan 20, B-2610 Wilrijk
De Chaffoy de Courcelles Didier, geboren op 19.11.1952, wonende te Karel van Nyenlaan 4, B-2340 Beerse
Hex René, geboren op 15.03.1951, wonende te Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest
Lauwers Ludo, 27.09.1951, wonende te Mussenburglei 120, B-2650 Edegem
Papa John A, geboren op 01.11.1950, wonende te 3 Stonehenge Lane, Bridgewater, NJ 08807, USA
Peterson Per, geboren op 11.07.1944, wonende te 380 Mountain Road, Basking Ridge, New Jersey 07920, USA
Poon Christine, geboren op 23.06.1952, wonende te 72 Library Place, Princeton, NJ 08540, USA
Sheffield David, geboren op 24.09.1948, wonende te Sapphire Drive 10, West Windsor, NJ 08550, USA
Shetty Ajit, geboren op 20.05.1946, wonende te Wielewaalstraat 12, B-2350 Vosselaar
Van Poet Gustaaf, geboen op 02.10.1945, wonende te Populierenlaan 14, B-2460 Kasterlee
Van Heyenberge Piet, geboren op 27.10.1938, wonende te Eikelenbergstraat 20, B-1700 Dilbeek
Weisman Harlan, geboren op 17.07.1952, wonende te Rosemont, Pennsylvania 19010, 759 Applegate Lane, USA
Er werd geen vonnis tot faillietverklaring uitgesproken en er werd geen aanvraag ingediend tot het bekomen van een gerechtelijk akkoord.
Er is eveneens geen akte tot ontbinding neergelegd, zodat deze vennootschap op vandaag rechtmatig bestaat en de bovenstaande gegevens juist zijn.
Ter corkonde waarvan het tegenwoordig getuigschrift wordt afgeleverd, te Turnhout op 23 augustus 2004

de griffier,

J. Meyvis

COTEJO NOTARIO DEL CIRCULO
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
14 FEB 2007
MEDINA

Wij, G.Somers, Rechter wnd. Voorzitter van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende teTurnhout, verklaren echt en authentiek de handtekening van de Heer J. Meyvis, griffier bij deze Rechtbank, hiervoor gekwalificeerd.

Turnhout, 24 augustus 2004

de wnd. Voorzitter
G.Somers

...ten in de FEDERALE OVERHEIDSDIENST
...STITIE voor legalisatie van de handtekening
..... G. SOTTERS .....
...sel .....
30 -08- 2004
...gemachtigde ambtenaar,
Y. VAN HAUWAERT

APOSTILLE

(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Van Hauwaert, Yannick
3. handelend in de hoedanigheid van: Ambtenaar
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: FOD Justitie Bruxelles

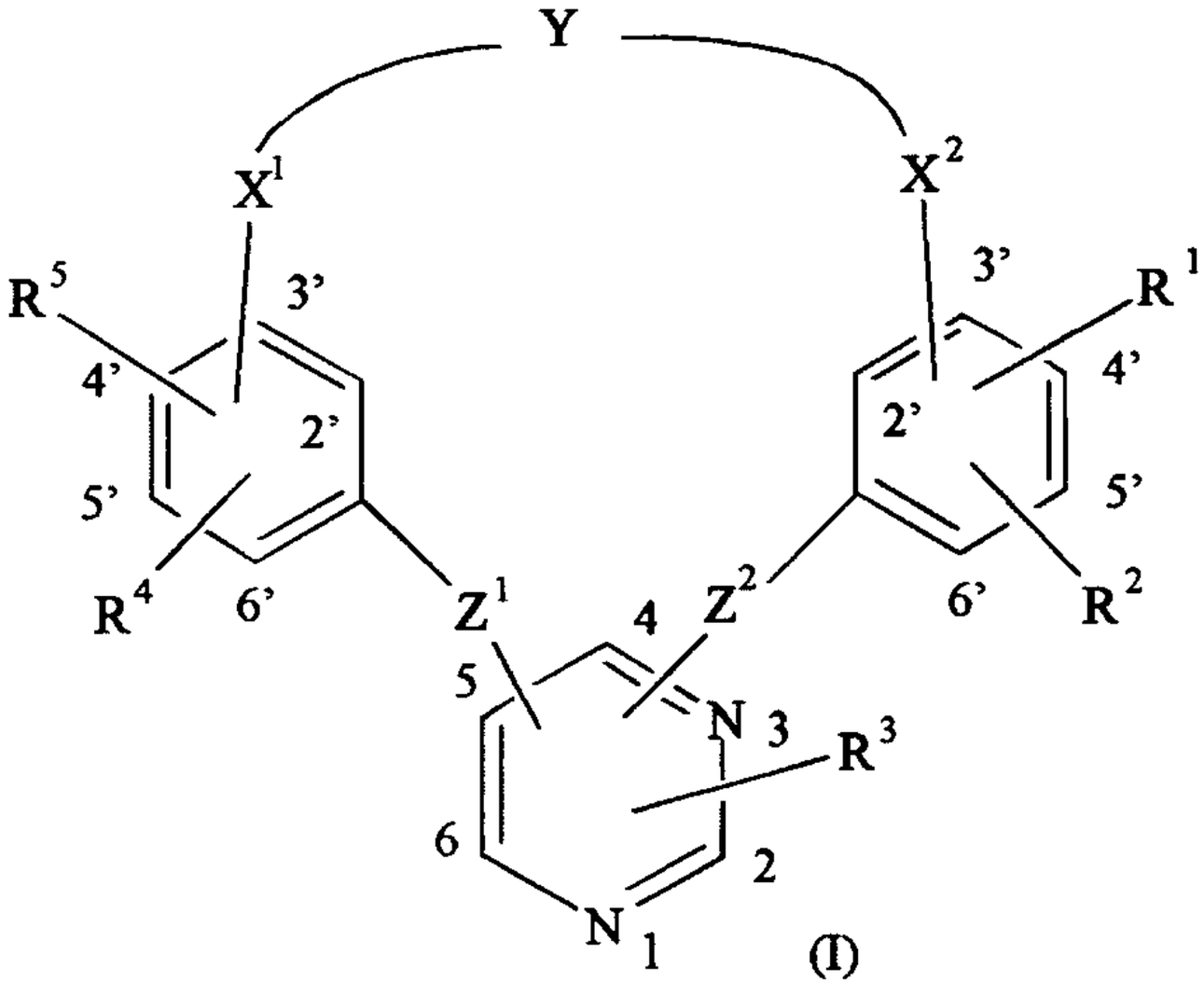
Voor echt verklaard

5. Te Brussel 6. Op: 31/08/2004
7. Door de Federale Overheidsdiens Buitenlandse Zaken, Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. **9805040831267340**
9. Zegel/Stempel
10. Ondertekening:

C. Melard

14 FEB 2007

Retiro folios 13, 16 y 17
Extracto y Registro



(I)

R^{11} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o representa mono-o dialquilamino C_{1-4}-alquilcarbonilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxi, pirimidinilo, mono- o dialquilamina de C_{1-4} o alquiloxi de C_{1-4};

R^{16} y R^{18} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, alquiloxicarbonilo de C_{1-4}-, Het^{16}, Het^{17}- alquilo C_{1-4}- o fenilalquilo de C_{1-4}-;

R^{17} y R^{19} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{14}, Het^{15}- alquilo C_{1-4}- o fenilalquilo de C_{1-4}-;

R^{22} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, ciano y fenilo;

L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, ciano, tiazolilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, hidroxifenilo, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4} -, imidazoilo o guanidino; en particular L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, ciano, tiazolilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, hidroxifenilo, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4} -, imidazoilo o guanidino;

L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituído con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, ciano, tiazolilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, hidroxifenilo, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4} -, imidazoilo o guanidino; en particular L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, imidazoilo o guanidino;

L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, ciano, tiazolilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, hidroxifenilo, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4} -, imidazoilo o guanidino; en particular L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, ciano, hidroxifenil-, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}, alquiloxi de C_{1-4}, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, imidazoilo o guanidino;

Het^1 representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^1 está opcionalmente sustituido con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}- o amino-carbonilo-;

Het^2 representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^2 está opcionalmente sustituido con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}- o amino-carbonilo-;

Het^3 y Het^4 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^3 y Het^4 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{22}-carbonilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}- o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^5 y Het^6 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^5 y Het^6 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}- o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^7 y Het^8 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^7 y Het^8 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}- o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^9 y Het^{10} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, pirrolilo, azetidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo, o piperidinilo donde dichos Het^9 y Het^{10} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}-, hidroxialquilo de C_{1-4} o o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{11} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het^{11} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{12} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{12} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{13} representa un heterociclo seleccionado pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo, están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{14} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{15} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{15} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados

de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{16} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, o piperidinilo donde dicho Het^{16} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{17} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{17} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{18} y Het^{19} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het^{18} o Het^{19} están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4} .alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, o aminocarbonilo-;

Het^{20} y Het^{21} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het^{20} o Het^{21} están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, fenilo, fenilalquilo C_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4} alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, o aminocarbonilo-;

Het^{22} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloC_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^{23} o Het^{24} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{25}, Het^{22}-carbonilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-; y

Het^{25} y Het^{26} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^{25} y Het^{26} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-; Het^{32} y Het^{33} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^{32} y Het^{33} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente PRD 2370-PCT	**PARA FUTURAS ACCIONES** ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP2005/056606	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)* 08/12/2005	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)* 08/12/2004
Solicitante **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. **Bases del reporte**

a. Respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se llevó a cabo sobre la base de:

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó,

☐ una traducción de la solicitud internacional al _____, el cual es el idioma de la traducción presentada para la búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b))

b. ☐ Respecto a una secuencia de **ácido nucleótido y/o amino revelado** en la solicitud internacional, ver Recuadro No. I.

2. ☐ **Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse** (Ver Recuadro II).

3. ☐ **Falta unidad de invención** (ver Recuadro III).

4. Respecto al **título**,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. Respecto al **resumen**,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los **dibujos**,

a. la figura de los **dibujos** que se publicará con el resumen es la Figura No. _

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo sugirió esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo sugirió esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

b. ☐ ninguna de las figuras será publicada con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/056606

A. CLASIFICACION DE MATERIA

INV. C07D487/08 C07D487/22 C07D498/18 A61K31/505 A61P35/00
C07D259/00 C07D239/00 C07D241/00 C07D209/00 C07D273/00
C07D221/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

C07D A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato CHEM ABS, Dato WPI, PAJ, Dato BEILSTEIN

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 03/078404 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; BAENTELI, ROLF; ZENKE, GERHARD; COO) 25 de Septiembre de 2003 (2003-09-25)	23
A	ver compuesto 31, Tabla 1 y formula general I	1-26

X	WO 03/063794 A (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC; SINGH, RAJINDER; ARGADE, ANKUSH; PAYAN, DO) 7 de Agosto de 2003 (2003-08-07)	22
A	ver página 318, compuestos 7.3.562,563 y 564, formula general I, reivindicaciones 16-26	1-26

A	WO 01/64655 A (ASTRAZENECA AB ; ASTRAZENECA UK LIMITED; PEASE, ELIZABETH, JANET; BREAU) 7 de Septiembre de 2001 (2001-09-07) ver formula I, VI, VIII	1-26

☒ en el recuadro c se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
27 de Marzo de 2006	03/04/2006

Nombre y dirección del correo de ISA	Funcionario autorizado
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016	Lauro, P

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/056606

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 00/39101 A (ASTRAZENECA UK LIMITED; BRADBURY. ROBERT, HUGH; BREAULT, GLORIA, ANNE;) 6 de Julio de 2000 (2000-07-06)	22
A	ver formula I	1-26

X	WO 00/12485 A (ZENECA LIMITED; BREAULT. GLORIA. ANNE; PEASE, JANET, ELIZABETH) 9 de Marzo de 2000 (2000-03-09)	22
A	ver formula I	1-26

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/056606

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 03078404	A	25-09-2003	AU	2003227070 A1	29-09-2003
			BR	0308461 A	18-01-2005
			CA	2479133 A1	25-09-2003
			CN	1697830 A	16-11-2005
			EP	1487805 A1	22-12-2004
			JP	2005527529 T	15-09-2005
			MX	PA04009058 A	25-01-2005
WO 03063794	A	07-08-2003	CA	2474277 A1	07-08-2003
			CN	1625400 A	08-06-2005
			EP	1471915 A2	03-11-2004
			JP	2005516046 T	02-06-2005
WO 0164655	A	07-09-2001	AU	771144 B2	11-03-2004
			AU	3397601 A	12-09-2001
			BR	0108834 A	10-12-2002
			CA	2398685 A1	07-09-2001
			CN	1406230 A	26-03-2003
			EP	1268444 A1	02-01-2003
			JP	2003525278 T	26-08-2003
			MX	PA02007302 A	29-11-2002
			NO	20024153 A	29-10-2002
			NZ	520414 A	25-06-2004
			US	2003149266 A1	07-08-2003
			ZA	200206195 A	26-11-2003
WO 0039101	A	06-07-2000	AT	277020 T	15-10-2004
			AU	763091 B2	10-07-2003
			AU	1874300 A	31-07-2000
			BR	9916590 A	23-10-2001
			CA	2352896 A1	06-07-2000
			CN	1335838 A	13-02-2002
			DE	69920509 D1	28-10-2004
			DE	69920509 T2	09-03-2006
			EP	1140860 A1	10-10-2001
			ES	2228145 T3	01-04-2005
			JP	2002533446 T	08-10-2002
			NO	20013038 A	22-08-2001
			NZ	512118 A	29-08-2003
			PT	1140860 T	31-01-2005
			US	6593326 B1	15-07-2003
			ZA	200104413 A	29-08-2002
WO 0012485	A	09-03-2000	AU	5438299 A	21-03-2000
			EP	1107957 A1	20-06-2001
			JP	2002523497 T	30-07-2002

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
PRD 2370-PCT		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2005/056606	08/12/2005	08/12/2004

Applicant

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

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 4 sheets.

[X] 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:
      [X] 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. [ ] 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,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] 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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/056606

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/08 C07D487/22 C07D498/18 A61K31/505 A61P35/00
ADD. C07D259/00 C07D239/00 C07D241/00 C07D209/00 C07D273/00
C07D221/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

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, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/078404 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; BAENTELI, ROLF; ZENKE, GERHARD; COO) 25 September 2003 (2003-09-25)	23
A	see compound 31, Table 1 and general formula I	1-26
X	WO 03/063794 A (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC; SINGH, RAJINDER; ARGADE, ANKUSH; PAYAN, DO) 7 August 2003 (2003-08-07)	22
A	see page 318, compounds 7.3.562,563 and 564, general formula I, claims 16-26	1-26
A	WO 01/64655 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; PEASE, ELIZABETH, JANET; BREAU) 7 September 2001 (2001-09-07) see formulae I, VI,VIII	1-26

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 March 2006	03/04/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Lauro, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/056606

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/39101 A (ASTRAZENECA UK LIMITED; BRADBURY, ROBERT, HUGH; BREAULT, GLORIA, ANNE;) 6 July 2000 (2000-07-06)	22
A	see formula I	1-26
X	WO 00/12485 A (ZENECA LIMITED; BREAULT, GLORIA, ANNE; PEASE, JANET, ELIZABETH) 9 March 2000 (2000-03-09)	22
A	see formula I	1-26

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/056606

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03078404 A	25-09-2003	AU 2003227070 A1	29-09-2003
		BR 0308461 A	18-01-2005
		CA 2479133 A1	25-09-2003
		CN 1697830 A	16-11-2005
		EP 1487805 A1	22-12-2004
		JP 2005527529 T	15-09-2005
		MX PA04009058 A	25-01-2005
WO 03063794 A	07-08-2003	CA 2474277 A1	07-08-2003
		CN 1625400 A	08-06-2005
		EP 1471915 A2	03-11-2004
		JP 2005516046 T	02-06-2005
WO 0164655 A	07-09-2001	AU 771144 B2	11-03-2004
		AU 3397601 A	12-09-2001
		BR 0108834 A	10-12-2002
		CA 2398685 A1	07-09-2001
		CN 1406230 A	26-03-2003
		EP 1268444 A1	02-01-2003
		JP 2003525278 T	26-08-2003
		MX PA02007302 A	29-11-2002
		NO 20024153 A	29-10-2002
		NZ 520414 A	25-06-2004
		US 2003149266 A1	07-08-2003
		ZA 200206195 A	26-11-2003
WO 0039101 A	06-07-2000	AT 277020 T	15-10-2004
		AU 763091 B2	10-07-2003
		AU 1874300 A	31-07-2000
		BR 9916590 A	23-10-2001
		CA 2352896 A1	06-07-2000
		CN 1335838 A	13-02-2002
		DE 69920509 D1	28-10-2004
		DE 69920509 T2	09-03-2006
		EP 1140860 A1	10-10-2001
		ES 2228145 T3	01-04-2005
		JP 2002533446 T	08-10-2002
		NO 20013038 A	22-08-2001
		NZ 512118 A	29-08-2003
		PT 1140860 T	31-01-2005
		US 6593326 B1	15-07-2003
		ZA 200104413 A	29-08-2002
WO 0012485 A	09-03-2000	AU 5438299 A	21-03-2000
		EP 1107957 A1	20-06-2001
		JP 2002523497 T	30-07-2002

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional

(43) **Fecha de Publicación**
15 de Junio de 2006 (15.06.2006)

PCT

(10) **Número de Publicación Internacional**
WO 2006/061415 A1

(51) **Clasificación Internacional de Patentes[7]:**
C07D 487/08 (2006.01) **C07D 239/00** (2006.01)
C07D 487/22 (2006.01) **C07D 241/00** (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01) **C07D 209/00** (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) **C07D 273/00**(2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) **C07D 221/00**(2006.01)
C07D 259/00 (2006.01)

(21) **Número de Solicitud Internacional:**
PCT/EP2005/056606

(22) **Fecha de Registro Internacional:** 8 de Diciembre de 2005 (08.12.2005)

(25) **Idioma de registro:** Inglés

(26) **Idioma de Publicación:** Inglés

(30) **Información de Prioridad:**
60/634,291 8 de Diciembre de 2004 (08.12.2004) US
04106384.3 8 de Diciembre de 2004 (08.12.2004) EP

(71) **Solicitante:** (para todos los estados designados, excepto EU): **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.** [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

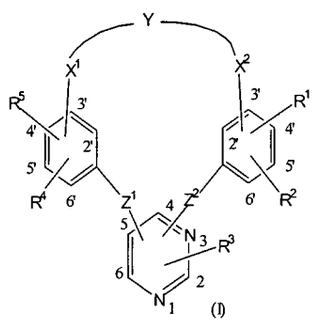
(72) **Inventores: e**
(75) **Inventores/Solicitantes** (para los EU únicamente): **FREYNE, Eddy, Jean, Edgard** [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse (BE). **WILLEMS, Marc** [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse (BE). **EMBRECHTS, Werner, Constant, Johan** [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse (BE). **VAN EMELEN, Kristof** [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse (BE). **VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna** [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse (BE). **ROMBOUTS, Frederik, Jan, Rita** [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse (BE).

(74) **Representante Común: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(81) **Estados Designados** (*salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[continuación en la siguiente página]

(54) **Título:** DERIVADOS DE 2,4 (4,6) PIRIMIDINA



(I)

(57) **Resumen:** La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), las formas de *N*-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptable y las formas isoméricas estereoquímicamente aceptables de los mismos, donde Z^1 y Z^2 representan NH; Y representa -alquilo de C_{3-9}, -alquenilo de C_{3-9}, -alquilo C_{1-5}-NR^6-alquilo C_{1-5}, -alquilo C_{1-5}-NR^7-CO-alquilo C_{1-5}, -alquilo C_{1-6}-CO-NH-, -alquilo C_{1-6}-NH-CO-, -alquilo C_{1-2}-CO-Het^{10}-CO-, -alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^3-,-Het^4-alquilo C_{1-3}-CO-NH-alquilo C_{1-3}, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-, -NH-CO-L^2-NH-, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-CO-alquilo C_{1-3}, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-NH-alquilo C_{1-3}, -alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2-CO-NH-alquilo C_{1-3}, Het^5-CO-alquilo C_{1-2}, -alquilo C_{1-5}-CO-NH-alquilo C_{1-3}-CO-NH-, -alquilo C_{1-5}-NR^{13}-CO-alquilo C_{1-3}-NH-, - alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^{27}-CO-, o -alquilo C_{1-3}-CO-Het^{28}-CO-NH-; X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}, -CO-alquilo C_{1-2}-, -NR^{16}-alquilo C_{1-2}, -CO-NR^{17}-, Het^{23}-alquilo C_{1-2} o alquilo de C_{1-2}; X^2 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}, -CO-alquilo C_{1-2}, -NR^{18}-alquilo C_{1-2}, -CO-NR^{19}-, Het^{24}-alquilo C_{1-2} o alquilo de C_{1-2}; R^1 y R^5 cada uno independientemente representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6} o alquiloxi de C_{1-6} substituido con Het^1 o alquiloxi de C_{1-4}; R^2 y R^4 cada uno independientemente representa hidrógeno o halo; R^3 representa hidrógeno o ciano; R^6, R^7, R^{13}, R^{17} y R^{19} representan hidrógeno; R^{11} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4}; R^{16} y R^{18} representan hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o Het^{17}-alquilo de C_{1-4}; L^1, L^2 y L^3 cada uno independientemente representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, sulfuro de metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, mono o dialquilamino de C_{1-4} o cicloalquilo de C_{3-6}; Het^1, Het^2, Het^{17} cada uno independientemente representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; Het^3, Het^4, Het^5 cada uno independientemente representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo; Het^{10} representa piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o azetidinilo; Het^{22} representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4}; Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^{23} o Het^{24} están opcionalmente sustituidos con Het^{22}-carbonilo; Het^{27} y Het^{28} cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo.

(84) **Estados Designados** (*salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

— relativo al derecho del solicitante de solicitar y obtener una patente (Regla 4.17(ii))

— relativo al derecho del solicitante de reivindicar prioridad anterior solicitud. (Regla 4.17(iii))

— de la calidad de inventor (Regla 4.17(iv))

Publicado:

— con *reporte de búsqueda internacional*

— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 June 2006 (15.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/061415 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/08 (2006.01) *C07D 239/00* (2006.01)
C07D 487/22 (2006.01) *C07D 241/00* (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01) *C07D 209/00* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) *C07D 273/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 221/00* (2006.01)
C07D 259/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/056606

(22) International Filing Date:
8 December 2005 (08.12.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/634,291 8 December 2004 (08.12.2004) US
04106384.3 8 December 2004 (08.12.2004) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.** [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

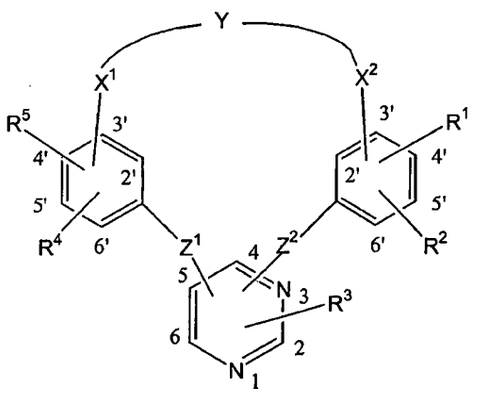
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **FREYNE, Eddy, Jean, Edgard** [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). **WILLEMS, Marc** [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). **EMBRECHTS, Werner, Constant , Johan** [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). **VAN EMELEN, Kristof** [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). **VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna** [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). **ROMBOUTS, Frederik, Jan, Rita** [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(74) Common Representative: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

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

[Continued on next page]

(54) Title: 2,4 (4,6) PYRIMIDINE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: The present invention concerns the compounds of formula (I), the *N*-oxide forms, the pharmaceutically acceptable addition salts and the stereochemically isomeric forms thereof, wherein Z^1 and Z^2 represent NH; Y represents -C_{3-9}alkyl-, -C_{3-9}alkenyl-, -C_{1-5}alkyl-NR^6-C_{1-5}alkyl-, -C_{1-5}alkyl-NR^7-CO-C_{1-5}alkyl-, -C_{1-6}alkyl-CO-NH-, -C_{1-6}alkyl-NH-CO-, -C_{1-2}alkyl-CO-Het^{10}-CO-, -C_{1-3}alkyl-NH-CO-Het^4-, -Het^4-C_{1-3}alkyl-CO-NH-C_{1-3}alkyl-, -C_{1-2}alkyl-NH-CO-L^1-NH-, -NH-CO-L^2-NH-, -C_{1-2}alkyl-CO-NH-L^3-CO-, -C_{1-2}alkyl-NH-CO-L^1-NH-CO-C_{1-3}alkyl-, -C_{1-2}alkyl-CO-NH-L^3-CO-NH-C_{1-3}alkyl-, -C_{1-2}alkyl-NR^{11}-CH_2-CO-NH-C_{1-3}alkyl-, Het^5-CO-C_{1-2}alkyl-, -C_{1-5}alkyl-CO-NH-C_{1-3}alkyl-CO-NH-, -C_{1-5}alkyl-NR^{13}-CO-C_{1-3}alkyl-NH-, -C_{1-3}alkyl-NH-CO-Het^{27}-CO-, or -C_{1-3}alkyl-CO-Het^{28}-CO-NH-; X^1 represents a direct bond, O, -O-C_{1-2}alkyl-, -CO-C_{1-2}alkyl-, -NR^{16}-C_{1-2}alkyl-, -CO-NR^{17}-, Het^{23}-C_{1-2}alkyl- or C_{1-2}alkyl; X^2 represents a direct bond, O, -O-C_{1-2}alkyl-, -CO-C_{1-2}alkyl-, -NR^{18}-C_{1-2}alkyl-, -CO-NR^{19}-, Het^{24}-C_{1-2}alkyl- or C_{1-2}alkyl; R^1 and R^5 each independently represent hydrogen, halo, C_{1-6}alkyloxy- or C_{1-6}alkyloxy- substituted with Het^1 or C_{1-4}alkyloxy-; R^2 and R^4 each independently represent hydrogen or halo; R^3 represents hydrogen or cyano; R^6, R^7, R^{13}, R^{17} and R^{19} represent hydrogen; R^{11} represents hydrogen or C_{1-4}alkyl; R^{16} and R^{18} represent hydrogen, C_{1-4}alkyl or Het^{17}-C_{1-4}alkyl-; L^1, L^2 and L^3 each independently represents C_{1-8}alkyl optionally substituted with one or where possible two or more substituents selected from phenyl, methylsulfide, cyano, polyhaloC_{1-4}alkyl-phenyl-, C_{1-4}alkyloxy, pyridinyl, mono- or di(C_{1-4}alkyl)-amino- or C_{3-6}cycloalkyl; Het^1, Het^2, Het^{17} each independently represent morpholinyl, oxazolyl, isoxazolyl, or piperazinyl; Het^3, Het^4, Het^5 each independently represent morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl or pyrrolidinyl; Het^{10} represents piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl or azetidinyl; Het^{22} represents morpholinyl, oxazolyl, isoxazolyl or piperazinyl wherein said Het^{22} is optionally substituted with C_{1-4}alkyl; Het^{23} and Het^{24} each independently represent a heterocycle selected from pyrrolidinyl, piperazinyl or piperidinyl wherein said Het^{23} or Het^{24} are optionally substituted with Het^{22}-carbonyl; Het^{27} and Het^{28} each independently represent a heterocycle selected from morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl or pyrrolidinyl.

WO 2006/061415 A1

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

— *with international search report*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220	**PCT** **OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43*bis*.1)**

	Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda página)
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver el párrafo 2 a continuación

Solicitud Internacional No.	Fecha de registro internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
PCT/EP2005/056606	08.12.2005	08.12.2004

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
INV. C07D487/08 C07D487/22 C07D498/18 A61K31/505 A61P35/00
ADD C07D259/00 C07D239/00 C07D241/00 C07D209/00 C07D273/00 C07D221/00

Solicitante
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- ☒ Casilla No. I Bases del Reporte
- ☐ Casilla No. II Prioridad
- ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención
- ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43*bis*.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados
- ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

2. **ACCIONES FUTURAS**
Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1*bis*(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220

Nombre y dirección de correo de ISA:	Fecha completa de esta opinión	Funcionario Autorizado
Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49- 89) 2399- 4465	Ver forma PCT/ISA/210	Lauro, P Teléfono No. +49 89 2399-8288

Forma (PCT/ISA/237) (Portada) (Abril de 2005)

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/056606

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al **idioma,** esta opinión ha sido establecida con base en:

   ☒ La solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó.

   ☐ Una traducción de la solicitud internacional al , que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b))

2. Respecto a cualquier **nucleótido y/o secuencia aminoácida** revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

   a. tipo de material:

   ☐ un listado de secuencia
   ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

   b. formato de material:

   ☐ en formato escrito
   ☐ en formato legible por computador

   c. tiempo de presentación/suministro:

   ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró
   ☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
   ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/056606

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 1 -8, 21-26 (parte)

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):

☒ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. 1 -8, 21-26 (parte) son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):.

ver hoja separada

☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos. 1 -8, 21-26 (parte)

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:

- ☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
- ☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
- ☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13*ter*.1(a) o (b).

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver la hoja separada para más detalles.

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Articulo 43bis.1 (a) (i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones	1-21, 24-26
	No: Reivindicaciones	22-23
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	1-21, 24-26
	No: Reivindicaciones	22-23
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-26
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Re Item III

Únicamente se han buscado los compuestos 2,4(4,6) de la presente solicitud. La descripción (y título) siempre se refieren a dichos compuestos, y todos los ejemplos tienen este patrón de sustitución. Las reivindicaciones 1-8 y 21-26 por lo tanto no están completamente sustentadas por la descripción según lo exige el Artículo 6 PCT, ya que su alcance es más amplio que lo que la descripción y los dibujos justifican, ni hay revelación dentro del significado del Artículo 5 PCT para patrones de sustitución fuera de 2,4 y 4,6. Por consiguiente, esta opinión escrita es válida únicamente para los compuestos 2,4 y 4,6 y sus intermediarios.

Re Item V

1. Se hace referencia a los siguientes documentos citados en el reporte de búsqueda en esta comunicación:

   D1: WO 03/078404 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; BAENTILI, ROLF; ZENKE, GERHARD; COO) 25 de septiembre de 2003 (2003-09-25)
   D2: WO 03/063794 A (RIGEL PHARMACEUTICALS INC; SINGH, RAJINDER; ARGADE, ANKUSH; PAYAN, DO) 7 de agosto de 2003 (2003-08-07)
   D3: WO 01/64655 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; PEASE, ELIZABETH, JANET; BREAU) 7 de septiembre de 2001 (2001-09-07)
   D4: WO 00/39101 A (ASTRAZENECA UK LIMITED; BRADBURY, ROBERT, HUGH; BREAULT, GLORIA, ANNE) 6 de julio de 2000 (2000-07-06)
   D5: WO 00/12485 A (ZENECA LIMITED; BREAULT, GLORIA, ANNE; PEASE, JANET, ELIZABETH) 9 de marzo de 2000 (2000-03-09)

2. **Novedad**

   Respecto al requerimiento para novedad, los compuestos de fórmula I parecen ser novedosos respecto a todas las técnicas anteriores con base en la estructura macrocíclica. D1 revela el compuesto 31, Tabla 1 que es perjudicial para la novedad de la reivindicación 23, y una fórmula general I que se superpone con la de la reivindicación 22 (ver por ejemplo las definiciones de R1-R. que pueden ser hidroxialquil, haloalquil, haloalcoxi, R7-R9 como haloalquil), tal que la superposición es considerada perjudicial para la novedad de la reivindicación

22. D2 revela 3 compuestos que son específicamente perjudiciales para la novedad de la reivindicación 22 (ver el reporte de búsqueda para los compuestos exactos), y también una fórmula general y las reivindicaciones 16-28 que representan una superposición que destruye la novedad para la reivindicación 22. D3-D5 todos revelan fórmulas generales que se superponen con la de la reivindicación 22 de la presente solicitud, tal que la superposición es perjudicial para la novedad.
Las reivindicaciones 22 y 23 por lo tanto no satisfacen los requerimientos del Artículo 33(2) PCT.

3. **Nivel inventivo**

Respecto al requerimiento del paso inventivo, para los productos finales de la reivindicación 1, estos compuestos se describen como teniendo actividad inhibitoria de quinasa, lo que lleva a su utilidad en el tratamiento de trastornos anti-proliferativos. Se han preparado y examinado ciertos ejemplos en la descripción. La persona versada en la técnica, enfrentada al problema de proporcionar compuestos adicionales con esta actividad no hubiese tenido ningún inventivo de la técnica anterior para preparar dichos macrociclos, y por lo tanto puede reconocerse un paso inventivo para los ejemplos preparados y examinados y una generalización razonable de los mismos.
Para los intermediarios de las reivindicaciones 22 y 23, dado que la novedad no es reconocida, la persona versada en la técnica hubiese tenido compuestos de la técnica anterior disponibles que podrán cumplir con el propósito de actuar como intermediarios y no puede reconocerse ningún paso inventivo para estos intermediarios. Se cuestiona porqué las reivindicaciones 22 y 23 se refieren a sales farmacéuticamente aceptables cuando los compuestos son intermediarios, no productos finales activos.

Siccdc PRD 2370
Janssen

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below
International application No. PCT/EP2005/056606	International filing date *(day/month/year)* 08.12.2005
Priority date *(day/month/year)* 08.12.2004	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07D487/08 C07D487/22 C07D498/18 A61K31/505 A61P35/00 ADD. C07D259/00 C07D239/00 C07D241/00 C07D209/00 C07D273/00 C07D221/00	
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	

1. This opinion contains indications relating to the following items:

   - ☒ Box No. I Basis of the opinion
   - ☐ Box No. II Priority
   - ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
   - ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - ☐ Box No. VI Certain documents cited
   - ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
   - ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

   If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

   If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

   For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Lauro, P Telephone No. +49 89 2399-8288

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2005/056606

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. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto 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.

4. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 1-8, 21-26 (part)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☒ the claims, or said claims Nos. 1-8, 21-26(part) are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

see separate sheet

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1-8, 21-26(part)

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-21,24-26
	No:	Claims	22-23
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-21,24-26
	No:	Claims	22-23
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-26
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Only the 2,4(4,6) compounds of the present application have been searched. The description (and title) refers always to such compounds, and all examples have this substitution pattern. Claims 1-8 and 21-26 thus are not fully supported by the description as required by Article 6 PCT, as their scope is broader than justified by the description and drawings, nor is there disclosure within the meaning of Article 5 PCT for substitution patterns other than 2,4 and 4,6. Consequently, this written opinion is only valid for the 2,4 and 4,6 compounds and their intermediates.

Re Item V

1. The following documents cited in the search report are referred to in this communication:

   D1: WO 03/078404 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; BAENTELI, ROLF; ZENKE, GERHARD; COO) 25 September 2003 (2003-09-25)
   D2: WO 03/063794 A (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC; SINGH, RAJINDER; ARGADE, ANKUSH; PAYAN, DO) 7 August 2003 (2003-08-07)
   D3: WO 01/64655 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; PEASE, ELIZABETH, JANET; BREAU) 7 September 2001 (2001-09-07)
   D4: WO 00/39101 A (ASTRAZENECA UK LIMITED; BRADBURY, ROBERT, HUGH; BREAULT, GLORIA, ANNE;) 6 July 2000 (2000-07-06)
   D5: WO 00/12485 A (ZENECA LIMITED; BREAULT, GLORIA, ANNE; PEASE, JANET, ELIZABETH) 9 March 2000 (2000-03-09)

2. **Novelty**

   With regard to the requirement for novelty, the compounds of formula I appear to be novel with respect to all of the prior arts on the basis of the macrocyclic structure. D1 discloses compound 31, Table 1 which is prejudicial to the novelty of claim 23, and a general formula I which overlaps with that of claim 22 (see for example definitions of R1-R. which may be hydroxyalkyl, haloalkyl, haloalkoxy, R7- R9 as haloalkyl), such that the overlap is considered to be prejudicial to the novelty of claim

22. D2 discloses 3 compounds which are specifically prejudicial to the novelty of claim 22 (see search report for exact compounds), and also a general formula and claims 16-26 which represent a novelty destroying overlap for claim 22. D3-D5 all disclose general formulae which overlap with that of claim 22 of the present application, such that the overlap is prejudicial to the novelty.
Claims 22 and 23 thus do not satisfy the requirements of Article 33(2) PCT.

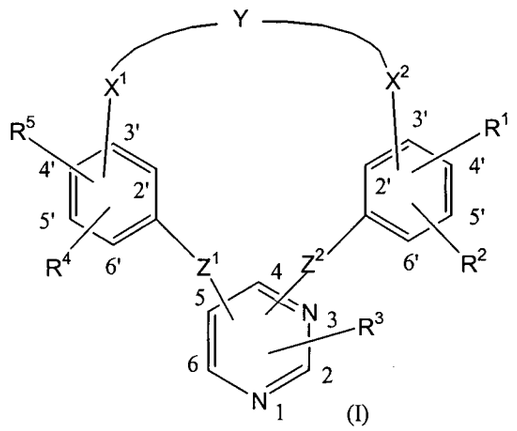
3. **Inventive step**

With regard to the requirement for inventive step, for the end products of claim 1, these compounds are described as having kinase inhibitory activity, which leads to their usefulness in the treatment of anti-proliferative disorders. Certain examples have been prepared and tested in the description. The man skilled in the art, faced with the problem of providing further compounds with this activity would have had no incentive from the prior art to prepare such macrocycles, and thus for the prepared and tested examples and a reasonable generalisation thereof, an inventive step could be acknowledged.
For the intermediates of claims 22 and 23, given that novelty is not acknowledged, the man skilled in the art would have had available from the prior art compounds which could fulfil the purpose of acting as intermediates and no inventive step can be acknowledged for these intermediates. It is queried why the claims 22 and 23 refer to pharmaceutically acceptable salts when the compounds are intermediates, not active end products.

DERIVADOS DE 2,4 (4,6) PIRIMIDINA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula



(I)

las formas de *N*-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptable y las formas isoméricas estereoquímicamente aceptables de los mismos, donde Z^1 y Z^2 representan NH; Y representa -alquilo de C_{3-9}, -alquenilo de C_{3-9}, -alquilo C_{1-5}-NR^6-alquilo C_{1-5}, -alquilo C_{1-5}-NR^7-CO-alquilo C_{1-5}, -alquilo C_{1-6}-CO-NH-, -alquilo C_{1-6}-NH-CO-, -alquilo C_{1-2}-CO-Het^{10}-CO-, -alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^3-,-Het^4-alquilo C_{1-3}-CO-NH-alquilo C_{1-3}, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-, -NH-CO-L^2-NH-, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-CO-alquilo C_{1-3}, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-NH-alquilo C_{1-3}, -alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2-CO-NH-

alquilo C_{1-3}, Het^5-CO-alquilo C_{1-2}, -alquilo C_{1-5}-CO-NH-alquilo C_{1-3}-CO-NH-, -alquilo C_{1-5}-NR^{13}-CO-alquilo C_{1-3}-NH-, –alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^{27}-CO-, o -alquilo C_{1-3}-CO-Het^{28}-CO-NH-; X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}, -CO-alquilo C_{1-2}-, -NR^{16}-alquilo C_{1-2}, -CO-NR^{17}-, Het^{23}-alquilo C_{1-2} o alquilo de C_{1-2}; X^2 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}, -CO-alquilo C_{1-2}, -NR^{18}-alquilo C_{1-2}, -CO-NR^{19}-, Het^{24}-alquilo C_{1-2} o alquilo de C_{1-2}; R^1 y R^5 cada uno independientemente representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6} o alquiloxi de C_{1-6} substituido con Het^1 o alquiloxi de C_{1-4}; R^2 y R^4 cada uno independientemente representa hidrógeno o halo; R^3 representa hidrógeno o ciano; R^6, R^7, R^{13}, R^{17} y R^{19} representan hidrógeno; R^{11} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4}; R^{16} y R^{18} representan hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o Het^{17}-alquilo de C_{1-4}; L^1, L^2 y L^3 cada uno independientemente representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, sulfuro de metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, mono o dialquilamino de C_{1-4} o cicloalquilo de C_{3-6}; Het^1, Het^2, Het^{17} cada uno independientemente representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; Het^3, Het^4, Het^5 cada uno independientemente representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo; Het^{10} representa piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o azetidinilo; Het^{22} representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4}; Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^{23} o Het^{24} están

opcionalmente sustituidos con Het^{22}-carbonilo; Het^{27} y Het^{28} cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo.

DERIVADOS DE 2,4 (4,6) PIRIMIDINA

MEMORIA DESCRIPTIVA

El genoma humano abarca unas 2.000 proteínas que utilizan 5'-trifosfato de adenosina (ATP), en una forma u otra y unas 500 de éstas, codifican para proteincinasas, es decir protein-tirosina y protein-serina/treonina cinasas, que comparten un dominio catalítico conservado de secuencia y estructura, pero que son notablemente diferentes en cuanto a la forma en la que es regulada su catálisis. La fosforilación del substrato mediante estas enzimas, es la forma molecular predominante en la naturaleza, de la organización de la transducción de señales celulares y de los procedimientos bioquímicos reguladores, en general. No es sorprendente, por lo tanto, que la fosforilación anormal de las proteínas celulares sea la característica de la enfermedad y que exista un creciente interés en el uso de inhibidores de cinasa como fármacos para la intervención terapéutica en muchas enfermedades tales como cáncer, diabetes, inflamación y artritis.

En realidad, la búsqueda de tales agentes, ha culminado recientemente en la aprobación del primer fármaco inhibidor de cinasa, Herceptin ® (Trastuzumab) y Gleevec™ (mesilato de imatinib) para uso medicinal. El Herceptin® (Trastuzumab) está dirigido contra Her2/*neu*, un receptor tirosincinasa que se ha descubierto que está amplificado hasta 100 veces en aproximadamente el 30% de los pacientes con cáncer de mama

invasivo. En pruebas clínicas, el Herceptin ® (Trastuzumab) demostró tener actividad anti-tumoral contra el cáncer de mama (Review por L.K. Shawer *et al* "Smart Drugs: Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy", 2002, Cancer Cell Vol. 1, 117) y por consiguiente proporcionó la prueba principal, para usar la terapia dirigida al receptor tirosincinasa. El segundo ejemplo Gleevec™ (mesilato de imatinib), está dirigido contra la tirosincinasa abelson (BcR-Abl), una tirosincinasa citoplásmica constitutivamente activa presente en virtualmente todos los pacientes con leucemia mielógena crónica (CML) y en 15% a 30% de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda. En pruebas clínicas Gleevec™ (mesilato de imatinib) mostró una eficacia espectacular con efectos secundarios mínimos, lo cual dio lugar a una aprobación dentro de los 3 meses de presentación. La rapidez con que pasó este agente a través de pruebas clínicas y revisiones reguladoras, lo ha convertido en un caso de estudio del desarrollo rápido de fármacos. (Drucker B.J. & Lydon N., "Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukaemia." 2000, J.Clin. Invest. 105, 3).

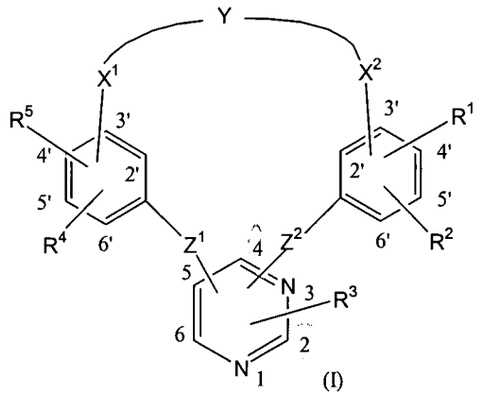
Además de lo anterior, se ha demostrado que las tirosincinasas receptoras del EGF están implicadas en trastornos proliferativos no malignos tales como psoriasis (Elder *et al.*, Science, 1989, 243; 811). Por lo tanto se espera que los inhibidores de las tirosincinasas receptoras de tipo EGF serán útiles en el tratamiento de enfermedades no malignas de proliferación celular

excesiva, tales como psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis y restenosis.

Por consiguiente un objeto de la presente invención es el de proveer más inhibidores de cinasa, útiles en la manufactura de medicamentos, en particular en la manufactura de medicamentos para el tratamiento de los trastornos relacionados con la proliferación de células.

Esta invención se refiere a macrociclos derivados de 2,4 (4,6) pirimidina de fórmula (I), que han demostrado que tienen actividad inhibidora de cinasa. En particular, los compuestos de la presente invención demostraron tener actividad anti-proliferativa y son por lo tanto útiles, en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal, por ejemplo en la manufactura de medicamentos para ser usados en trastornos hiper proliferativos, tales como aterosclerosis, restenosis y cáncer. La invención se refiere también a procedimientos para la manufactura de dichos derivados pirimidina, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la manufactura de medicamentos de uso en la producción de efectos anti-proliferativos.

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



las formas de N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas isoméricas de las mismas, donde

Z^1 y Z^2, cada una independientemente representa NR^{22}; en particular Z^1 y Z^2 representan NH; en una modalidad más particular, Z^1 y Z^2 están en las posiciones 2,4 o 4,6 del anillo pirimidina;

Y representa -alquilo de C_{3-9}-; -alquenilo de C_{3-9}-; -alquinilo de C_{3-9}-; alquilo de C_{3-7}-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, o alquiloxicarbonilamino de C_{1-4}-, -alquenilo C_{3-7}-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o -dialquilamino de C_{1-4}, aminosulfonilo, mono-o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o alquiloxicarbonilamino de C_{1-4}-; -alquinilo C_{3-7}-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, aminosulfonilo, mono-o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo C_{1-4}-, sulfuro de alquilo de C_{1-4}-; o alquiloxicarbonilamino de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-5}- alquilo C_{1-5}-; alquilo C_{1-5}-NR^6- alquilo C_{1-5}-;- alquilo C_{1-5}-NR^7-CO- alquilo C_{1-5}-; - alquilo C_{1-6}-CO-NH-; - alquilo C_{1-6}-NH-CO-; - alquilo C_{1-3}-NH-CS-Het^9-;-alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^3-; alquilo C_{1-2}-CO-Het^{10}-CO-; -Het^4- alquilo C_{1-3}-CO-NH- alquilo C_{1-3}-; - alquilo C_{1-7}-CO-; - alquilo C_{1-6}-CO- alquilo C_{1-6}-; - alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-; -NH-CO-L^2-NH-; - alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-; -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-CO- alquilo C_{1-3}-; - alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-CO-; -CO-NH-L^2-CO-; - alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-NH- alquilo C_{1-3}-; - alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-

NH-;- alquilo C_{1-2}-CO-NR^{10}- alquilo C_{1-3}-CO-; -alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2-CO-NH-alquilo C_{1-3}-;-NR^{12}-CO- alquilo C_{1-3}-NH-; Het^5-CO- alquilo C_{1-2}-; - alquilo C_{1-5}-CO-NH- alquilo C_{1-3}-CO-NH-; -alquilo C_{1-5}-NR^{13}-CO- alquilo C_{1-3}-NH-; -Het^6-CO-Het^7-; -Het^8-NH- alquilo C_{1-3}-CO-NH- ; - alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^{32}-CO- o alquilo C_{1-3}-CO-Het^{33}-CO-NH-;

X^1 representa un enlace directo, O, -O- alquilo de C_{1-2}-, CO, -CO-alquilo de C_{1-2}-, NR^{16}, -NR^{16}- alquilo de C_{1-2}-, -CO-NR^{17}-, -Het^{23}-, -Het^{23}- alquilo de C_{1-2}-, -O-N=CH- o – alquilo de C_{1-2}-;

X^2 representa un enlace directo, O, -O- alquilo de C_{1-2}-, CO, -CO-alquilo de C_{1-2}-, NR^{18}, -NR^{18}- alquilo de C_{1-2}-, -CO-NR^{19}-, -Het^{24}-, -Het^{24}- alquilo de C_{1-2}-, -O-N=CH- o alquilo de C_{1-2}-;

R^1 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxi de C_{1-6}-, alquilo de C_{1-6}-; halo-fenil-carbonilamino-, Het^{20},

alcoxi de C_{1-6}- sustituido con halo, Het^1 o alquiloxi de C_{1-4}-, o R^1 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{18} o halo;

R^2 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonil-, alquiloxicarbonil de C_{1-4}-, alquilcarbonilo de C_{1-4}-, aminocarbonil-, mono- o dialquilaminocarbonilo de C_{1-4} -, alquilo de C_{1-4}-, alquinilo de C_{2-6}-, cicloalquiloxi de C_{3-6}-, aminosulfonilo, mono-o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}- sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-6}-;

R^3 representa hidrógeno, ciano, nitro, alquilo de C_{1-4}, o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquiloxi

de C_{1-4}-, amino-, mono-o dialquiloamino de C_{1-4}-, alquilsulfonilo de C_{1-4} – o fenilo;

R^4 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonilo-, alquiloxicarbonilo de C_{1-4}-, alquilcarbonilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo-, mono-o dialquilaminocarbonilo de C_{1-4}, alquilo de C_{1-4}-, alquinilo de C_{2-6}-, cicloalquiloxi de C_{3-6}-, aminosulfonilo, mono-o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-6}-;

R^5 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxi de C_{1-6}-, alquilo de C_{1-}, -halo-fenil-carbonilamino-, Het^{21}, alcoxi de C_{1-6} - sustituido con halo, Het^2 o alquiloxi de C_{1-4} -, o R^5 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{19} o halo;

R^6 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{11}, Het^{12}- alquilo de C_{1-4}-, fenilalquilo de C_{1-4}- o fenilo, donde dicho R^6 está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino o alquiloxi de C_{1-4}-;

R^7 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{13}- alquilo de C_{1-4}- o alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}-;

R^{10}, R^{12} y R^{13} cada uno independientemente, representan hidrógeno, o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxi, amino, mono- o dialquilamina de C_{1-4}, fenilo, Het^{26} o alquiloxi de C_{1-4};

R^{11} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o representa mono-o dialquilamino C_{1-4}-alquilcarbonilo C_{1-4}- opcionalmente sustituido con hidroxi, pirimidinilo, mono- o dialquilamina de C_{1-4} o alquiloxi de C_{1-4};

R^{16} y R^{18} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, alquiloxicarbonilo de C_{1-4}-, Het^{16}, Het^{17}- alquilo de C_{1-4}- o fenilalquilo de C_{1-4};

R^{17} y R^{19} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{14}, Het^{15}- alquilo de C_{1-4}- o fenilalquilo de C_{1-4}-;

R^{22} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, ciano y fenilo;

L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, ciano, tiazolilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, hidroxifenilo, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4} -, imidazoilo o guanidino; en particular L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, ciano, tiazolilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, hidroxifenilo, alquiloxifenilo de C_{1-4} -, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4} -, imidazoilo o guanidino;

L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, ciano, tiazolilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, hidroxifenilo, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4} -, imidazoilo o guanidino; en particular L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, imidazoilo o guanidino:

L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, ciano, tiazolilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, hidroxifenilo, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4} -, imidazoilo o guanidino; en particular L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, ciano, hidroxifenil-, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}, alquiloxi de C_{1-4}, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6} , amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, imidazoilo o guanidino:

Het^1 representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo,

imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^1 está opcionalmente sustituido con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}- o amino-carbonilo-;

Het^2 representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^1 está opcionalmente sustituido con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}- o amino-carbonilo-;

Het^3 y Het^4 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^3 y Het^4 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{22}-carbonilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}- o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^5 y Het^6 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^5 y Het^6 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}- o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^7 y Het^8 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o

piperidinilo donde dichos Het^7 y Het^8 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}- o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^9 y Het^{10} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, pirrolilo, azetidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^9 y Het^{10} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccioandos de hidroxi, alquilo de C_{1-4}-, hidroxialquilo de C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{11} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het^{11} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{12} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{12} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{13} representa un heterociclo seleccionado pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo, están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes

seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{14} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{15} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{15} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{16} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, o piperidinilo donde dicho Het^{16} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{17} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{17} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{18} y Het^{19} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het^{18} o Het^{19} están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}- alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, o aminocarbonilo-;

Het^{20} y Het^{21} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het^{20} o Het^{21} están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, o aminocarbonilo-;

Het^{22} representa un heterociclo seleccionado morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^{23} o Het^{24} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible

con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{25}, Het^{22}-carbonilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-; y

Het^{25} y Het^{26} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^{25} y Het^{26} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{32} y Het^{33} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^{9} y Het^{10} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Tal como se usa en las definiciones anteriores y a continuación,-

halo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo;

-alquilo de C_{1-2}define metilo o etilo;

-alquilo de C_{1-3} define radicales hidrocarbonados saturados, de cadena recta y ramificada que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, tales como por ejemplo metilo, etilo, propilo y similares;

-alquilo de C_{1-4} define radicales hidrocarbonados saturados, de cadena recta y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como

por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetiletilo y similares;

-alquilo de C_{1-5} define radicales hidrocarbonados saturados, de cadena recta y ramificada que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, tales como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetiletilo y similares;

-alquilo de C_{1-6} incluye alquilo de C_{1-5} y los homólogos superiores del mismo que tienen 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo hexilo, 1,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo y similares:

-alquilo de C_{1-7} define radicales hidrocarbonados saturados, de cadena recta y ramificada que tienen de 1 a 7 átomos de carbono, e incluyen alquilo de C_{1-6} y los homólogos superiores del mismo que tienen 7 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 1,2,3-dimetilbutilo, 1,2-metilpentilo y similares;

-alquilo de C_{1-8} define radicales hidrocarbonados saturados, de cadena recta y ramificada que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, e incluyen alquilo de C_{1-7} y los homólogos superiores del mismo que tienen 8 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 2,3-dimetilhexilo, 2,3,4-trimetilpentilo y similares;

-alquilo de C_{3-9} define radicales hidrocarbonados saturados, de cadena recta y ramificada que tienen de 3 a 9 átomos de carbono, tales como propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares;

-alquenilo de C_{2-4} define radicales hidrocarbonados, de cadena recta y ramificada que contienen un enlace doble y que tienen de 2 a 4 átomos de carbono tales como por ejemplo vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo y similares;

-alquenilo de C_{3-9} define radicales hidrocarbonados de cadena recta y ramificada que contienen un enlace doble y que tienen de 3 a 9 átomos de carbono tales como por ejemplo 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-hexenilo y similares;

-alquinilo de C_{2-6} define radicales hidrocarbonados de cadena recta y ramificada que contienen un enlace doble y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como por ejemplo 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 3-metil-2-butinilo, 3-hexinilo y similares;

-cicloalquilo de C_{3-6} es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

-alquiloxi de C_{1-4} define radicales hidrocarbonados saturados de cadena recta y ramificada tales como metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, 1-metiletiloxi, 2-metilpropiloxi y similares;

-alquiloxi de C_{1-6} incluye alquiloxi de C_{1-4} los homólogos superiores tales como metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, 1-metiletiloxi, 2-metilpropiloxi y similares;

-polihidroxi- alquilo de C_{1-4} es genérico para un alquilo de C_{1-4} tal como se definió anteriormente, que tiene dos, tres o cuando es posible más sustituyentes hidroxi, tales como por ejemplo, trifluorometilo.

Tal como se usa en las definiciones anteriores y a continuación, el término formilo, se refiere a un radical de fórmula –CH(=O). Cuando X^1 representa el radical divalente –O-N=CH-, dicho radical está unido con el átomo de carbono a la porción cíclica portadora de R^3, R^4 de los compuestos de fórmula (I) y cuando X^2 representa el radical divalente –O-N=CH-, dicho radical está unido con el átomo de carbono a la porción fenilo portadora de R^1, R^2 de los compuestos de fórmula (I).

Los heterociclos mencionados en las definiciones anteriores y a continuación, incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismo, por ejemplo, pirrolilo incluye también 2*H*-pirrolilo; triazolilo incluye 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo; oxadiazolilo incluye 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo; tiadiazolilo incluye 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo; piranilo incluye 2*H*-piranilo y 4*H*-piranilo.

Además, los heterociclos mencionados en las definiciones anteriores y a continuación, pueden unirse al resto de la molécula de fórmula (I) a través de cualquier hetereoátomo o carbono del anillo, según sea apropiado. Por lo tanto, por ejemplo, cuando el heterociclo es imidazolilo, puede ser un 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 3-imidazolilo, 4-imidazolilo y 5-imidazolilo; cuando es tiazolilo puede ser 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo; cuando es triazolilo, puede ser 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo; cuando es benzotiazolilo,

puede ser 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo y 7-benzotiazolilo.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables que se mencionaron anteriormente, comprenden las formas de sal de adición de ácido, no tóxicas, terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Estas últimas pueden obtenerse convenientemente mediante tratamiento de la forma básica con dicho ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido halohídrico, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico; sulfúrico, nítrico; ácidos fosfóricos y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiacético, trifluoracético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, (es decir, butano-dioico) maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables que se mencionaron anteriormente, comprenden las formas de sal de adición de base, no tóxicas, terapéuticamente activas, que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Ejemplos de dichas formas de sal de adición de base son, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, calcio y también las sales con aminas farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, amoníaco, alquilaminas, benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, aminoácidos, por ejemplo, arginina, lisina.

A la inversa, dichas formas de sal pueden convertirse, por tratamiento con una base o ácido apropiados, a la forma de ácido o base libre.

El término sal de adición que se usó anteriormente, comprende también los solvatos que los compuestos de fórmula (I) así como también las sales de los mismos, son capaces de formar. Dichos solvatos son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

El término formas estereoquímicamente isoméricas que se usó anteriormente, define las posibles formas isoméricas diferentes, así como también las formas conformacionales que los compuestos de fórmula (I) pueden poseer. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente posibles y conformacionalmente isoméricas, donde dichas mezclas contienen todos los diastereómeros, enantiómeros y/o conformadores de la estructura molecular básica. Todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I), tanto en forma pura como en mezcla entre sí, están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en sus formas tautoméricas. Dichas formas, aunque no se indique explícitamente en la fórmula anterior, quedan incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Las formas de *N*-óxido de los compuestos de fórmula (I) comprenden aquellos compuestos de fórmula (I) donde uno o varios de los átomos de nitrógeno, están oxidados a lo que se denomina *N*-óxido.

Un primer grupo de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) donde se aplican una o más de las siguientes restricciones;

Z^1 y Z^2 representan NH;

Y representa –alquilo de C_{3-9}-; - alquenilo de C_{3-9}-; - alquilo de C_{3-7}-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4} o alquiloxicarbonilamino de C_{1-4}-; -alquiloxi C_{1-5}- alquilo C_{1-5}-; - alquilo C_{1-5}-NR^6- alquilo C_{1-5}-; -alquilo C_{1-5}-NR^7-CO-alquilo C_{1-5}-; -alquilo C_{1-6}-CO-NH-; - alquilo C_{1-6}-NH-CO-; - alquilo C_{1-3}-NH-CS-Het^9-; - alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^3-; alquilo C_{1-2}-CO-Het^{10}-CO-; -Het^4-CH_2-CO-NH- alquilo C_{1-3}-; - alquilo C_{1-7}-CO-; - alquilo C_{1-6} -CO- alquilo C_{1-6}-; -alquilo C_{1-2} -NH-CO-L^1-NH-; - alquilo C_{1-2} -CO-NH-L^3-CO-; -CO-NH-L^2-CO-;-alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-CO-; - alquilo C_{1-2} -NH-CO-L^1-NH-CO- alquilo C_{1-3} –CO, - alquilo C_{1-2} -CO-NR^{10}- alquilo C_{1-3}-CO-; - alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2-CO-NH- alquilo C_{1-3}-; -NR^{12}-CO- alquilo C_{1-3}-NH-; Het^5-CO- alquilo C_{1-2}-; - alquilo C_{1-5}-CO-NH- alquilo C_{1-3}-CO-NH-; - alquilo C_{1-5}-NR^{13}-CO- alquilo C_{1-3}-NH-; -Het^6-CO-Het^7-; -Het^8-NH- alquilo C_{1-3}-CO-NH-; alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^{32}-CO- o alquilo C_{1-3}-CO-Het^{33}-CO-NH-;

X^1 representa un enlace directo, O, -O- alquilo de C_{1-2}-, CO, -CO-alquilo de C_{1-2}-, NR^{16}, -NR^{16}- alquilo de C_{1-2}-, -CO-NR^{17}-, -Het^{23}-, -Het^{23}-alquilo de C_{1-2}-, -O-N=CH- o – alquilo de C_{1-2}-;

X^2 representa un enlace directo, O, -O- alquilo de C_{1-2}-, CO, -CO- alquilo de C_{1-2}-, NR^{18}, -NR^{18}- alquilo de C_{1-2}-, -CO-NR^{19}-, -Het^{24}-, -Het^{24}- alquilo de C_{1-2}-, -O-N=CH- o – alquilo de C_{1-2}-;

R^1 representa hidrógeno, halo, alcoxi de C_{1-6}-, Het^{20} o R^1 representa alcoxi de C_{1-6}- sustituido con halo, Het^1 o alquiloxi de C_{1-4}-;

R^2 representa hidrógeno, halo o hidroxi;

R^3 representa hidrógeno, nitro o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo, alcoxi de C_{1-6}-, Het^{21} o R^5 representa alcoxi de C_{1-6}- sustituido con halo, Het^2 o alquiloxi de C_{1-4}-;

R^6 representa hidrógeno;

R^7 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, o Het^{13}- alquilo de C_{1-4}-; en particular R^7 representa hidrógeno o Het^{13}- alquilo de C_{1-4}-;

R^8 y R^9, cada uno independientemente, representan hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}- o imidazoilo;

R^{10}, R^{12} y R^{13} cada uno independientemente, representan hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxi o alquiloxi de C_{1-4} ;

R^{11} representa hidrógeno, o alquilo de C_{1-4};

R^{16} y R^{18} cada uno independientemente, representan hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, alquiloxicarbonilo de C_{1-4}-, Het^{16}, Het^{17}- alquilo de C_{1-4}- o fenilaquilo de C_{1-4}-;

R^{17} y R^{19} cada uno independientemente, representan hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{14}, Het^{15}- alquilo de C_{1-4}- o fenilaquilo de C_{1-4}-;

L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}, alquiloxifenilo de C_{1-4}, aminocarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamina de C_{1-4} -, o imidazoilo; en particular L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, alquiloxifenilo de C_{1-4} -, aminocarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamina de C_{1-4} -, o imidazoilo;

L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamina de C_{1-4} -, o imidazoilo; en particular L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, sulfuro de metilo, hidroxi, o mono- o dialquilamino de C_{1-4}- :

L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo,

tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamina de C_{1-4} -, o imidazoilo; en particular L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, piridinilo, sulfuro de metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}, alquiloxi de C_{1-4}, aminocarbonilo, mono o dialquilamino, cicloalquilo de C_{3-6}, tiazolilo o tienilo;

Het^1 y Het^2 cada uno independientemente, representan morfolinilo o piridinilo, donde dichos Het^1 y Het^2 están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}- alquiloxi C_{1-4}- -alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}- o aminocarbonilo-; en particular Het^1 y Het^2 cada uno independientemente, representan morfolinilo;

Het^3 y Het^4 cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo, donde dichos Het^3 y Het^4 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes hidroxi o Het^{22}-carbonilo;

Het^5 y Het^6 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^5 y Het^8 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes hidroxi;

Het^7 y Het^8 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^7 y Het^6 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes hidroxi;

Het^9 y Het^{10} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, pirrolilo, azetidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^9 y Het^{10} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes hidroxi o alquilo de C_{1-4};

Het^{11} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo, donde dicho Het^{11} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{12} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{12} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}; cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{13} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}; cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{14} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho pirrolidinilo o piperidinilo está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}; cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{15} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{15} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}; cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{16} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het^{16} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}; cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{17} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{17} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}; cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{20} y Het^{21} cada uno independientemente representan morfolinilo o piridinilo;

Het^{22} representa piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} o hidroxi;

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representan pirrolidinilo, decahidroquinolinilo o piperidinilo, donde dichos Het^{23} o Het^{24} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de Het^{22} –carbonilo- o alquilo de C_{1-4};

Het^{32} y Het^{33} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

Otro grupo de compuestos de acuerdo con la presente invención consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) a los cuales puede aplicarse una o más de las siguientes restricciones; Z^1 y Z^2 representan NH;

Y representa - alquilo de C_{3-9}-, - alquenilo de C_{3-9}-, alquilo C_{3-7}-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4} o alquiloxicarbonilamino de C_{1-4}-, - alquiloxi C_{1-5}- alquilo C_{1-5}-, - alquilo C_{1-5}-NR^6- alquilo C_{1-5}-, alquilo C_{1-5}-NR^7-CO- alquilo C_{1-5}-, - alquilo C_{1-6}-CO-NH-, - alquilo C_{1-6}-NH-CO-, - alquilo C_{1-3}-NH-CS-Het^9-, - alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^3-, alquilo C_{1-2}-CO-Het^{10}-CO-, -Het^4-CH_2-CO-NH- alquilo C_{1-3}-, - alquilo C_{1-7}-CO-, - alquilo C_{1-6}-CO- alquilo C_{1-6}-, - alquilo C_{1-2}-NH-CO-CR^8R^9-NH-, - alquilo C_{1-2}-CO-NH-$CR^{20}R^{21}$-CO-, - alquilo C_{1-2}-CO-NR^{10}- alquilo C_{1-3}-CO-, - alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2-CO-NH- alquilo C_{1-3}-, -NR^{12}-CO- alquilo C_{1-3}-NH-, Het^5-CO- alquilo C_{1-2}-, - alquilo C_{1-5}-CO-NH- alquilo C_{1-3}-CO-NH-, - alquilo C_{1-5}-NR^{13}-CO- alquilo C_{1-3}-NH-, -CO-NH-$CR^{14}R^{15}$-CO-, -Het^6-CO-Het^7-, o -Het^8-NH- alquilo C_{1-3}-CO-NH- ;

X^1 representa un enlace directo, O, -O- alquilo de C_{1-2}-, CO, -CO- alquilo de C_{1-2}-, NR^{16}, -NR^{16}- alquilo de C_{1-2}-, -CO-NR^{17}-, -Het^{23}-, -Het^{23}- alquilo de C_{1-2}-, -O-N=CH- o -alquilo de C_{1-2}-;

X^2 representa un enlace directo, O, -O- alquilo de C_{1-2}-, CO, -CO- de alquilo C_{1-2}-, NR^{18}, -NR^{18}- alquilo de C_{1-2}-, -CO-NR^{19}-, -Het^{24}-, -Het^{24}- alquilo de C_{1-2}-, -O-N=CH- o - alquilo de C_{1-2}-;

R^1 representa hidrógeno, halo, alcoxi de C_{1-6}-, Het^{20} o R^1 representa

alcoxi de C_{1-6}- sustituido con halo, Het^1 o alquiloxi de C_{1-4}-;

R^2 representa hidrógeno o halo;

R^3 representa hidrógeno, nitro o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo, alcoxi de C_{1-6}, Het^{21} o R^5 representa

alcoxi de C_{1-6}- sustituido con halo, Het^2 o alquiloxi de C_{1-4}-;

R^6 representa hidrógeno;

R^7 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, o Het^{13}- alquilo de C_{1-4}-; en particular R^7 representa hidrógeno o Het^{13}- alquilo de C_{1-4}-;

R^8 y R^9 cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}- o imidazoilo;

R^{10}, R^{12} y R^{13} cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxi o alquiloxi de C_{1-4};

R^{11} representa hidrógeno, o alquilo de C_{1-4};

R^{14} y R^{15} cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con mono- o dialquilamino de C_{1-4} -;

R^{16} y R^{18} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, alquiloxicarbonilo de C_{1-4} -, Het^{16}, Het^{17}- alquilo de C_{1-4}- o fenilalquilo de C_{1-4}-;

R^{17} y R^{19} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{14}, Het^{15}- alquilo de C_{1-4}- o fenilalquilo de C_{1-4}-;

R^{20} y R^{21} cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con mono- o dialquilamino de C_{1-4};

Het^1 y Het^2 cada uno independientemente representa morfolinilo, piridinilo, donde dicho Het^1 o Het^2 está opcionalmente sustituido con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} - mono- o dialquilamino C_{1-4}- o aminocarbonilo, en particular Het^1 y Het^2 cada uno independientemente representa morfolinilo;

Het^3 y Het^4 cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^3 y Het^4 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes hidroxi;

Het^5 y Het^6 cada uno independientemente, representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^5 y Het^6 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes hidroxi;

Het^7 y Het^8 cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^7 y Het^8 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes hidroxi;

Het^9 y Het^{10} cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^9 y Het^{10} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes hidroxi;

Het^{11} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het^{11} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{12} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{12} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{13} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho pirrolidinilo o piperidinilo está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{14} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho pirrolidinilo o piperidinilo está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{15} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{15} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{16} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het^{16} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{17} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, donde dicho Het^{17} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados

de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{20} y Het^{21} cada uno independientemente representa morfolinilo o piridinilo; o Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representa pirrolidinilo, decahidroquinolinilo o piperidinilo donde dicho Het^{23} o Het^{24} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi o alquilo de C_{1-4}.

Otro grupo de compuestos de acuerdo con la presente invención consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) a los cuales se aplica una o más de las siguientes restricciones;

Z^1 y Z^2 representan NH;

Y representa -alquilo de C_{3-9}-; -alquenilo de C_{3-9}-; - alquilo C_{1-5}-NR^6- alquilo C_{1-5}-, alquilo C_{1-5}-NR^7-CO- alquilo C_{1-5}-, alquilo C_{1-6} - CO-NH-, - alquilo C_{1-6} -NH-CO- - alquilo C_{1-2}-CO-Het^{10}-CO-, - alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^3-, - Het^4- alquilo C_{1-3}-CO-NH-alquilo C_{1-3}-, - alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-, -NH-CO-L^2-NH-, - alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-CO-alquilo C_{1-3}-, - alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-NH-alquilo C_{1-3}-, - alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2-CO-NH- alquilo C_{1-3}-, Het^5-CO- alquilo C_{1-2}-, - alquilo C_{1-5}- CO-NH- alquilo C_{1-3}-CO-NH-, - alquilo C_{1-5}-NR^{13}-CO-alquilo C_{1-3}-NH-, –alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^{32}-CO-, o - alquilo C_{1-3}-CO-Het^{33}-CO-NH-;

X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, -CO-alquilo C_{1-2}-, -NR^{16}-alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{17}-, Het^{23}- alquilo C_{1-2}- o alquilo de C_{1-2};

X^2 representa un enlace directo, O, -O- alquilo C_{1-2}-, -CO- alquilo C_{1-2}-, -NR^{18}- alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{19}-, Het^{24}- alquilo C_{1-2}- o alquilo de C_{1-2};

R^1 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6}- o alquiloxi de C_{1-6}- sustituido con Het^1 o alquiloxi de C_{1-4};

R^2 representa hidrógeno o halo;

R^3 representa hidrógeno o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6}- o alquiloxi de C_{1-6}- sustituido con Het^2 o alquiloxi de C_{1-4}-;

R^6 representa hidrógeno;

R^7 representa hidrógeno;

R^{11} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4};

R^{13} representa hidrógeno;

R^{16} y R^{18} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o Het^{17}- alquilo C_{1-4}-;

R^{17} y R^{19} representan hidrógeno;

L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, sulfuro de metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, mono- o dialquilamino de C_{1-4} - o cicloalquilo de C_{3-6};

L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, sulfuro de

metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, mono- o dialquilamino de C_{1-4} - o cicloalquilo C_{3-6};

L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, sulfuro de metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, mono- o dialquilamino de C_{1-4} - o cicloalquilo de C_{3-6};

Het^1 representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo; en particular Het^1 representa morfolinilo o piperazinilo; más particularmente Het^1 representa morfolinilo;

Het^2 representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo; en particular Het^2 representa morfolinilo o piperazinilo; más particularmente Het^2 representa morfolinilo;

Het^3 representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo; en particular Het^3 representa piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo;

Het^4 representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo; en particular Het^3 representa piperazinilo o piperidinilo;

Het^5 representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, en particular Het^5 representa piperazinilo o piperidinilo, más particularmente Het^5 representa piperazinilo;

Het^{10} representa piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o azetidinilo; en particular Het^{10} representa pirrolidinilo, piperazinilo o azetidinilo, más particularmente Het^{10} representa azetidinilo;

Het^{17} representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo; en particular Het^{17} representa morfolinilo o piperazinilo;

Het^{22} representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4}; en particular Het^{22} representa morfolinilo o piperazinilo donde dicho morfolinilo o piperazinilo está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4}; más particularmente Het^{22} representa piperazinilo opcionalmente sustituido con alquil(metilo) de C_{1-4};

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representa a heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{23} o Het^{24} están opcionalmente sustituidos con Het^{22}-carbonilo;

Het^{32} y Het^{33} cada uno independientemente representa a heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, en particular Het^{32} y Het^{33} están cada uno independientemente seleccionados de morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo, más particularmente Het^{32} y Het^{33} está cada uno independientemente seleccionado de morfolinilo o piperidinilo;

Otro grupo de compuestos de acuerdo con la presente invención consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) a los cuales se aplica una o más de las restricciones siguientes;

Z^1 y Z^2 representa NH;

Y representa - alquilo de C_{3-9}-, - alquilo C_{1-5}-NR^7-CO- alquilo C_{1-5}-, -alquilo C_{1-6}-CO-NH-, - alquilo C_{1-6}-NH-CO-, - alquilo C_{1-2}-CO-Het^{10}-CO-, - Het^4- alquilo C_{1-3}-CO-NH- alquilo C_{1-3}-, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-, - alquilo

C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-CO- alquilo C_{1-3}, - alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-NH- alquilo C_{1-3}-, – alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^{32}-CO- o – alquilo C_{1-3}-CO-Het^{33}-CO-NH-;

X^1 representa un enlace directo, O, -O- alquilo C_{1-2}-, -CO-alquilo C_{1-2}-, -NR^{16}- alquilo C_{1-2}-, CO-NR^{17}-, Het^{23}- alquilo C_{1-2}- o alquilo de C_{1-2}; en particular X^1 representa un enlace directo, O, -O- alquilo C_{1-2}-, -NR^{16}- alquilo C_{1-2}- o –Het^{23}- alquilo C_{1-2}-;

X^2 representa un enlace directo, O, -O- alquilo C_{1-2}-, -CO- alquilo C_{1-2}-, -NR^{18}- alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{19}-, Het^{24}- alquilo C_{1-2}- o alquilo de C_{1-2}; en particular X^2 representa un enlace directo, O, -O- alquilo C_{1-2}-, -NR^{18}- alquilo C_{1-2}- o –Het^{24}- alquilo C_{1-2}-; más particularmente X^2 representa O, -O- alquilo C_{1-2}-, -NR^{18}- alquilo C_{1-2}- o –Het^{24}- alquilo C_{1-2}-;

R^1 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6}- o alquiloxi de C_{1-6}- sustituido con Het^1 o alquiloxi de C_{1-4}-; en particular R^1 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6}- o alquiloxi de C_{1-6}- sustituido con Het^1;

R^2 representa hidrógeno o halo; en particular R^2 representa hidrógeno;

R^3 representa hidrógeno o ciano; en particular R^3 representa hidrógeno;

R^4 representa hidrógeno o halo; en particular R^4 representa hidrógeno;

R^5 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6}- o alquiloxi de C_{1-6}- sustituido con Het^2 o alquiloxi de C_{1-4} -; en particular R^5 representa hidrógeno o alquiloxi de C_{1-6}-;

R^7 representa hidrógeno;

R^{16} y R^{18} representan hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o Het^{17}- alquilo C_{1-4} -;

R^{17} y R^{19} representan hidrógeno;

L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, sulfuro de metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, mono- o dialquilamino de C_{1-4}- o cicloalquilo de C_{3-6}; en particular L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C_{3-6};

L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, sulfuro de metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, mono- o dialquilamino de C_{1-4}- o cicloalquilo de C_{3-6};

Het^1 representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het^1 representa morfolinilo o piperazinilo; más particularmente Het^1 representa morfolinilo;

Het^2 representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het^2 representa morfolinilo o piperazinilo; más particularmente Het^2 representa morfolinilo;

Het^3 representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo; en particular Het^3 representa piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo; más particularmente Het^3 representa piperazinilo o piperidinilo;

Het^4 representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo; en particular Het^4 representa piperazinilo o piperidinilo;

Het^5 representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, en particular Het^5 representa piperazinilo o piperidinilo, más particularmente Het^5 representa piperazinilo;

Het^{10} representa piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o azetidinilo; en particular Het^{10} representa pirrolidinilo, piperazinilo o azetidinilo, más particularmente Het^{10} representa azetidinilo;

Het^{17} representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo; en particular Het^{17} representa morfolinilo o piperazinilo;

Het^{22} representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4}; en particular Het^{22} representa morfolinilo o piperazinilo donde dicho morfolinilo o piperazinilo está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4}; más particularmente Het^{22} representa piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4};

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representa a heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{23} o Het^{24} están opcionalmente sustituidos con Het^{22}-carbonilo; en particular Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representa a heterociclo seleccionado de piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{23} y Het^{24} están opcionalmente sustituidos con Het^{22}-carbonilo;

Het^{32} y Het^{33} cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, en particular Het^{32} y Het^{33} están cada uno independientemente seleccionados de morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo, más particularmente Het^{32} y Het^{33} están cada uno independientemente seleccionados de morfolinilo o piperidinilo;

Otro grupo de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) a los cuales se aplican las restricciones siguientes;

Z^1 y Z^2 representa NH;

Y representa - alquilo de C_{3-9}-, alquenilo de C_{3-9}-, - alquilo C_{1-5}-NR^6- alquilo C_{1-5}-, - alquilo C_{1-5}-NR^7-CO- alquilo C_{1-5}-, - alquilo C_{1-6}-NH-CO-, - alquilo C_{1-3} -NH-CO-Het^3-, - alquilo C_{1-2}-NH-$COCR^8R^9$-NH-, - alquilo C_{1-2}--NR^{11}-CH_2CO-NH- alquilo C_{1-3}-, Het^5-CO- alquilo C_{1-2}-, o – alquilo C_{1-5}-CO-NH-alquilo C_{1-3}-CO-NH-;

X^1 representa un enlace directo, O, -O- alquilo C_{1-2}-, -CO- alquilo C_{1-2}-, -NR^{16}- alquilo C_{1-2}-CO-NR^{17}- alquilo de C_{1-2};

X^2 representa un enlace directo, O, -O- alquilo C_{1-2}-, -CO- alquilo C_{1-2}-, -NR^{18}- alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{19}- o alquilo de C_{1-2};

R^1 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6}- o alquiloxi de C_{1-6}- - sustituido con Het^1 o alquiloxi de C_{1-4}- -;

R^2 representa hidrógeno o halo;

R^3 representa hidrógeno o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6}- - o alquiloxi de C_{1-6}- - sustituido con Het^1 o alquiloxi de C_{1-4}- -;

R^6 representa hidrógeno;

R^7 representa hidrógeno;

R^8 y R^9 cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo de C_{1-4};

R^{11} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4};

R^{16} y R^{18} representan hidrógeno;

R^{17} y R^{19} representa hidrógeno;

Het^1 representa morfolinilo;

Het^2 representa morfolinilo;

Het^3 representa pirrolidinilo; o

Het^5 representa piperazinilo.

Otro grupo de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) a los cuales se aplican una o más de las restricciones siguientes;

Z^1 y Z^2 representan NH; en una modalidad particular Z^1 y Z^2 están en las posiciones 2,4 o 4,6 del anillo pirimidina;

Y representa - alquilo de C_{3-9}-, alquenilo de C_{3-9}-, - alquilo C_{1-5}-NR^6- alquilo C_{1-5}-, -alquilo C_{1-5}-NR^7-CO- alquilo C_{1-5}-, - alquilo C_{1-6}-CO-NH, - - alquilo C_{1-6}- -NH-CO, - alquilo C_{1-2}-CO-Het^{10}-CO-, - -alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^3-, -Het^4- alquilo C_{1-3}-CO-NH- alquilo C_{1-3}-, - alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-, -NH-CO-L^2-NH-, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-, - alquilo C_{1-2}- NH-CO-L^1-NH-CO- alquilo C_{1-3}-, - alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-NH- alquilo C_{1-3}-, -alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2-CO-

NH- alquilo C_{1-3}-, Het^5-CO- alquilo C_{1-2}-, - alquilo C_{1-5}-CO-NH- alquilo C_{1-3}-CO-NH-, - alquilo C_{1-5}-NR^{13}-CO- alquilo C_{1-3}-NH-, – alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^{32}-CO-, o – alquilo C_{1-3}-CO-Het^{33}-CO-NH-;

X^1 representa un enlace directo, O, -O- alquilo C_{1-2}-, -CO-alquilo C_{1-2}-, -NR^{16}- alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{17}-, Het^{23}- alquilo C_{1-2}- o alquilo de C_{1-2};

X^2 representa un enlace directo, O, -O- alquilo C_{1-2}, -CO- alquilo C_{1-2}, -NR^{18}- alquilo C_{1-2}, -CO-NR^{19}-, Het^{24}- alquilo C_{1-2}- o alquilo de C_{1-2};

R^1 y R^5 cada uno independientemente representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6} o alquiloxi de C_{1-6} sustituido con Het^1 o alquiloxi de C_{1-4};

R^2 y R^4 cada uno independientemente representa hidrógeno o halo;

R^3 representa hidrógeno o ciano;

R^6, R^7, R^{13}, R^{17} y R^{19} representa hidrógeno;

R^{11} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4};

R^{16} y R^{18} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o Het^{17}- alquilo C_{1-4}-;

L^1, L^2 y L^3 cada uno independientemente representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, sulfuro de metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4} , piridinilo, mono- o dialquilamino de C_{1-4}- o cicloalquilo de C_{3-6};

Het^1, Het^2, Het^{17} cada uno independientemente representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo;

Het^3, Het^4, Het^5 cada uno independientemente representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo;

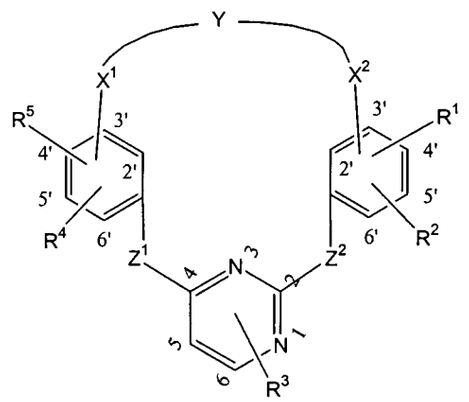
Het^{10} representa piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o azetidinilo;

Het^{22} representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4};

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representa a heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{23} o Het^{24} están opcionalmente sustituidos con Het^{22}-carbonilo;

Het^{32} y Het^{33} cada uno independientemente representa a heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo.

En un objeto adicional, la presente invención provee derivados de 2,4-pirimidina de los compuestos de la fórmula general (I), a los que nos referiremos de aquí en adelante como compuestos de la fórmula



(I^a)

las formas de *N*-óxido, las sales farmacéuticamente aceptables de adición, y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, donde Y, Z^1, Z^2,

X^1, X^2, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 están definidas de la misma manera que para los compuestos de fórmula (I) descritos anteriormente, incluyendo cualquiera de las limitaciones tal como se han provisto para los diferentes grupos de compuestos de fórmula (I) ya definidos anteriormente.

En particular, aquellos compuestos de fórmula (I^a) en los cuales se aplican una o más de las siguientes restricciones;

Z^1 y Z^2 representan NH;

Y representa –alquilo de C_{3-9}-, -alquenilo de C_{3-9}-, -alquilo C_{1-6}-CO-NH- -alquilo C_{1-5}-NR^7-CO-alquilo C_{1-5}, -alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^3- o -alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2-CO-NH-alquilo C_{1-3}-; en particular Y representa alquilo de C_{3-9}-, -alquenilo de C_{3-9}-, -alquilo C_{1-6}-CO-NH-, -alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^3- o -alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2-CO-NH-alquilo C_{1-3}-

X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, -NR^{16}-alquilo C_{1-2}-, Het^{23}-alquilo C_{1-2} o -CO-NR^{17}-; en particular X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, o -CO-NR^{17}-

X^2 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, -NR^{18}-alquilo C_{1-2}-, Het^{24}-alquilo C_{1-2} o –CO-NR^{19}-; en particular X^2 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, o –CO-NR^{19}-;

R^1 representa hidrógeno, halo, alcoxi de C_{1-6}-, o R^1 representa alcoxi de C_{1-6}- sustituido con halo, Het^1 o alquiloxi C_{1-4}; en particular R^1 representa hidrógeno o halo;

R^2 representa hidrógeno o halo;

R^3 representa hidrógeno o ciano;

85

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo, alcoxi de C_{1-6}-, o R^5 representa alcoxi de C_{1-6}- sustituido con halo, Het^2 o alquiloxi de C_{1-4}-;

R^7 representa hidrógeno;

R^{11} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4}-;

R^{16} y R^{18} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o Het^{17}-alquilo C_{1-4}-;

R^{17} representa hidrógeno;

R^{19} representa hidrógeno;

Het^3 representa pirrolidinilo;

Het^{17} representa morfolinilo o piperazinilo donde dicho Het^{17} está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4};

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperazinilo.

Un grupo adicional de compuestos de acuerdo con la presente invención consiste en aquellos compuestos de fórmula (I^a) donde se aplican una o más de las siguientes restricciones;

Z^1 y Z^2 representa NH;

Y representa –alquilo de C_{3-9}-, -alquenilo de C_{3-9}-, -alquilo C_{1-5}-NR^7-CO-alquilo C_{1-5}-, -alquilo C_{1-6}-NH-CO-, -alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^3- o -alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2CO-NH-alquilo C_{1-3}-;

X^1 representa un enlace directo, O, -NR^{16}-alquilo C_{1-2}- o alquilo de C_{1-2};

X^2 representa un enlace directo, O, -NR^{18}-alquilo C_{1-2}- o alquilo de C_{1-2};

R^1 representa hidrógeno, halo o alquiloxi de C_{1-6}-;

R^2 representa hidrógeno o halo;

R^3 representa hidrógeno o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo o alquiloxi de C_{1-6}-;

R^6 representa hidrógeno;

R^7 representa hidrógeno;

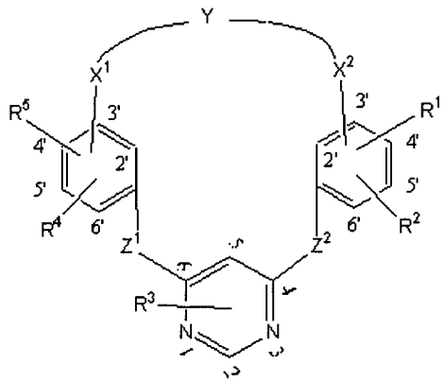
R^{11} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4};

R^{16} y R^{18} representa hidrógeno; y

R^{17} y R^{19} representa hidrógeno;

Het^3 representa pirrolidinilo.

En un objeto adicional, la presente invención provee los derivados de 4,6-pirimidina de los compuestos de fórmula (I), referidos aquí posteriormente como compuestos de fórmula



(I^b)

las formas de *N*-óxido, las sales farmacéuticamente aceptables de adición, y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, donde Y, Z^1, Z^2, X^1, X^2, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 están definidas de la misma manera que para los compuestos de fórmula (I) descritos anteriormente, incluyendo cualquiera de las limitaciones tal como se han provisto para los diferentes grupos de compuestos de fórmula (I) ya definidos anteriormente.

En particular aquellos compuestos de fórmula (I^b) en los cuales se aplican una o más de las siguientes restricciones;

Z^1 y Z^2 representa NH;

Y representa -alquilo de C_{3-9}-, -alquenilo de C_{3-9}-, -alquilo C_{3-7}-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4} o alquiloxicarbonilamino de C_{1-4}-, -alquiloxi C_{1-5} -alquilo C_{1-5}-, -alquilo C_{1-5}-NR^6-alquilo C_{1-5}-, -alquilo C_{1-5}-NR^7-CO-alquilo C_{1-5}-, -alquilo C_{1-6}-CO-NH-, -alquilo C_{1-6}-NH-CO-, -alquilo C_{1-3}-NH-CS-Het^9-, -alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^3-, alquilo C_{1-2}-CO-Het^{10}-CO-, -Het^4-CH_2-CO-NH-alquilo C_{1-3}-, -alquilo C_{1-7}-CO-, -alquilo C_{1-6}-CO-alquilo C_{1-6}-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-, -CO-NH-L^2-CO-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-CO-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-CO-alquilo C_{1-3}-CO-, -alquilo C_{1-2}-CO-NR^{10}-alquilo C_{1-3}-CO-, -alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2-CO-NH-alquilo C_{1-3}-, -NR^{12}-CO-alquilo C_{1-3}-NH-, Het^5-CO-alquilo C_{1-2}-, -alquilo C_{1-5}-CO-NH-alquilo C_{1-3}-CO-NH-, -alquilo C_{1-5}-NR^{13}-CO-alquilo C_{1-3}-NH-, -Het^6-CO-Het^7-, -Het^8-NH-alquilo C_{1-3}-CO-NH-, alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^{32}-CO-, o alquilo C_{1-3}-CO-Het^{33}-CO-NH-;

88

X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, CO, -CO-alquilo C_{1-2}-, NR^{16}, -NR^{16}-alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{17}-, -Het^{23}-, -Het^{23}-alquilo C_{1-2}-, -O-N=CH- o –alquilo de C_{1-2}-; en particular X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, CO, -CO- alquilo C_{1-2}-, NR^{16}, -NR^{16}-alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{17}-, -Het^{23}-, -Het^{23}-alquilo C_{1-2}-, -O-N=CH- o -alquilo de C_{1-2}-;

X^2 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, CO, -CO-alquilo C_{1-2}-, NR^{18}, -NR^{18}-alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{19}-, -Het^{24}-, -Het^{24}-alquilo C_{1-2}-, -O-N=CH- o –alquilo de C_{1-2}-; en particular X^2 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, CO, -CO- alquilo C_{1-2}-, NR^{18}, -NR^{18}-alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{19}-,-Het^{24}-, -Het^{24}-alquilo C_{1-2}-, -O-N=CH- o -alquilo de C_{1-2}-;

R^1 representa hidrógeno, halo, alcoxi de C_{1-6}-, Het^{20} o R^1 representa

alcoxi de C_{1-6} sustituido con halo, Het^1 o alquiloxi de C_{1-4}-; en particular R^1 representa hidrógeno halo o alquiloxi de C_{1-4}-;

R^2 representa hidrógeno, halo o hidroxi; en particular R^2 representa hidrógeno o halo;

R^3 representa hidrógeno, nitro o ciano; en particular R^3 representa hidrógeno o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo, alcoxi de C_{1-6}-, Het^{21} o R^5 representa

alcoxi de C_{1-6}- sustituido con halo, Het^2 o alquiloxi de C_{1-4}-; en particular R^5 representa hidrógeno, halo o alquiloxi de C_{1-6}-;

R^6 representa hidrógeno;

R^7 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, o Het^{13}-alquilo C_{1-4}-; en particular R^7 representa hidrógeno o Het^{13}-alquilo C_{1-4}-;

R^8 y R^9 cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4} o imidazoilo; en particular R^7 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, o Het^{13}-alquilo C_{1-4}-; aún más particularmente R^7 representa hidrógeno o Het^{13}-alquilo C_{1-4}-;

R^{10}, R^{12} y R^{13} cada uno independientemente representan hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxi o alquiloxi de C_{1-4}; en particular R^{13} representa hidrógeno, o alquilo de C_{1-4};

R^{11} representa hidrógeno, o alquilo de C_{1-4};

R^{16} y R^{18} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, alquiloxicarbonilo de C_{1-4}-, Het^{16}, Het^{17}-alquilo C_{1-4}- o fenilalquilo de C_{1-4}-;

R^{17} y R^{19} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{14}, Het^{15}-alquilo C_{1-4}- o fenilalquilo de C_{1-4}-;

L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o di-alquilamina de C_{1-4}, o imidazoilo; en particular L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido

con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o di-alquilamina de C_{1-4}-, o imidazoilo; más particularmente L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, amino, mono- o di-alquilamino de C_{1-4}- o imidazoilo;

L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o di-alquilamina de C_{1-4}-, o imidazoilo; en particular L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o donde es posible dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, sulfuro de metilo, hidroxi, o mono- o di-alquilamino de C_{1-4}-; más particularmente L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con mono- o di-alquilamino de C_{1-4}-;

L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o di-alquilamina de C_{1-4}-, o imidazoilo; en particular L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido

con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, piridinilo, sulfuro de metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, aminocarbonilo-, mono- o di-alquilamino de C_{1-4}-, cicloalquilo de C_{3-6}, tiazolilo o tienilo; más en particular L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con mono- o di-alquilamino de C_{1-4}-;

Het^1 y Het^2 cada uno independientemente representa morfolinilo, piridinilo, donde dicho Het^1 o Het^2 están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}- mono- o di-alquilamino de C_{1-4}- o aminocarbonilo-; en particular Het^1 y Het^2 cada uno independientemente representa morfolinilo;

Het^3 y Het^4 cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^3 y Het^4 están opcionalmente sustituidos con uno o donde es posible con dos o más hidroxi o sustituyentes Het^{22}-carbonilo-; en particular Het^3 y Het^4 cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^3 y Het^4 están opcionalmente sustituidos con uno o donde es posible dos o más sustituyentes hidroxi;

Het^5 y Het^6 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^5 y Het^6 están opcionalmente sustituidos con uno o donde es posible dos o más sustituyentes hidroxi;

Het^7 y Het^8 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^7 y Het^8 están opcionalmente sustituidos con uno o donde es posible dos o más sustituyentes hidroxi;

Het^9 y Het^{10} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, pirrolilo, azetidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^9 y Het^{10} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes hidroxi o alquilo de C_{1-4};

Het^{11} representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het^{11} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{12} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{12} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{13} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes

seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{14} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{15} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{15} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{16} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het^{16} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{17} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{17} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{20} y Het^{21} cada uno independientemente representa morfolinilo o piridinilo;

Het^{22} representa piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} o hidroxi;

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representa pirrolidinilo, decahidroquinolinilo o piperidinilo donde dichos Het^{23} o Het^{24} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{22}-carbonilo- o alquilo de C_{1-4}; en particular Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representa pirrolidinilo, decahidroquinolinilo o piridinilo donde dichos Het^{23} o Het^{24} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi o alquilo de C_{1-4};

Het^{32} y Het^{33} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

Un grupo adicional de compuestos de acuerdo con la presente invención consiste en aquellos compuestos de fórmula (I^b) donde se aplican una o más de las siguientes restricciones;

Z^1 y Z^2 representan NH;

Y representan -alquilo de C_{3-9}-, -alquenilo de C_{3-9}-, -alquilo C_{1-5}-NR^6-alquilo C_{1-5}-, -alquilo C_{1-5}-NR^7-CO-alquilo C_{1-5}-, -alquilo C_{1-6}-CO-NH-, -alquilo C_{1-6}-NH-CO-, -alquilo C_{1-2}-CO-Het^{10}-CO-, -alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^3-, -Het^4-alquilo C_{1-3}-CO-NH-alquilo C_{1-3}-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-, -NH-CO-L^2-NH-, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-CO-alquilo C_{1-3}-,

-alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-NH-alquilo C_{1-3}-, -alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2-CO-NH-alquilo C_{1-3}-, Het^5-CO-alquilo C_{1-2}-, -alquilo C_{1-5}-CO-NH-alquilo C_{1-3}-CO-NH-, -alquilo C_{1-5}-NR^{13}-CO-alquilo C_{1-3}-NH-, –alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^{32}-CO-, o -alquilo C_{1-3}-CO-Het^{33}-CO-NH-; en particular Y representa -alquilo de C_{3-9}-, -alquilo C_{1-5}-NR^6-alquilo C_{1-5}-, -alquilo C_{1-5}-NR^7-CO-alquilo C_{1-5}-, -alquilo C_{1-6}-NH-CO-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-, Het^5-CO-alquilo C_{1-2}-, o -alquilo C_{1-5}-CO-NH-alquilo C_{1-3}-CO-NH-;

X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, -CO-alquilo C_{1-2}-, -NR^{16}-alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{17}-, Het^{23}-alquilo C_{1-2}- o alquilo de C_{1-2}; en particular X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, -CO-alquilo C_{1-2}-, -NR^{16}-alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{17}- o alquilo de C_{1-2};

X^2 representa un enlace directo O, -O-alquilo C_{1-2}-, -CO-alquilo C_{1-2}-, -NR^{18}-alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{19}-, Het^{24}-alquilo C_{1-2}- o alquilo de C_{1-2}; en particular X^2 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, -CO-alquilo C_{1-2}-, -NR^{18}-alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{19}- o alquilo de C_{1-2};

R^1 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6}- o alquiloxi de C_{1-6}- sustituido con Het^1 o alquiloxi de C_{1-4}-;

R^2 representa hidrógeno o halo;

R^3 representa hidrógeno o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6}- o alquiloxi de C_{1-6}- sustituido con Het^2 o alquiloxi de C_{1-4}-;

R^6 representa hidrógeno;

R^7 representa hidrógeno;

R^{11} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4};

R^{13} representa hidrógeno;

R^{16} y R^{18} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o Het^{17}-alquilo C_{1-4}-; en particular R^{16} y R^{18} representan hidrógeno;

R^{17} y R^{19} representan hidrógeno;

L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados fenilo, sulfuro de metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, mono- o di-alquilamino de C_{1-4}, o cicloalquilo de C_{3-6}; en particular L^1 representa alquilo de C_{1-8};

L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, sulfuro de metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, mono- o di-alquilamino de C_{1-4}- o cicloalquilo de C_{3-6};

L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, sulfuro de metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, mono- o di-alquilamino de C_{1-4}- o cicloalquilo de C_{3-6};

Het^1 representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het^1 representa morfolinilo o piperazinilo; más particularmente Het^1 representa morfolinilo;

Het^2 representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het^2 representa morfolinilo o piperazinilo; más particularmente Het^2 representa morfolinilo;

Het^3 representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo; en particular Het^3 representa piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo;

Het^4 representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo; en particular Het^3 representa piperazinilo o piperidinilo;

Het^5 representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, en particular Het^5 representa piperazinilo o piperidinilo, más particularmente Het^5 representa piperazinilo;

Het^{10} representa piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o azetidinilo; en particular Het^{10} representa pirrolidinilo, piperazinilo o azetidinilo, más particularmente Het^{10} representa azetidinilo;

Het^{17} representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo; en particular Het^{17} representa morfolinilo o piperazinilo;

Het^{22} representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4}; en particular Het^{22} representa morfolinilo o piperazinilo donde dichos morfolinilo o piperazinilo están opcionalmente sustituidos con alquilo de C_{1-4}; más particularmente Het^{22} representa piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4};

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{23} o Het^{24} están opcionalmente sustituidos con Het^{22}-carbonilo;

Het^{32} y Het^{33} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, en particular Het^{32} y Het^{33} están cada uno independientemente seleccionados de morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo, más particularmente Het^{32} y Het^{33} están cada uno independientemente seleccionados de morfolinilo o piperidinilo.

Un grupo adicional de compuestos de acuerdo con la presente invención consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) donde se aplican una o más de las siguientes restricciones;

Z^1 y Z^2 representan NH;

Y representa -alquilo de C_{3-9}-, -alquilo C_{1-5}-NR^6-alquilo C_{1-5}-, -alquilo C_{1-5}-NR^7-CO-alquilo C_{1-5}-, -alquilo C_{1-6}-NH-CO-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-, Het^5-CO-alquilo C_{1-2}-, NH-CO-L^2-NH- o –alquilo C_{1-5}-CO-NH-alquilo C_{1-3}-CO-NH-; en particular Y representa -alquilo de C_{3-9}-, -alquilo C_{1-5}-NR^6-alquilo C_{1-5}-, -alquilo C_{1-5}-NR^7-CO-alquilo C_{1-5}-, -alquilo C_{1-6}-NH-CO-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH- o -NH-CO-L^2-NH-;

X^1 representa O, -O-alquilo C_{1-2}-, -CO-alquilo C_{1-2}- o Het^{23}-alquilo C_{1-2}-; en particular X^1 representa O, -O-alquilo C_{1-2}- o -CO-alquilo C_{1-2}-;

X^2 representa O, -O-alquilo C_{1-2}-, -CO-alquilo C_{1-2}- o Het^{24}-alquilo C_{1-2}-; en particular X^2 representa O, -O-alquilo C_{1-2}- o -CO-alquilo C_{1-2}-;

R^1 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6}- o alquiloxi de C_{1-6}- sustituido con Het^1;

R^2 representa hidrógeno o halo;

R^3 representa hidrógeno o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6}- o alquiloxi de C_{1-6}- sustituido con Het^2;

R^6 representa hidrógeno;

R^7 representa hidrógeno;

R^{11} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4};

R^{13} representa hidrógeno;

L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, sulfuro de metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, mono- o di-alquilamino de C_{1-4}- o cicloalquilo de C_{3-6}; en particular L^1 representa alquilo de C_{1-8};

L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, sulfuro de metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, mono- o di-alquilamino de C_{1-4}- o cicloalquilo de C_{3-6}; en particular L^2 representa alquilo de C_{1-8};

Het^1 representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het^1 representa morfolinilo o piperazinilo; más particularmente Het^1 representa morfolinilo;

Het^2 representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het^2 representa morfolinilo o piperazinilo; más particularmente Het^2 representa morfolinilo;

Het^5 representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, en particular Het^5 representa piperazinilo o piperidinilo, más particularmente Het^5 representa piperazinilo;

Het^{22} representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4}; en particular Het^{22} representa morfolinilo o piperazinilo donde dicho morfolinilo o piperazinilo están opcionalmente sustituidos con alquilo de C_{1-4}; más particularmente Het^{22} representa piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4};

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^{23} o Het^{24} están opcionalmente sustituidos con Het^{22}-carbonilo; en particular Het^{23} y Het^{24} representan pirrolidinilo.

En una modalidad adicional de la presente invención los compuestos de fórmula (I) están seleccionados del grupo que consiste en;

1H,7H-6,2:12,8-dimeteno-13,1,3,5,7,16,19-benzoxahexaazaciclotricosina-17,20(14H)-diona, 24-cloro-15,16,18,19,21-pentahidro-11-metoxi-
6,2:12,8-dimeteno-7H-13,1,3,5,7,17,20-benzoxahexaazaciclotetracosina-18,21-diona, 25-cloro-1,14,15,16,17,19,20,22-octahidro-11-metoxi-19-(2-metilpropil)-, (19S)-
1H7H-2,6:12,8-dimeteno-13,20,1,3,5,7-benzodioxatetraazaciclodocosina, 23-bromo-14,15,16,17,18,19-hexahidro-11-metoxi-
1H,7H-6,2:8,12-dimeteno-13,20,1,3,5,7-benzodioxatetraazaciclodocosina, 23-bromo-14,15,16,17,18,19-hexahidro-10-metoxi-
1H,7H-2,6:12,8-dimeteno-14H-13,19,1,3,5,7-benzodioxatetraazaciclohenеicosina, 22-bromo-15,16,17,18-tetrahidro-11-metoxi-
1H,7H-6,2:8,12-dimeteno-13,20,1,3,5,7,17-benzodioxapentaazaciclodocosina, 23-cloro-14,15,16,17,18,19-hexahidro-11-metoxi-
6,2:8,12-dimeteno-7H-13,1,3,5,7,17,20-benzoxahexaazaciclotetracosina-18,21-diona, 25-cloro-1,14,15,16,17,19,20,22-octahidro-11-metoxi-19,19-dimetil-
1H,7H-6,2:8,12-dimeteno-13,1,3,5,7,16,19-benzoxahexaazaciclotricosina-17,20(14H)-diona, 24-cloro-15,16,18,19,21-pentahidro-18,18-dimetil-11-[3-(4-morfolinilo)propoxi]-
1H,7H-6,2:8,12-dimeteno-13,1,3,5,7,16,19-benzoxahexaazaciclotricosina-17,20(14H)-diona, 24-cloro-15,16,18,19,21-pentahidro-11-[3-(4-morfolinilo)propoxi]-
14,21-dioxa-2,4,8,17,28-pentaazatetraciclo[20.3.1.1~3,7~.1~9,13~]octacosa-1(26),3,5,7(28),9,11,13(27),22,24-nonaeno-6-carbonitrilo, 16-oxo-14,19-dioxa-2,4,8,26-tetraazatetraciclo[18.3.1.1~3,7~.1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaeno-6-carbonitrilo
14,21-dioxa-2,4,8,18,28-pentaazatetraciclo[20.3.1.1~3,7~.1~9,13~]octacosa-1(26),3,5,7(28),9,11,13(27),22,24-nonaen-19-ona
21,17-meteno-15,11-nitrilo-16H-pirrol[2,1-r][13,1,5,7,16,19]benzoxapentaazaciclodocosina-12-carbonitrilo, 8-cloro-7-fluor-1,2,3,5,10,23,24,25,26,26a-decahidro-20-metoxi-26-oxo-, (26aS)-
14,22-dioxa-2,4,8,19,29-pentaazatetraciclo[21.3.1.1~3,7~.1~9,13~]nonacosa-1(27),3,5,7(29),9,11,13(28),23,25-nonaen-20-ona
12,8-meteno-6,2-nitrilo-7H-13,1,5,7,16,19-benzoxapentaazaciclodocosina-3-carbonitrilo, 23-cloro-1,14,15,16,17,18,19,20-octahidro-11-metoxi-19-metil-17-oxo-
1H,7H-12,8-meteno-6,2-nitrilo-13,1,5,7,17,20-benzoxapentaazaciclotricosina-3-carbonitrilo, 24-cloro-14,15,16,17,18,19,20,21-octahidro-11-metoxi-20-metil-18-oxo-

Otro grupo especial de compuestos son:

- aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales $-X^1-$ o $-X^2$ representa -O-;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales $-X^1-$ representa –alquilo C_{1-2}-NR^{16}-;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales $-X^2-$ representa –alquilo C_{1-2}-NR^{17}-;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales $-X^1-$ representa uno u otro de un enlace directo, –O-, -O-alquilo C_{1-2}- o $-NR^{16}-$ alquilo C_{1-2}- y donde $-X^2-$ representa uno u otro de –O-, -O-alquilo C_{1-2}-, -NR^{17}-alquilo C_{1-2} o –Het^{24}-alquilo C_{1-2}-;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales $-X^1-$ representa –O- o $-NR^{16}$-alquilo C_{1-2}- y donde $-X^2-$ representa -NR^{17}-alquilo C_{1-2} o –Het^{24}-alquilo C_{1-2}-;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales $-X^1-$ representa –CO-NR^{17}-, en particular CO-NH;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales $-X^2-$ representa –CO-NR^{18}-, en particular CO-NH;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales $-R^1$ representa flúor y R^2 representa Cl;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales $-R^2$ representa Cl;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales -R^2 representa hidrógeno;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales -R^1 representa cloro o flúor;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales -R^5 representa hidrógeno o alquiloxi de C_{1-4}-;

- aquellos compuestos de fórmula (I) donde R^5 representa alquiloxi de C_{1-4}-, en particular metoxi;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales -R^4 representa hidrógeno;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales -Y representa alquilo de C_{3-9} y R^1 y R^2 cada uno independientemente representa –O- o CO-NH;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales -Y representa –alquilo C_{1-5}-NR^7-CO-alquilo C_{1-5}, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-CO-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-CO-alquilo C_{1-3}-,-alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-NH-, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-NH-alquilo C_{1-3}-, -CO-NH-L^2-CO- o -NH-CO-L^2-NH-;

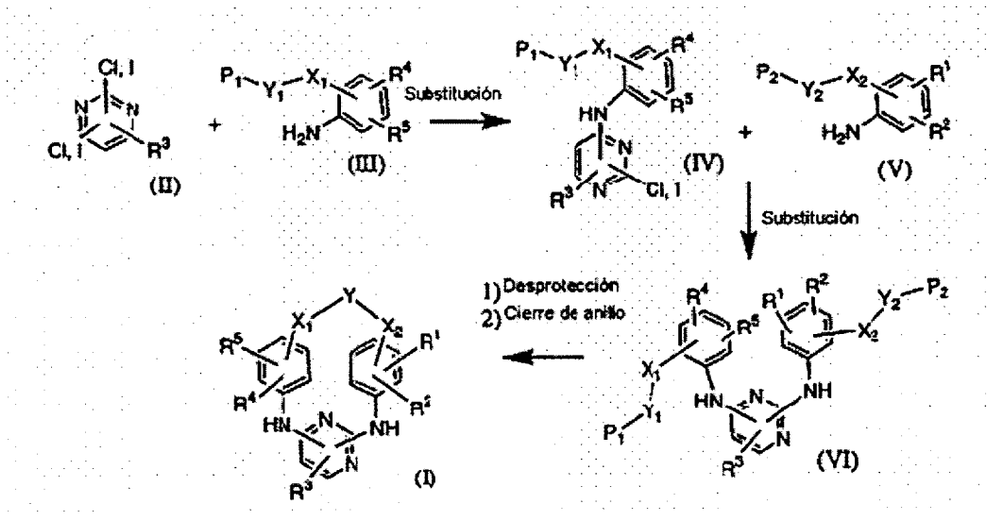
- aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales -Y representa –alquilo C_{1-5}-NR^7-CO-alquilo C_{1-5}, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-NH- alquilo C_{1-3}-, -alquilo C_{1-3}- CO-Het^{28}-CO-NH-, -alquilo C_{1-6}-CO-NH-, -alquilo C_{1-2}-CO-Het^{10}-CO-, -alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^{27}-CO- o –Het^4-alquilo C_{1-3}-CO- NH-alquilo C_{1-3}-;

- aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales -Y representa –alquilo C_{1-5}-NR^7-CO-alquilo C_{1-5}, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-CO-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-CO-alquilo C_{1-3}-, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-NH-, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-NH-alquilo C_{1-3}-, -CO-NH-L^2-CO-, -NH-CO-L^2-NH-, -alquilo C_{1-3}- CO-Het^{28}-CO-NH-, -alquilo C_{1-6}-CO-NH-, -alquilo C_{1-2}-CO-Het^{10}-CO-, -alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^{27}-CO- o –Het^4-alquilo C_{1-3}-CO- NH-alquilo C_{1-3}-;

En una modalidad adicional de la presente invención, el sustituyente X^2 está en la posición 3', el sustituyente R^1 representa hidrógeno o halo y está en la posición 4', el sustituyente R^2 representa halo y está en posición 5', el sustituyente X^1 está en posición 3', el sustituyente R^5 está en posición 4' y representa hidrógeno o alquiloxi de C_{1-4} y el sustituyente R^4 en posición 5' de la estructura de fórmula (I). Alternativamente, el sustituyente X^2 está en posición 2', el sustituyente R^1 representa hidrógeno o halo y está en posición 4', el sustituyente R^2 representa halo y está en posición 5', el sustituyente X^1 está en posición 3', el sustituyente R^5 está en posición 4' y representa hidrógeno o alquiloxi de C_{1-4} y el sustituyente R^4 en posición 5' de la estructura de fórmula (I).

Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante cualquiera de varios procedimientos de síntesis convencionales, usados comúnmente por los expertos en la técnica de química orgánica e incluyen técnicas químicas, tanto de fase en solución como de fase sólida. Estos procedimientos de síntesis convencionales, son descritos, por ejemplo, en las

referencias siguientes; "Heterocyclic Compounds" – Vol.24 (part4) p 261-304 Fused pyrimidines, Wiley – Interscience ; Chem. Pharm. Bull., Vol 41(2) 362-368 (1993); J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 130-137. Resumiendo, en una primera etapa, una 2,4 o 4,6-di-I o di-Cl-pirimidina (II) es aminada con una anilina apropiada de fórmula (III) para proveer la anilinopirimidina de fórmula general (IV). En una segunda etapa, esta anilinopirimidina es adicionalmente sustituida con una anilina adicional de fórmula general (V) la cual provee las bis(anilina)pirimidinas de formula (VI). La desprotección y cierre de anillo provee los compuestos de la presente invención.



donde Y_1 3 Y_2 cada uno independientemente representan alquilo de C_{1-7}, alquenilo de C_{3-7}, o alquinilo de C_{3-7} donde dicho alquilo de C_{1-7}, alquenilo de C_{3-7}, o alquinilo de C_{3-7}, están opcionalmente sustituidos con una o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, alquilsulfonilo de C_{1-4}, y

alquiloxicarbonilamino de C_{1-4}, o Y_1 e Y_2 representan cada uno independientemente Het', Het'-CO, Het'-alquilo C_{1-5}, CR^8R^9-NH, CR^8R^9-NH-CO, $CR^{20}R^{21}$-CO, $CR^{20}R^{21}$-CO-NH, CO- alquilo C_{1-3}, NH-CO- alquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-3}, -NR^{11}-CH_2, CH_2-CO-NH- alquilo C_{1-3}, o alquilo C_{1-3}-NH, donde R^8, R^9, R^{11}, R^{20} y R^{21} son tal como se han definido para los compuestos de la formula (I) anterior y en la cual Het' representa un heterociclo seleccionado del grupo que comprende pirolidinilo, 2-pirrolidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het' está opcionalmente sustituido con uno y cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{22}-carbonilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxi-alquilo de C_{1-4} o polihidroxi- alquilo de C_{1-4}, donde Het^{22} es tal como se ha definido para los compuestos de formula (I).

P_1 y P_2 cada uno independientemente representan opcionalmente grupos funcionales protegidos tales como por ejemplo amina primaria o secundaria, hidroxi, hidroxicarbonilo o halo (Cl, Br o I), los cuales, por reacción, producen conjuntamente con Y_1 respectivamente el sustituyente Y_2 al cual están unidos, el radical divalente Y definido anteriormente para los compuestos de la fórmula (I).

Los derivados anilina de fórmula (III) o (V) son estructuras conocidas o bien pueden obtenerse usando procedimientos de síntesis convencionales comúnmente usados por los expertos en la técnica de la química orgánica, en particular a partir de nitrobenzaldehídos o nitrofenoles

apropiados. Ver por ejemplo, los esquemas de síntesis general 6-12 que se dan a continuación.

En el caso de química en fase sólida, los compuestos de la presente invención se preparan en general de acuerdo con el Esquema 1.

En una primera etapa, un poliestireno formilo funcionalizado, tal como por ejemplo 2-(3,5-dimetoxi-4-formilfenoxi)etoximetilo poliestireno (1), es aminado con una amino anilina Boc-protegida apropiada de fórmula (A) por aminación reductora usando condiciones conocidas en la técnica, tales como por ejemplo mediante el uso de $NaBH_4$ e isopropóxido de titanio (iv) como agentes reductores en CH_2Cl_2/CH_3COOH 1% o DMF/ CH_3COOH 1% como solvente. Esta reacción se lleva típicamente a cabo durante la noche a temperatura ambiente.

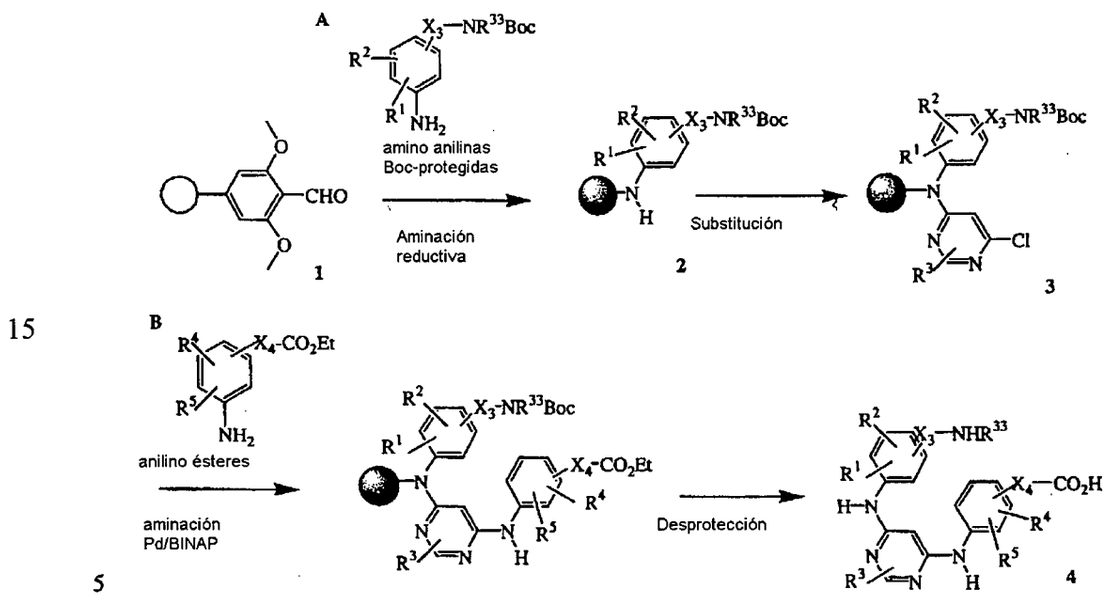
La amina secundaria así obtenida (2) se acopla subsiguientemente a 2,4 o 4,6-di-I o di-Cl-pirimidina, por agitación de los reactivos en un solvente apropiado, tal como propanol o 1-butanol, a temperatura elevada (a 60-90ºC) durante aproximadamente 40 horas en presencia de *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (DIPEA).

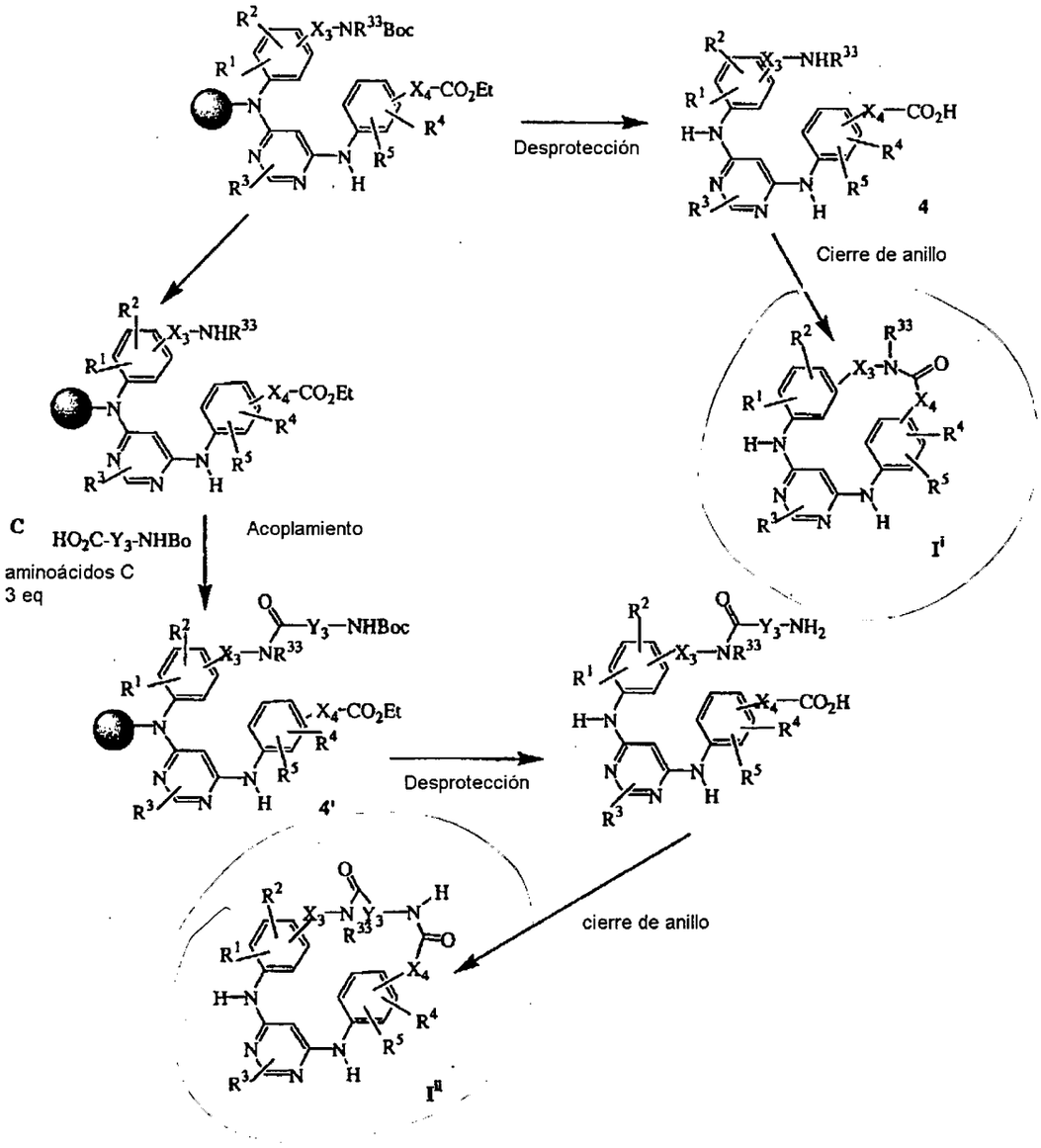
Para obtener la estructura de la bis(anilino)pirimidina de la presente invención, se hace reaccionar adicionalmente la resina intermedia (3) con un éster de anilina (B) apropiado, usando la reacción de aminación catalizada por Pd/BINAP, es decir se lleva a cabo típicamente en tolueno o dioxano como solvente, usando $Pd_2(dba)_3$ o $Pd(OAc)_2$ como precatalizador, en una relación de BINAP a Pd en el rango de 5,0 – 1,0, opcionalmente en

presencia de una base débil tal como por ejemplo Cs_2CO_3. Esta reacción se lleva a cabo bajo N_2 y se agita durante 10-20 h a una temperatura comprendida entre desde 65 a 110ºC.

La desprotección provee los intermediarios 4 o 4', los cuales, después del cierre de anillo, proveen los compuestos de fórmula I^i o son adicionalmente elongados con aminoácidos Boc-protegidos (C) para proporcionar los compuestos de fórmula I^{ii}.

ESQUEMA I





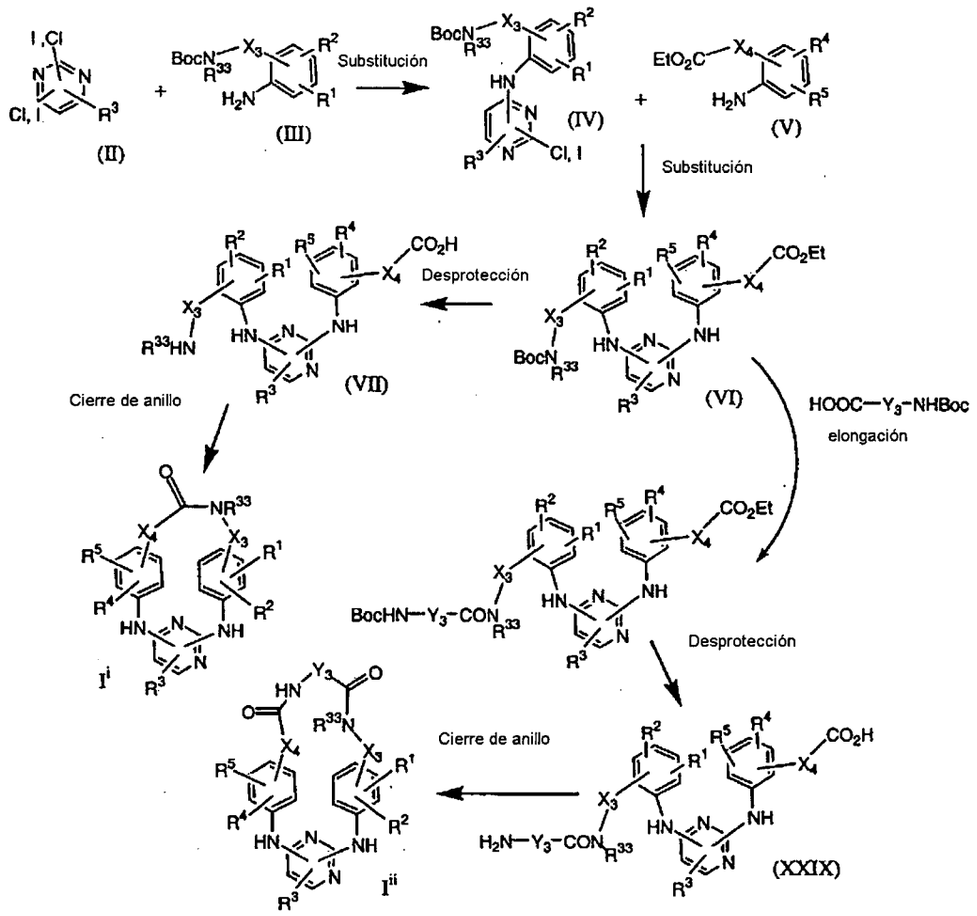
Donde X_3 y X_4, cada uno independientemente, representan un enlace directo, alquilo de C_{1-7}, alquenilo de C_{3-7}, alquinilo de C_{3-7}, alquilC_{1-5}-O-alquiloC_{1-5}, alquilC_{1-5}-NR^{30}-alquilC_{1-5}, alquilC_{1-2}-CO-Het^{10}, Het^{23}, O-alquilo de C_{1-2} o CR^8R^9; donde Het^{10}, Het^{23}, R^8 y R^9 tienen la misma definición que los compuestos de fórmula (I). Donde Y_3 representa Het^6-CO-Het^7, alquilo de C_{1-6}, alquil C_{1-6}-CO-NH-alquiloC_{1-6}, o $CR^{31}R^{32}$; donde R^{31} y R^{32} cada uno

independientemente, representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, sulfuro de metilo, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, alquiloxifenilo de C_{1-4}, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o dialquilamina de C_{1-4}, imidazoilo o guanidino; y donde Het^6 y Het^7 tienen la misma definición que los compuestos de fórmula (I). Donde R^{30} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{11}, Het^{12}-alquilo de C_{1-4}, fenilalquilo de C_{1-4}, fenilo o mono- o dialquilC_{1-4}amino-alquilC_{1-4}carbonilo donde dicho R^{30} está opcionalmente sustituido con hidroxi, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, pirimidinilo o alquiloxi de C_{1-4}. Donde R^{33} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{14} o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, fenilo, Het^{15} o alquiloxi de C_{1-2} y donde  representa 2-(3,5-dimetoxi-4-formilfenoxi)etoximetil poliestireno (1).

En caso de química de fase en solución, los compuestos de la presente invención se preparan en general de acuerdo con el esquema de reacción 2.

111

ESQUEMA 2



Donde X_3 y X_4, cada uno independientemente, representan un enlace directo, alquilo de C_{1-7}, alquenilo de C_{3-7}, alquinilo de C_{3-7}, alquilC_{1-5}-O-alquiloC_{1-5}, alquilC_{1-5}-NR^{30}-alquiloC_{1-5}, alquilC_{1-2}-CO-Het^{10}, Het^{23}, O-alquilo de C_{1-2} o CR^8R^9; donde Het^{10}, Het^{23}, R^8 y R^9 se definen igual que para los compuestos de fórmula (I). Donde Y_3 representa Het^6-CO-Het^7, alquilo de C_{1-6}, alquilC_{1-6}-CO-NH-alquiloC_{1-6}, o $CR^{31}R^{32}$; donde R^{31} y R^{32} cada uno independientemente, representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, sulfuro de metilo, hidroxilo, tiol, hidroxifenilo, alquiloxifenilo de C_{1-4},

aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o dialquilamina de C_{1-4}, imidazoilo o guanidino; y donde Het^6 y Het^7 tienen la misma definición que los compuestos de fórmula (I). Donde R^{30} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{11}, Het^{12}-alquilo de C_{1-4}, fenilalquilo de C_{1-4}, fenilo o mono- o dialquilC_{1-4}amino-alquilC_{1-4}carbonilo, donde dicho R^{30} está opcionalmente sustituido con hidroxi, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, pirimidinilo o alquiloxi de C_{1-4}. Donde R^{33} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{14} o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, fenilo, Het^{15} o alquiloxi de C_{1-2}.

En una primera reacción de sustitución, una amino anilina Boc-protegida (III) se acopla a 2,4 o 4,6-di-I o di-Cl-pirimidina (II), por agitación, por ejemplo, los reactivos en un solvente apropiado tal como propanol o 1-butanol, a temperatura elevada (a 60-90°C) durante aproximadamente 40 horas en presencia de *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (DIPEA), lo cual proporciona las anilinopirimidinas de la fórmula general IV. En una segunda reacción de sustitución, bajo condiciones de reacción comparables, dicho intermediario (IV) se acopla al éster de anilina de la fórmula general (V), lo cual proporciona la bis(anilino)pirimidina de la fórmula (VII), la cual después del cierre de anillo provee los compuestos de fórmula I^i. La elongación adicional de la amina en VII con aminoácidos Boc-protegidos bajo condiciones conocidas en la técnica, ver por ejemplo la síntesis del intermediario 36 en el ejemplo A10c, proporciona, después de desprotección y cierre de anillo, los compuestos de

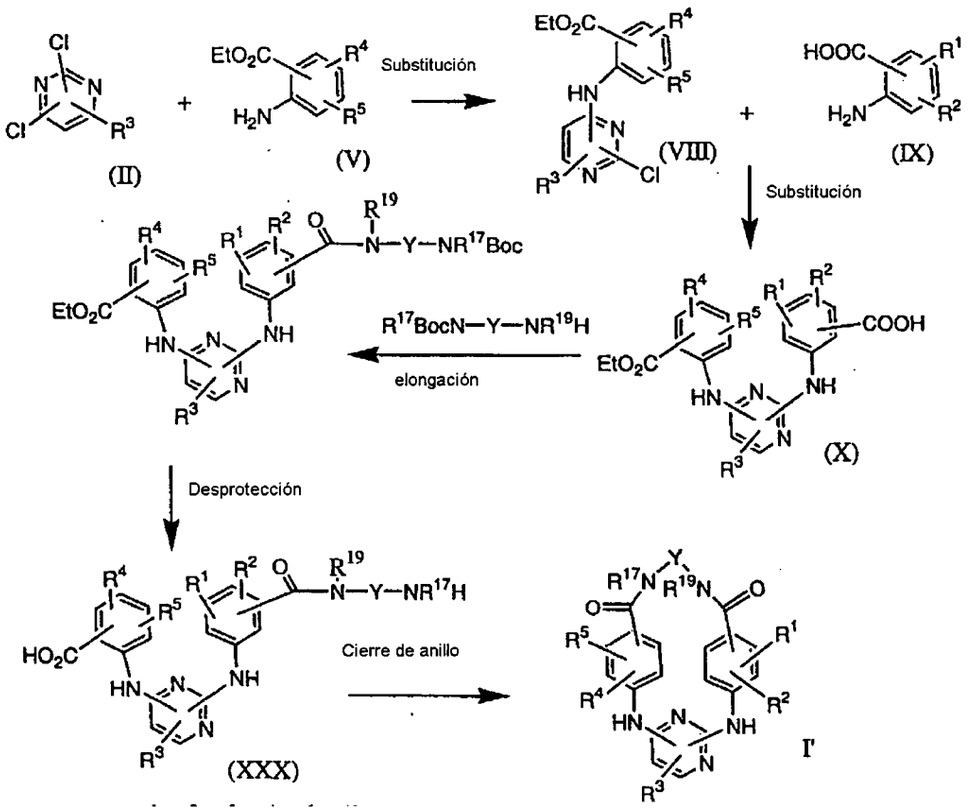
fórmula I^{ii}. El cierre de anillo se efectúa típicamente en presencia de un reactivo d acoplamiento, tal como por ejemplo 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N.N'*-carbonildiimidazol (CDI), $POCl_3$, $TiCl_4$, fluoruro de cloruro de azufre (SO_2ClF) o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) en presencia o ausencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt).

Tal como se ejemplificó adicionalmente en la parte experimental de la descripción, un grupo particular de compuestos, son aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales $-X^1-$ y $-X^2-$ representan $-C=O-NR^{17}-$ y $-C=O-NR^{19}-$ respectivamente, que se denominarán a continuación (I') que se preparan en general usando el siguiente esquema de síntesis (esquema 3).

En cuanto al esquema de síntesis general (esquema 2) anterior, en una primera reacción de sustitución, un éster de anilina (V) se acopla a 2,4 o 4,6-di-I o di-Cl-pirimidina (II), agitando, por ejemplo, los reactivos en un solvente apropiado tal como propanol o 1-butanol, a temperatura elevada (a 60-90°C) durante aproximadamente 40 horas, en presencia de *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (DIPEA), lo cual proporciona las anilinopirimidinas de la fórmula general VIII. En una segunda reacción de sustitución, se acopló un ácido amino benzoico (IX) a la anilinopirimidina de fórmula VIII, bajo condiciones conocidas en la técnica, tal como por ejemplo, usando ácido clorhídrico (6N) en isopropanol como solvente y agitando durante 1-3 h a una temperatura elevada comprendida entre desde 110-170°C, para proporcionar las bis(anilino)pirimidinas intermedias de fórmula X. Para obtener el ligador diamida en los compuestos finales, dicha bis(anilina)pirimidina es

subsiguientemente elongada por amidación con una diamina Boc-protegida apropiada, usando reactivos de acoplamiento convencionales, tales como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N.N'*-carbonlldiimidazol (CDI), $POCl_3$, $TiCl_4$, fluoruro de cloruro de azufre (SO_2ClF) o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) en presencia o ausencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). La desprotección y cierre de anillo por macrolactamización (ver anteriormente) proporciona los compuestos de acuerdo con la invención.

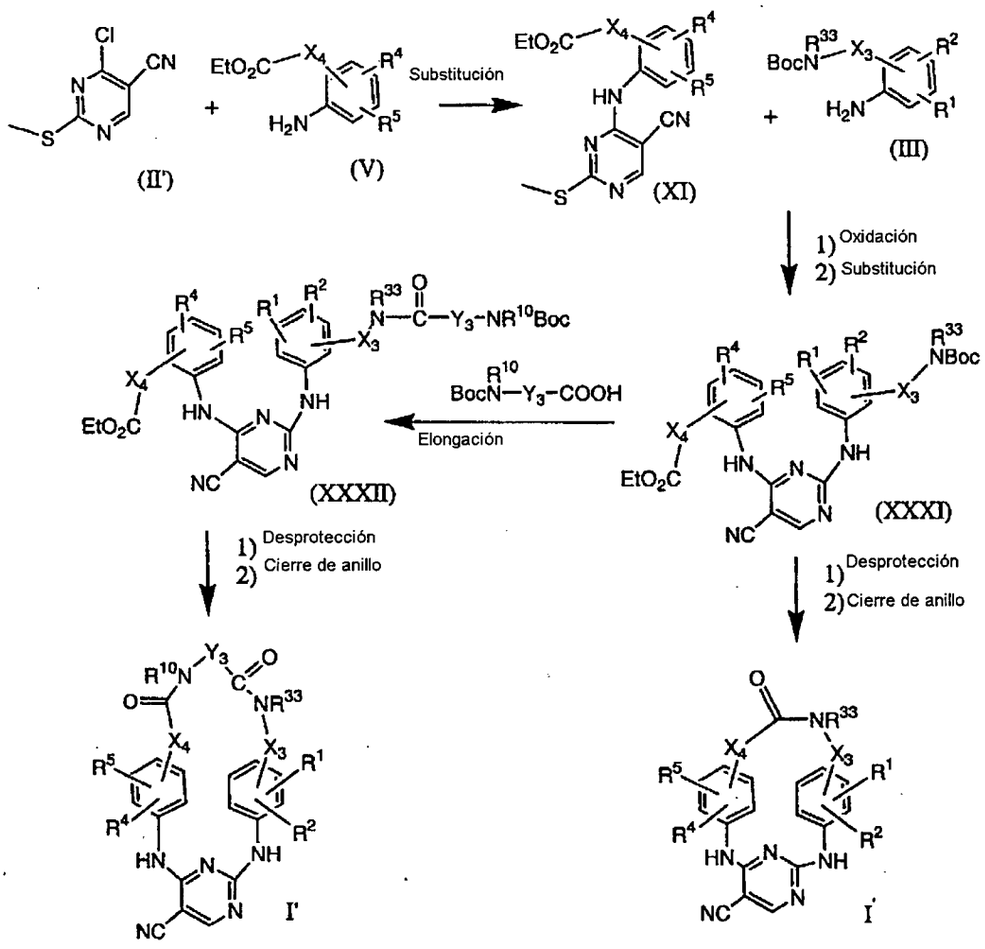
ESQUEMA 3



Donde Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{17} y R^{19} tienen la misma definición que los compuestos de fórmula (I).

Una vía de síntesis alternativa para los compuestos de la presente invención, en particular para los derivados 2,4-bis(anilina)-5-ciano-pirimidina de fórmula I' supra, comprende el uso 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo, en lugar de 2,4-dicloro-pirimidina-5-carbonitrilo como bloque de construcción (esquema 4). Este bloque de construcción permite la introducción selectiva de una anilina en posición 4. La segunda anilina puede ser luego introducida después de oxidación del átomo de azufre. Debido a la sensibilidad conocida de la función nitrilo, con respecto a la hidrólisis, se prefiere un éster tBu, el cual puede ser desprotegido bajo condiciones anhidras.

ESQUEMA 4

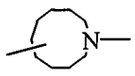


donde X_3, X_4 e Y_3 son tal como se han definido para 1&2 anteriormente y donde R^1, R^2, R^4, R^5 y R^{10} son tal como se han definido para el compuesto de fórmula (I).

En cuanto al esquema de síntesis general (esquema 2) anterior, en una primera reacción de sustitución, un éster de anilina (V) se acopla a 4-cloro-2-metilsulfuro-pirimidina-5-carbonitrilo (II), agitando, por ejemplo, los reactivos en un solvente apropiado tal como propanol o 1-butanol, a

temperatura elevada (a 60-90ºC) durante aproximadamente 40 horas, en presencia de *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (DIPEA), para proporcionar las anilinopirimidinas de la fórmula general XI. La segunda amino anilina Boc-protegida (III) es introducida en la posición 2 después de oxidar el átomo de azufre de XI. Esta oxidación se efectúa típicamente con ácido m-cloroperbenzoico en CH_2Cl_2 (DCM) o CH_2Cl-CH_2Cl (DCE) bajo condicions conocidas en la técnica tal como se ejemplifica en los ejemplos de síntesis siguientes. La desprotección y el cierre de anillo por macrolactamización (ver anteriormente) proporciona los compuestos de acuerdo con la invención.

Para la síntesis de aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales Y representa Het^5-CO-alquilo de C_{1-2} o Het^6-CO-Het^7 denominados a continuación compuestos de fórmula I'', se aplica en general el siguiente esquema de síntesis (esquema 5). Tal como se usa aquí

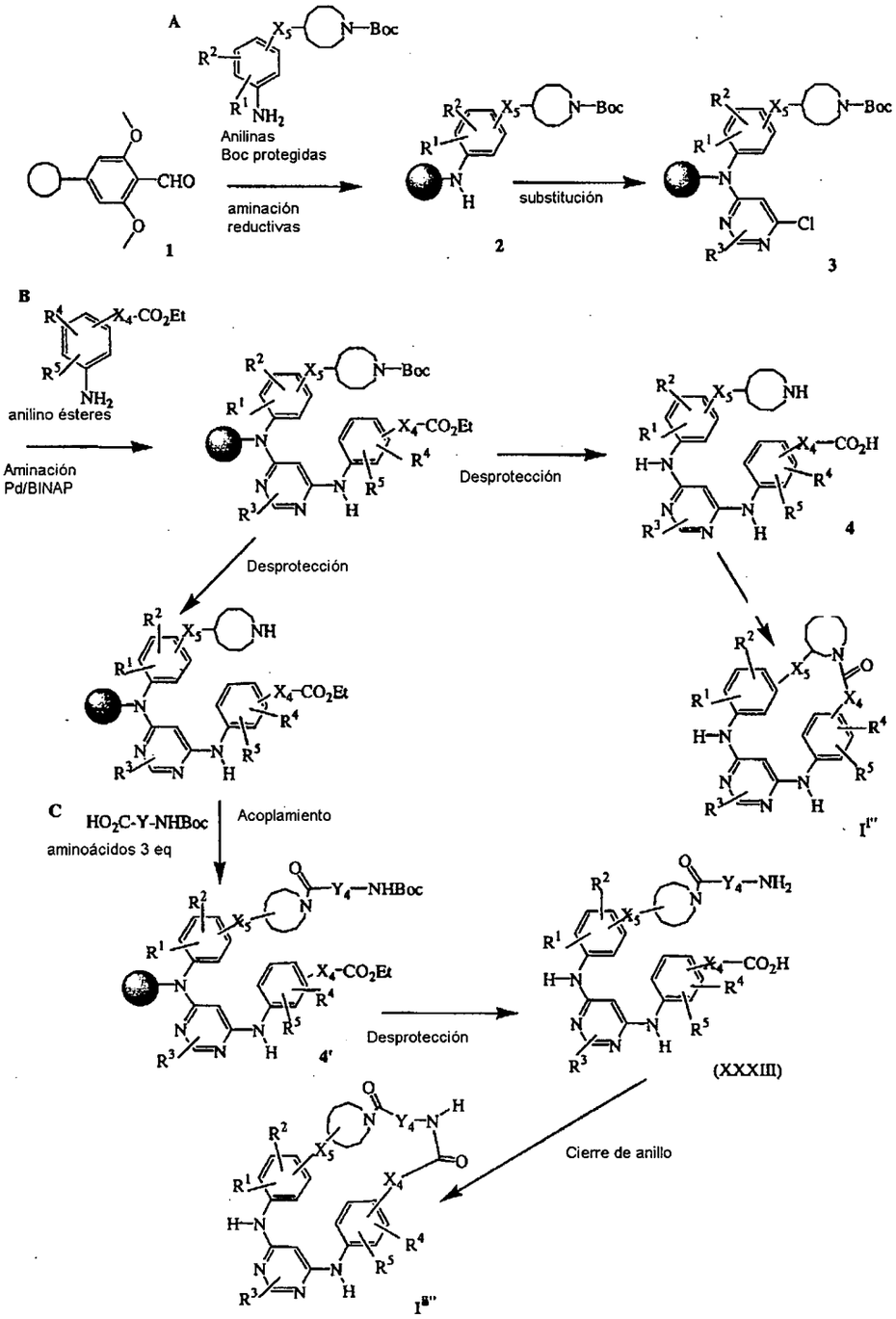


representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}. X_5 y X_4 representan un enlace directo, -O-, -O-alquilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-2}, Het^7-alquilC_{1-2}-, alquilC_{1-4}-NR^{16}-alquiloC_{1-2} o alquilC_{1-2}-Het^7-alquiloC_{1-2}; Y_4 representa alquilC_{1-6}-, alquilC_{1-6}-CO-NH-alquiloC_{1-4}, o CR^8R^9; donde Het^7, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^8, R^9 y R^{16} son tal como se han definido en la fórmula (I) y donde ● representa 2-

(3,5-dimetoxi-4-formilfenoxi)etoximetil poliestireno (1).

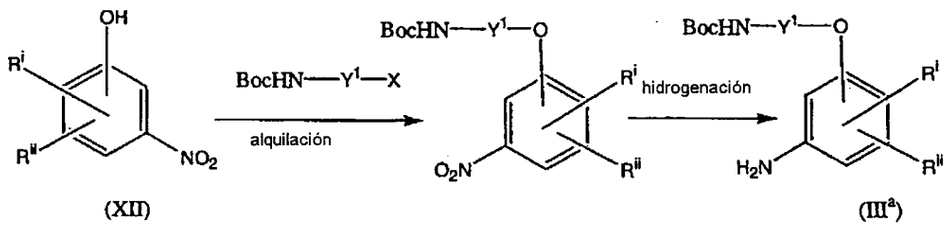
Este esquema de reacciones difiere solamente del esquema general 1 de reacción en fase sólida, en que en la primera etapa, el poliestireno formilo funcionalizado, tal como por ejemplo 2-(3,5-dimetoxi-4-formilfenoxi)etoximetilpoliestireno (1) es aminado con una anilina Boc-protegida de formula (A) por aminación reductora. En cuanto al esquema 1, las etapas siguientes consisten en un primer acoplamiento con la 2,4 o 4,6-di-I o di-Cl-pirimidina apropiada, seguido de sustitución con el éter de anilina apropiado (B) para proporcionar la estructura de la bis(anilina)pirimidina de la presente invención. La desprotección y elongación opcional, provee, después del cierre de anillo, los compuestos de fórmula ($I^{i'''}$) y ($I^{ii'''}$) respectivamente.

ESQUEMA 5


A
Anilinas
Boc protegidas
aminación
reductivas
substitución
1
2
3
B
anilino ésteres
Aminación
Pd/BINAP
Desprotección
4
Desprotección
C
HO2C-Y-NHBoc
aminoácidos 3 eq
Acoplamiento
4'
Desprotección
(XXXIII)
Cierre de anillo
I'''
I''''

Para aquellos compuestos en los cuales X^1 o X^2 representa -O-, las amino anilinas Boc-protegidas (III^a) se preparan generalmente por alquilación a partir de los nitrofenoles conocidos (XII), con un haluro de aminoalquilo Boc-protegido, seguido de hidrogenólisis del grupo nitro usando procedimientos conocidos en la técnica (esquema 6).

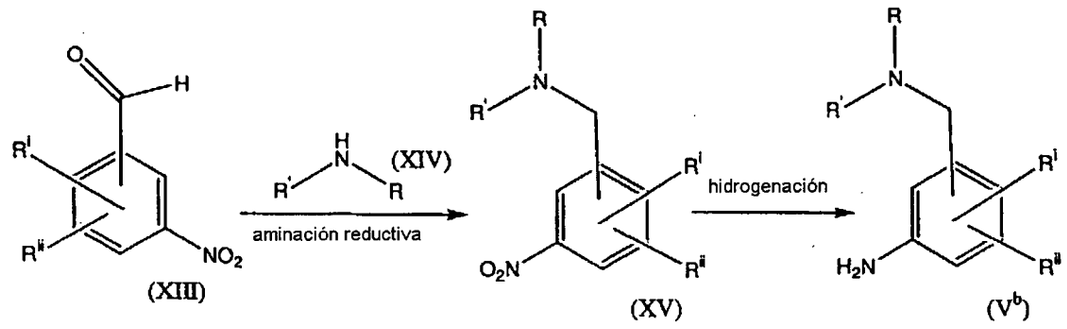
ESQUEMA 6



tal como se usa en el esquema 6, R^i representa cualquiera de R^1 o R^5 definidos para los compuestos de la fórmula (I) anterior y R^{ii} representa cualquiera de R^2 o R^4 definidos para los compuestos de la fórmula (I) anterior.

Para aquellos compuestos en los cuales X^1 o X^2 representa NR^{12}-alquilC_{1-2}-, los ésteres de anilina apropiados de fórmula (V^b) se preparan, en general a partir de nitro-benzaldehídos (XIII) y una amina (XIV) por aminación reductora, bajo condiciones convencionales (esquema 7), por ejemplo, usando $NaBH_4$ e isopropóxido de titanio (iv) como agentes reductores en etanol como solvente, lo cual proporciona, en una primera etapa, las nitro-benzilaminas de fórmula (XV). La subsiguiente hidrogenólisis del grupo nitro provee los intermediarios de la presente invención.

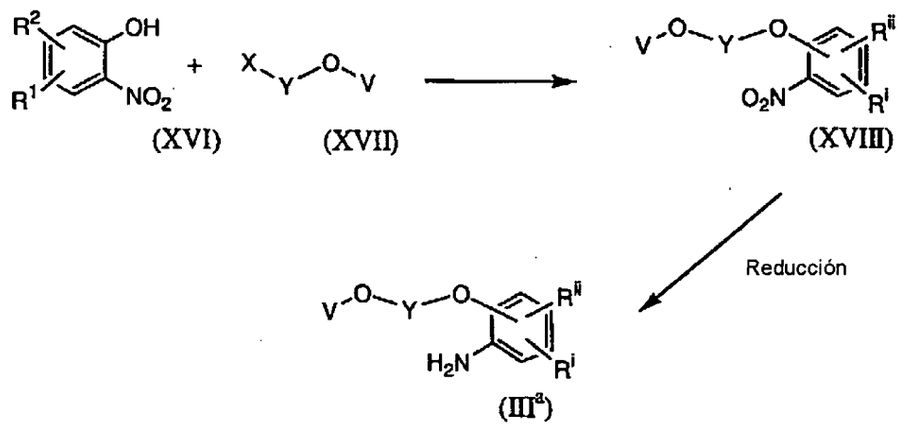
ESQUEMA 7



tal como el que se usa en el esquema 7, R^i representa cualquiera de R^1 o R^5 definidos para los compuestos de la fórmula (I) anterior y R^{ii} representa cualquiera de R^2 o R^4 que tienen la definición de la fórmula(I) anterior.

Alternativamente, para aquellos compuestos (I) en los cuales X^1 o X^2 representan -O-, las anilinas sustituidas de la fórmula (III^a) se preparan generalmente a partir de los nitro-fenoles (XVI) y los alcoholes halogenados α, ϖ-protegidos (XVII), bajo condiciones alcalinas en un solvente inerte a la reacción, por ejemplo, usando dimetilacetamida (DMA) en presencia de K_2CO_3. El derivado nitro-fenilo (XVIII) resultante es subsiguientemente reducido de acuerdo con condiciones convencionales, por ejemplo, usando hierro/ácido acético, para proporcionar las anilinas sustituida de la fórmula (III^a) (esquema 8).

ESQUEMA 8



X representa un halógeno tal como por ejemplo, Cl, Br e I.

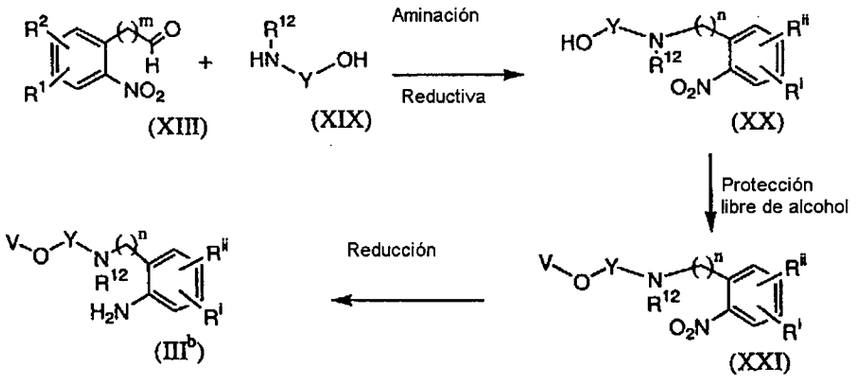
V representa un grupo protector tal como por ejemplo metilcarbonilo.

R^i representa cualquiera de R^1 o R^5 tal como se han definido para los compuestos de fórmula (I) anterior y R^{ii} representa cualquiera de R^2 o R^4 tal como se han definido para los compuestos de fórmula (I) anteriores.

Para aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales X^1 o X^2 representa NR^{16}-alquilC_{1-2}- o -NR^{18}-alquilC_{1-2}- respectivamente, las anilinas sustituidas apropiadas de fórmula (III^b) se preparan generalmente a partir de los 2-nitro-benzaldehídos comercialmente obtenibles (XIII) y los alcoholes amina sustituidos (XIX) por aminación reductora bajo condiciones convencionales, por ejemplo usando $NaBH_4$ e isorpopóxido de titanio ((iv) como agentes reductores en etanol como solvente, lo cual proporcionó, en una primera etapa, las nitro-bencilaminas de fórmula (XX).

A continuación, el alcohol primario libre se protege usando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, usando una reacción de esterificación con anhídrido acético en presencia de piridina. El intermediario así obtenido de fórmula (XXI) es subsiguientemente reducido de acuerdo con las condiciones convencionales, por ejemplo, usando hierro/ácido acético, para proporcionar las anilinas sustituidas de fórmula (III^b) (esquema 9).

ESQUEMA 9



V representa un grupo protector tal como por ejemplo metilcarbonilo.

m = 0 ó1 y n = 1 ó 2.

R^i representa cualquiera de R^1 o R^5 tal como se definió para los compuestos de fórmula (I) anteriores y R^{ii} representa cualquiera de R^2 o R^4 que tienen las definiciones dadas para los compuestos de fórmula (I) anterior.

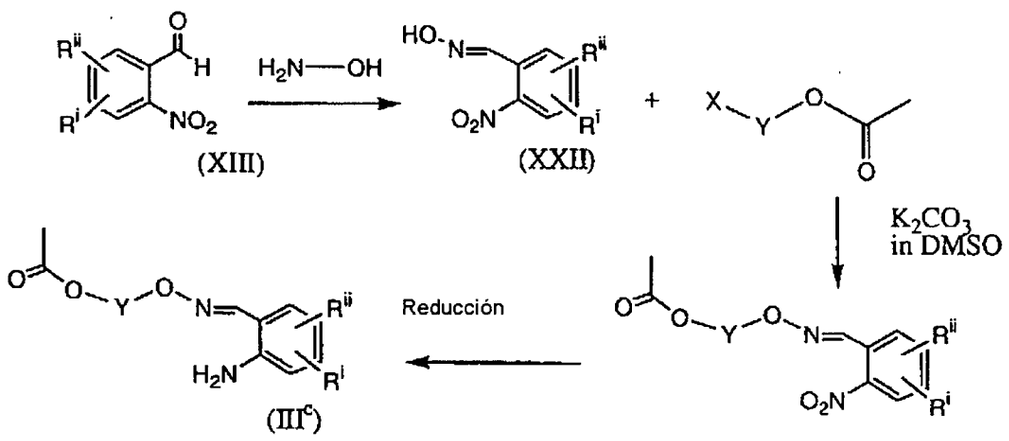
Para aquellos compuestos de fórmula (I) donde X^1 o X^2

representa -O-N=CH-, las anilinas sustituidas apropiadas de fórmula (III^c) se preparan generalmente de acuerdo con el esquema de reacción 10.

En una primera etapa, los 2-nitro-benzaldehídos (XIII) conocidos se convierten a la oxima correspondiente (XXII) usando, por ejemplo, la reacción de condensación conocida en la técnica, con hidroxilamina.

A continuación, dicha oxima de formula XXII se hace reaccionar con un acetato de alquilo halogenado bajo condiciones alcalinas, por ejemplo usando K_2CO_3 en DMSO, seguido de reducción del grupo nitro, por ejemplo con hierro/ácido acético, para proporcionar la anilina sustituida apropiada de fórmula (III^c).

ESQUEMA 10



X representa un halógeno tal como por ejemplo Cl, Br o I.

R^1 representa cualquiera de R^1 o R^5 tal como se definió para los

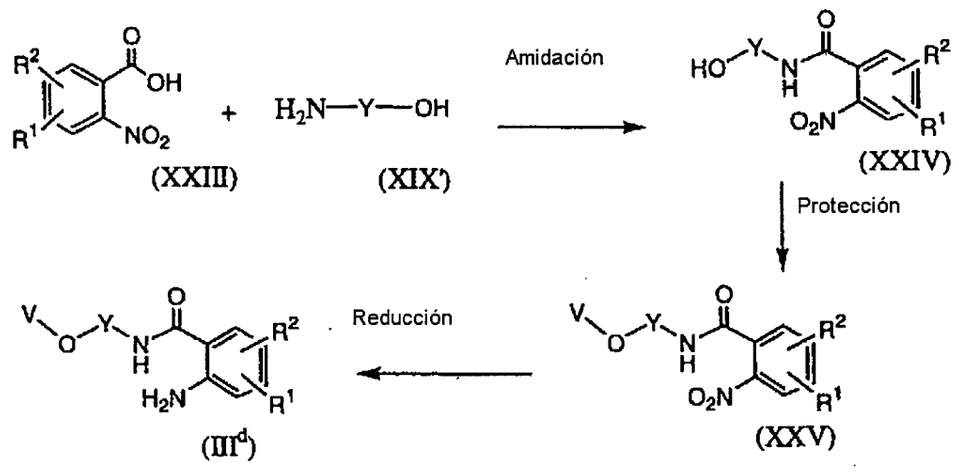
compuestos de fórmula (I) anteriores y R^{ii} representa cualquiera de R^2 o R^4 tal como se definieron para los compuestos de la fórmula (I) anterior.

Para aquellos compuestos en los cuales X^1 representa -O-, X^2 representa un enlace directo e Y representa alquilC_{1-6}-NH-CO, las anilinas sustituidas apropiadas de fórmula (III^d) se preparan en general de acuerdo con el esquema de reacción 11.

En una primera etapa, los ácidos 2-nitro-benzoicos conocidos (XXIII) son amidados a los intermediarios de fórmula (XXIV) bajo condiciones conocidas en la técnica, por ejemplo, usando una amina hidroxilada de la fórmula (XIX') que se agrega por goteo a una mezcla de (XXIII) en CH_2Cl_2 en presencia de 1,1'carbonilbis-1H-imidazol.

A continuación el alcohol primario libre se protegió usando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, usando una reacción de esterificación con anhídrido acético en presencia de piridina. El intermediario así obtenido de fórmula (XXV) se reduce, subsiguientemente de acuerdo con condiciones convencionales, por ejemplo, usando hierro/ácido acético para proporcionar las anilinas sustituidas de fórmula (III^d).

ESQUEMA 11



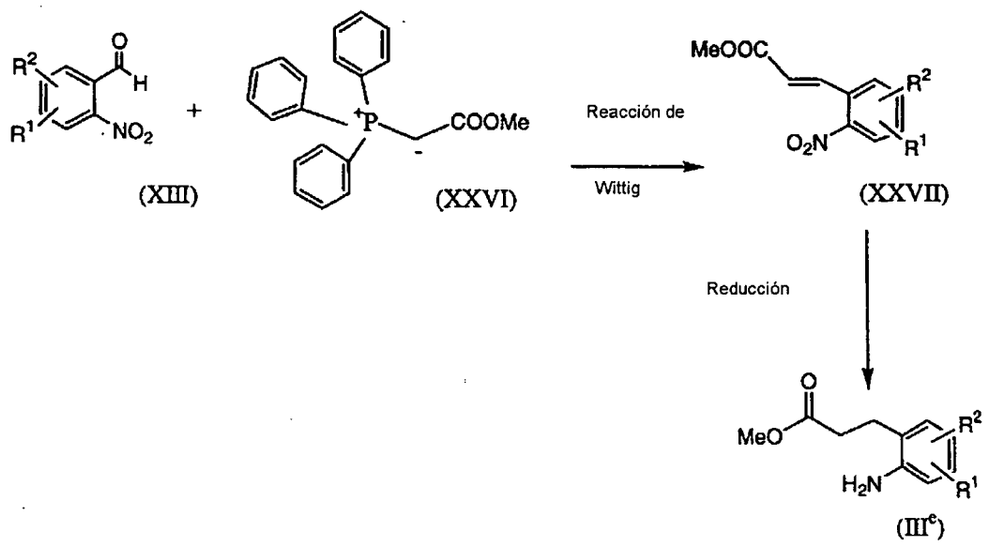
V representa un grupo protector tal como por ejemplo metilcarbonilo.

Para aquellos compuestos en los cuales X^2 representa un enlace directo, las anilinas sustituidas apropiadas de fórmula (IIIe) se preparan generalmente de acuerdo con el esquema de reacción 12.

En una primera etapa los 2-nitro-benzaldehídos (XIII) conocidos son alquenados para los intermediarios de fórmula (XXVII), bajo condiciones conocidas en la técnica, por ejemplo, usando una Reacción de Wittig con la sal de fosfonio apropiada de fórmula (XXVI).

Después de esterificación del ácido carboxílico libre bajo condiciones convencionales, usando por ejemplo, etanol bajo condiciones ácidas, el intermediario de fórmula (XXVIII) se reduce, para proporcionar las anilinas sustituidas deseadas de fórmula (IIIe).

ESQUEMA 12



Ejemplos más específicos para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) se proveen en los ejemplos siguientes.

Cuando es necesario o deseado, pueden llevarse a cabo una o más de las siguientes etapas adicionales en cualquier orden :

(i) remover cualquier grupo protector remanente;

(ii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo a un compuesto adicional de fórmula (I) o a una forma protegida del mismo;

(iii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo a un N-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo:

(iv) convertir un N-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un

solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo a un compuesto de fórmula (I) o a una forma protegida del mismo;

(v) convertir un N-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo a otro N-óxido, a una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;

(vi) donde el compuesto de fórmula (I) se obtiene como una mezcla de los enantiómeros (R) y (S), disolviendo la mezcla para obtener el enantiómero deseado.

Los compuestos de fórmula (I), los *N*-óxidos, las sales de adición, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicas isoméricas de los mismos pueden convertirse a compuestos adicionales de acuerdo con la invención, usando procedimientos conocidos en la técnica.

Los expertos en la técnica podrán apreciar que en los procedimientos descritos anteriormente, puede ser necesario bloquear los grupos funcionales de compuestos intermediarios, mediante protección de grupos.

Los grupos funcionales, que es necesario proteger, incluyen hidroxi, amino y ácido carboxílico. Los grupos protectores apropiados para hidroxi incluyen grupos trialquilsililo (por ejemplo ter-butildimetilsililo, ter-butildifenilsililo o trimetilsililo), bencilo y tetrahidropiranilo. Grupos protectores apropiados para amino incluyen ter-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

Grupos protectores apropiados para ácido carboxílico incluyen alquilo de C_{1-6} o ésteres bencílicos.

La protección y desprotección de grupos funcionales, puede ocurrir antes o después de una etapa de reacción. El uso de grupos protectores ha sido descrito en forma completa, en 'Protective Groups in Organic Synthesis' 2^{nda} edición, T W Greene & P G M Wutz, Wiley Interscience (1991).

Adicionalmente, los átomos de N en los compuestos de fórmula (I) pueden metilarse mediante métodos conocidos en la técnica usando CH_3-I en un solvente apropiado tal como, por ejemplo, 2-propanona, tetrahidrofurano o dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse también uno al otro, siguiendo procedimientos conocidos de transformación de grupos funcionales, ejemplos de los cuales se mencionarán a continuación.

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse también a las correspondientes formas de *N*-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente a su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación puede llevarse a cabo generalmente, mediante la reacción del material de partida de fórmula (I) con 3-fenil-2-fenilsulfonil)oxaziridina o con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos

apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como por ejemplo, ácido bencencarboperoxoico o ácido bencencarboperoxoico halo sustituido, por ejemplo ácido 3-clorobencencarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo hidroperóxido de t-butilo. Son solventes apropiados, por ejemplo, agua, alcanoles inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano y mezclas de dichos solventes.

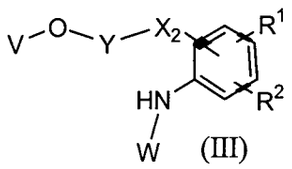
Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los intermediarios en la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Las formas isoméricas estereoquímicamente puras de dichos compuestos y dichos intermediarios pueden obtenerse mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereoisómeros pueden separarse por métodos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo distribución a contracorriente, cromatografía líquida y métodos similares. Los enantiómeros pueden obtenerse a partir de mezclas racémicas, convirtiendo primero dichas mezclas racémicas con agentes disolventes apropiados, tales como, por ejemplo, ácidos quirales, a mezclas de sales o compuestos diastereoméricos; luego separar físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoméricos mediante, por ejemplo, cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo cromatografía líquida y métodos similares; y finalmente convertir dichas sales o compuestos a los enantiómeros

correspondientes. También pueden obtenerse formas isoméricas estereoquímicamente puras de los intermediarios y materiales de partida apropiados, con la condición de que las reacciones intervinientes ocurran estereoespecíficamente.

Una forma alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y los intermediarios, involucra cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral.

Algunos de los intermediarios y materiales de partida que se usan en los procedimientos de reacción mencionados anteriormente son compuestos conocidos y pueden ser comercialmente asequibles o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. Sin embargo, en la síntesis de los compuestos de fórmula (I), la presente invención provee además;

a) los intermediarios de fórmula (III)



(III)

las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, donde

V representa hidrógeno o un grupo protector, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en metilcarbonilo, t-butilo, metilo, etilo, bencilo o trialquilsililo;

W representa hidrógeno o un grupo protector, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo;

Y representa -O-alquilC_{1-5}- con el átomo de oxígeno unido al anillo fenilo, -alquilC_{1-5}-CO-NH-, alquilC_{1-3}-CO-NH-, -alquilC_{1-5}-NR^{13}-CO-alquilC_{1-3}-NH-, -CO-NH-$CR^{14}R^{15}$-CO- o -Het^6-CO-, Het^8-NH-alquilC_{1-3}-CO-NH-;

X_2 representa un enlace directo -O-alquilC_{1-2}- con el átomo de oxígeno unido al anillo fenilo, CO, -CO-alquilC_{1-2}-, NR^{18}, -NR^{18}-alquilC_{1-2}-, -CO-NR^{19}-,Het^{24}-, -Het^{24}-alquilC_{1-2}-, -O-N=CH- o -alquilC_{1-2}-;

R^1 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxiC_{1-6}-, alquilC_{1-6}-, halofenil-carbonilamino-, Het^{20}, alcoxiC_{1-6}- sustituido con halo, Het^1 o alquiloxiC_{1-4}- o R^1 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{18} o halo;

R^2 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonil-, alquiloxiC_{1-4}carbonil-, alquilC_{1-4}carbonil-, aminocarbonil-, mono- o dialquilC_{1-4}aminocarbonil-alquilC_{1-4}-, alquinilC_{2-6}-, cicloalquiloxiC_{3-6}-, aminosulfonilo, mono- o dialquilC_{1-4}aminosulfonil-, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o alcoxiC_{1-6}-;

R^{13} representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxi, amino, mono- o dialquilC_{1-4}amina-fenilo, o alquiloxi de C_{1-4};

R^{14} y R^{15} cada uno independientemente representan hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, sulfuro de metilo,

hidroxi, tiol, ciano, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o dialquilC_{1-4}amino-, imidazoilo o guanidino;

R^{18} y R^{19} cada uno independientemente representan hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, alquiloxiC_{1-4}carbonil-, Het^{16}, Het^{17}-alquilC_{1-4}- o fenilalquilC_{1-4}-;

Het^{6} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{6} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilC_{1-4}- o polihidroxialquilC_{1-4}-;

Het^{8} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{8} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilC_{1-4}- o polihidroxialquilC_{1-4}-;

Het^{16} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het^{16} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquiloC_{1-4} o polihidroxialquilC_{1-4}-;

Het^{17} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{17} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquiloC_{1-4} o polihidroxialquilC_{1-4}-;

Het^{20} representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo,

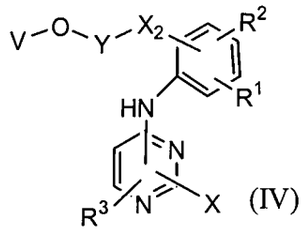
morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazoilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^{20} está opcionalmente sustituido con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilC_{1-4}-, fenilo, fenilalquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquilC_{1-4}-, mono- o dialquilC_{1-4}amino- o aminocarbonil-;

Het^{22} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquiloC_{1-4} o polihidroxialquilC_{1-4}-;

Het^{24} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{24} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{25}, Het^{22}-carbonilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilC_{1-4}- o polihidroxialquilC_{1-4}-; y

Het^{25} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{25} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquiloC_{1-4} o polihidroxialquilC_{1-4}-.

b) los intermediarios de fórmula (IV)



(IV)

las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, donde

V representa hidrógeno o un grupo protector preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en metilcarbonilo, t-butilo, metilo, etilo, bencilo o trialquilsililo;

Y representa -O-alquilC_{1-5}- con el átomo de oxígeno unido al anillo carbono, -alquilC_{1-5}-CO-NH-, alquilC_{1-3}-CO-NH-, -alquilC_{1-5}-NR^{13}-CO-alquilC_{1-3}-NH-, -CO-NH-$CR^{14}R^{15}$-CO-, o Het^{8}-NH-alquilC_{1-3}-CO-NH-;

X representa halo, en particular cloro o X representa sulfuro de alquilo C_{1-4}, o sulfóxido de alquilo de C_{1-4};

X_2 representa un enlace directo, -O-alquilC_{1-2} con el átomo de oxígeno unido al anillo fenilo, CO, -CO-alquilC_{1-2}-, NR^{18}, -NR^{18}-alquilC_{1-2}-, -CO-NR^{19}-, -Het^{24}-, -Het^{24}-alquilC_{1-2}-, -O-N=CH- o – alquilC_{1-2}-;

R^1 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxiC_{1-6}-, alquilC_{1-6}-, halofenilcarbonilamino-, Het^{20}, alcoxiC_{1-6}- sustituido con halo, Het^1 o alquiloxiC_{1-4}-, o R^1 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{18} o halo;

R^2 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonil-, alquilC_{1-4}oxicarbonil-, alquilcarbonilC_{1-4}-, aminocarbonil-, mono- o dialquilC_{1-}

$_4$aminocarbonil-, alquilC_{1-4}-, alquinilC_{2-6}-, cicloalquiloxiC_{3-6}-, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o alcoxiC_{1-6}-;

R^3 representa hidrógeno, ciano, nitro, alquilC_{1-4}- o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquiloxi de C_{1-4} o fenilo;

R^{13} representa, cada uno, hidrógeno, o alquilC_{1-4}- opcionalmente sustituido con hidroxi, amino, mono- o dialquilC_{1-4}amina-, fenilo o alquiloxiC_{1-4}-;

R^{14} y R^{15} cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilC_{1-4}- opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o dialquilC_{1-4}amino-, imidazoilo o guanidino;

R^{18} y R^{19} cada uno independientemente representan hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, alquiloxiC_{1-4}carbonil-, Het^{16}, Het^{17}-alquilC_{1-4}- o fenilalquilC_{1-4}-;

Het^6 representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^6 está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilC_{1-4}- o polihidroxialquilC_{1-4}-;

Het^8 representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^8 está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilC_{1-4}- o polihidroxialquilC_{1-4}-;

Het^{16} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o

piperidinilo donde dicho Het^{16} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquiloC_{1-4} o polihidroxialquilC_{1-4}-;

Het^{17} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{17} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquiloC_{1-4} o polihidroxialquilC_{1-4}-;

Het^{20} representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^{20} está opcionalmente sustituido con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilC_{1-4}-, fenilo, fenilalquilC_{1-4}-, alquiloxi$_{(1-4)}$-alquilC_{1-4}-, mono- o dialquilC_{1-4}amino- o aminocarbonil-;

Het^{22} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquiloC_{1-4} o polihidroxialquilC_{1-4}-;

Het^{24} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{24} está opcionalmente sustituido con uno o cuando

es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{25}, Het^{22}-carbonilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilC_{1-4}- o polihidroxialquilC_{1-4}-; y

Het^{25} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{25} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilC_{1-4}-.

En particular, los intermediarios de fórmula (III) o (IV) a los cuales se aplica una o más de las siguientes restricciones:

i) V representa hidrógeno , metilo, t-butilo o etilo;

ii) Y representa -O-alquilC_{1-5}-, -alquilC_{1-5}-CO-NH-, alquilC_{1-3}-CO-NH-, -alquilC_{1-5}-NR^{13}-CO-alquilC_{1-3}-NH-, -CO-NH-$CR^{14}R^{15}$-CO-, o Het^{8}-NH-alquilC_{1-3}-CO-NH-;

iii) X^2 representa un enlace directo, -O-alquilC_{1-2}-, NR^{18}, -NR^{18}-alquilC_{1-2}-, -CH_2-, -CO-NR^{19}-, Het^{24} o -Het^{24}-alquilC_{1-2}-;

iv) X^2 representa CO-NR^{19}- o -Het^{24}-alquilC_{1-2}-;

v) R^1 representa hidrógeno, halo, alcoxiC_{1-6}-, Het^{20} o R^1 representa alcoxiC_{1-6}- sustituido con halo, Het^1 o alquiloxiC_{1-4}-;

vi) R^2 representa hidrógeno, ciano, halo o hidroxi, preferiblemente halo, más particularmente fluoro o cloro;

vii) R^{13} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4};

viii) R^{14} y R^{15} cada uno independientemente representan hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con mono- o dialquilC_{1-}

$_4$amino-;

ix) R^{18} y R^{19} cada uno independientemente representan hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}carbonil-, Het^{16}, Het^{17}-alquilC_{1-4}- o fenilalquilo de C_{1-4}; en particular hidrógeno;

x) Het^6 representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxi;

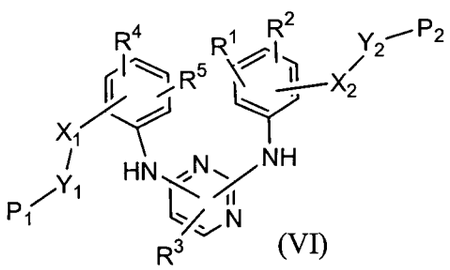
xi) Het^8 representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxi;

xii) Het^{20} representa morfolinilo;

xiii) Het^{22} representa pirrolidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo;

xiv) Het^{24} representa pirrolidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{24} está opcionalmente sustituido con hidroxi o Het^{22}-carbonilo.

c) los intermediarios de fórmula (VI)



(VI)

las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas

estereoquímicamente isoméricas de los mismos, donde

P_1 y P_2 cada uno independientemente representan hidroxi, halo, hidroxicarbonil-, halocarbonil-, amino o-NHR^{29};

Y_1 e Y_2 cada uno independientemente representan alquilo de C_{1-7}, alquenilo de C_{3-7} o alquinilo de C_{3-7} donde dicho alquilo de C_{1-7}, alquenilo de C_{3-7}, alquinilo de C_{3-7} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, alquilsulfonilo de C_{1-4} y alquiloxicarbonilamino de C_{1-4}; o Y_1 e Y_2 cada uno independientemente representan Het^{27}, Het^{28}-CO, Het^{29}-alquilo de C_{1-5}, CR^8R^9-NH, $CR^{23}R^{24}$-NH-CO, $CR^{20}R^{21}$-CO, $CR^{25}R^{26}$-CO-NH, CO-alquilo de C_{1-3}, NH-CO-alquilo de C_{1-3}, alquilC_{1-3}-NR^{11}-CH_2, CH_2-CO-NH-alquilo de C_{1-3} o alquilC_{1-3}-NH;

X^1 representa un enlace directo O, -O-alquilC_{1-2}-, CO, -CO-alquilC_{1-2}-, NR^{16}, -NR^{16}-alquilC_{1-2}-, -CH_2-, -CO-NR^{17}-, -Het^{23}-, -Het^{23}-alquilC_{1-2}-, -O-N=CH- o -alquilC_{1-2}-;

X^2 representa un enlace directo O, -O-alquilC_{1-2}-, CO, -CO-alquilC_{1-2}-, NR^{18}, -NR^{18}-alquilC_{1-2}-, -CH_2-, -CO-NR^{19}-, -Het^{24}-, -Het^{24}-alquilC_{1-2}-, -O-N=CH- o -alquilC_{1-2}-;

R^1 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxiC_{1-6}-, alquilC_{1-6}-, halo-fenil-carbonilamino-, Het^{20}, alcoxiC_{1-6}- sustituido con halo, Het^1 o alquiloxiC_{1-4}-, o R^1 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{18} o halo;

R^2 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonil-, C_{1-4}alquiloxicarbonil-, alquilC_{1-4}carbonil-, aminocarbonil-, mono- o diaminocarbonilC_{1-4}-, alquilC_{1-4}-, alquinilC_{2-6}-, cicloalquiloxiC_{3-6}-, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o alcoxiC_{1-6}-;

R^3 representa hidrógeno, ciano, nitro, alquilo de C_{1-4}, o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquiloxiC_{1-4}-, amino-, mono- o dialquilC_{1-4}amino-, alquilC_{1-4}sulfonilo- o fenilo;

R^4 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonil-, alquiloxiC_{1-4}carbonil-, alquilC_{1-4}carbonil-, aminocarbonil-, mono- o dialquilC_{1-4}aminocarbonil-, alquilC_{1-4}-, alquinilC_{2-6}-, cicloalquiloxiC_{3-6}-, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o alcoxiC_{1-6}-;

R^5 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxiC_{1-6}-, alquilC_{1-6}-, halofenilcarbonilamino-, Het^{21}, alcoxiC_{1-6}- sustituido con halo, Het^2 o alquiloxiC_{1-4}-, o R^5 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{19} o halo;

R^8, R^9, R^{23} y R^{24} cada uno independientemente representan hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con ciano, fenilo, indolilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, hidroxifenilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, cicloalquilo de C_{3-6}, alquiloxiC_{1-4}fenil-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o dialquilC_{1-4}amina-, imidazoilo o guanidino;

R^{11} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o representa mono- o

dialquilC_{1-4}amino-alquilC_{1-4}carbonil- opcionalmente sustituido con hidroxi, pirimidinilo, mono- o dialquilamina de C_{1-4} o alquiloxi de C_{1-4};

R^{16} y R^{18} cada uno independientemente representan hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, alquiloxiC_{1-4}carbonil-, Het^{16}, Het^{17}-alquilC_{1-4}- o fenilalquilC_{1-4}-;

R^{17} y R^{19} cada uno independientemente representan hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{14}, Het^{15}-alquilC_{1-4}- o fenilalquilC_{1-4}-;

R^{20}, R^{21}, R^{25} y R^{26} cada uno independientemente representan hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con ciano, fenilo, indolilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, hidroxifenilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, cicloalquilo de C_{3-6}, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o dialquilC_{1-4}amino-, imidazoilo o guanidino;

R^{29} representa fenilo, Het^{30} o alquilo de C_{1-4} donde dicho R^{29} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, fenilo, Het^{31} o alquiloxiC_{1-4}-;

Het^1 representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^1 está opcionalmente sustituido con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilC_{1-4}-, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}, alquiloxiC_{1-4}alquiloC_{1-4}, mono- o dialquilC_{1-4}amino- o aminocarbonil-;

Het^2 representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo,

imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^2 está opcionalmente sustituido con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilC_{1-4}-, fenilo, fenilalquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}-alquilC_{1-4}-mono- o dialquilC_{1-4}amino- o aminocarbonil-;

Het^{14} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho pirrolidinilo o piperazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxiC_{1-4}alquiloC_{1-4}, o polihidroxialquilC_{1-4}-,

Het^{15} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, donde dicho Het^{15} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxiC_{1-4}alquiloC_{1-4}, o polihidroxialquilC_{1-4}-;

Het^{16} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxiC_{1-4}alquiloC_{1-4}, o polihidroxialquilC_{1-4}-,

Het^{17} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{17} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxiC_{1-4}-

$_4$alquiloC$_{1-4}$, o polihidroxialquilC$_{1-4}$-,

Het^{18} y Het^{19} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^{18} o Het^{19} están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo de C$_{1-4}$, hidroxialquilC$_{1-4}$-, fenilo, fenilalquilC$_{1-4}$, alquiloxiC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, mono- o dialquilC$_{1-4}$amino- o aminocarbonil-;

Het^{20} y Het^{21} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^{20} o Het^{21} están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo de C$_{1-4}$, hidroxialquilC$_{1-4}$-, fenilo, fenilalquilo de C$_{1-4}$, alquiloxiC$_{1-4}$alquilo de C$_{1-4}$, mono- o dialquilC$_{1-4}$amino- o aminocarbonil-;

Het^{22} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de, alquilo de C$_{1-4}$, cicloalquilo de C$_{3-6}$, hidroxialquilC$_{1-4}$-, alquiloxiC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, o polihidroxialquilC$_{1-4}$-;

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{23} o Het^{24} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{25}, Het^{22}-carbonilo, alquilo de

C_{1-4}, hidroxialquilC_{1-4}- o polihidroxialquilC_{1-4}-;

Het^{25} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{25} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquiloC_{1-4}, o polihidroxialquilC_{1-4}-;

Het^{27} y Het^{29} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{27} y Het^{29} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{22}-carbonil-, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilC_{1-4}- o polihidroxialquilC_{1-4}-;

Het^{28} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{28} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilC_{1-4}- o polihidroxialquilC_{1-4}-;

Het^{30} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquiloC_{1-4} o polihidroxialquilC_{1-4}-; y

Het^{31} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{31} está

opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquiloC_{1-4} o polihidroxialquilC_{1-4}-;

En otra modalidad, la presente invención provee los intermediarios de fórmula (VI) a los que se aplican las siguientes restricciones:

P_1 y P_2 cada uno independientemente representan hidroxi, halo, hidroxicarbonil-, halocarbonil-, amino o NHR^{29};

Y_1 e Y_2 cada uno independientemente representan alquilo de C_{1-7}, alquenilo de C_{3-7}, Het^{27}, Het^{28}-CO, CR^8R^9-NH, $CR^{23}R^{24}$NH-CO, CO-alquilo de C_{1-3}, NH-CO-alquilo de C_{1-3}, alquilC_{1-3}-NR^{11}-CH_2, CH_2-CO-NH-alquilo de C_{1-3} o alquilC_{1-3}-NH; en particular Y_1 e Y_2 cada uno independientemente representan alquilo de C_{1-7}, alquenilo de C_{3-7}, Het^{27}, Het^{28}-CO, CR^8R^9-NH, CO-alquilo de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}, -NR^{11}-CH_2 o CH_2-CO-NH-alquilo de C_{1-3}, en una modalidad más particular Y_1 e Y_2 cada uno independientemente, representan Het^{27}, Het^{28}-CO, CR^8R^9-NH, CO-alquilo de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}, -NR^{11}-CH_2 o CH_2-CO-NH-alquilo de C_{1-3};

X^1 representa un enlace directo O, O-alquilo de C_{1-2}, CO-alquilo de C_{1-2}, NR^{16}-alquilo de C_{1-2}, o CO-NR^{17};

X^2 representa un enlace directo O, O-alquilo de C_{1-2}, CO-alquilo de C_{1-2}, NR^{18}-alquilo de C_{1-2}, CO-NR^{19}, o Het^{24}-alquilo de C_{1-2};

R^1 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6} o alquiloxi de C_{1-6} sustituido con Het^1 o alquiloxi de C_{1-4};

R^2 representa hidrógeno o halo;

R^3 representa hidrógeno, ciano o nitro; en particular hidrógeno o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo, alquiloxiC_{1-6}-, o alquiloxi de C_{1-6} sustituido con Het^2 o alquiloxi de C_{1-4};

R^8, R^9, R^{23} y R^{24} cada uno independientemente representan hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, amino, mono- o dialquilamina de C_{1-4} o imidazoilo; en particular R^8, R^9, R^{23} y R^{24} cada uno independientemente representan hidrógeno o alquilo de C_{1-4};

R^{11} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4};

R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} representa hidrógeno;

R^{29} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, o Het^{31}-alquilo de C_{1-4}; en particular R^{29} representa hidrógeno o Het^{31}-alquilo de C_{1-4};

Het^1 representa morfolinilo;

Het^2 representa morfolinilo;

Het^{27} representa pirrolidinilo o piperazinilo;

Het^{28} representa pirrolidinilo o piperazinilo; o

Het^{31} representa morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{31} está opcionalmente sustituido con hidroxi.

También es un objeto de la presente invención proveer los intermediarios de fórmula (VII) en la cual

P_1 y P_2 cada uno independientemente representan hidroxi, halo,

hidroxicarbonil-, halocarbonil-, amino o -NHR^{29};

Y_1 e Y_2 cada uno independientemente representan alquilo de C_{1-7}, alquenilo de C_{3-7}, Het^{27}, Het^{28}-CO, Het^{29}-alquilo de C_{1-5}, L^2-NH, L^1-NH-CO, L^3-CO, L^3-CO-NH, CO-alquilo de C_{1-6}, NH-CO-alquilo de C_{1-3}, alquilC_{1-3}-NR^{11}-CH_2, o CH_2-CO-NH-alquilo de C_{1-3}; en particular Y_1e Y_2 cada uno independientemente representan alquilo de C_{1-7}, alquenilo de C_{3-7}, Het^{27}, Het^{28}-CO, L^1-NH, CO-alquilo de C_{1-3}, alquilo de C_{1-3}-NR^{11}-CH_2 o CH_2-CO-NH-alquilo de C_{1-3}; en una modalidad más particular Y_1 y Y_2 cada uno independientemente representan Het^{27}, Het^{28}-CO, L^1-NH, CO-alquilo de C_{1-3}, alquilC_{1-3}-NR^{11}-CH_2 o CH_2-CO-NH-alquilo de C_{1-3};

X^1 representa un enlace directo O, -O-alquilo de C_{1-2}, CO, CO-alquilo de C_{1-2}, NR^{16}-alquilo de C_{1-2}, CO-NR^{17}, Het^{23}-alquilo de C_{1-2}, o alquilo de C_{1-2};

X^2 representa un enlace directo O, -O-alquilo de C_{1-2}, CO, CO-alquilo de C_{1-2}, NR^{18}-alquilo de C_{1-2}, CO-NR^{16}, Het^{24}-alquilo de C_{1-2}, o alquilo de C_{1-2};

R^1 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6} o alquiloxi de C_{1-6} sustituido con Het^1 o alquiloxi de C_{1-4};

R^2 representa hidrógeno o halo;

R^3 representa hidrógeno o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6} o alquiloxi de C_{1-6} sustituido con Het^1 o alquiloxi de C_{1-4};

R^{11} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} o Het^{17}-alquilo de C_{1-4};

R^{16} y R^{18} cada uno independientemente representan hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o Het^{17}-alquilo de C_{1-4};

R^{17} y R^{19} cada uno independientemente representan hidrógeno;

L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, imidazolilo o cicloalquilo de C_{3-6}; en particular L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, amino, mono- o dialquilamina de C_{1-4} o imidazoilo

L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, imidazolilo o cicloalquilo de C_{3-6};

L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, imidazolilo o cicloalquilo de C_{3-6};

Het^1 representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het^1 representa morfolinilo o piperazinilo; más particularmente Het^1 representa morfolinilo;

Het^2 representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het^2 representa morfolinilo o piperazinilo; más particularmente Het^2 representa morfolinilo;

Het^{22} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con

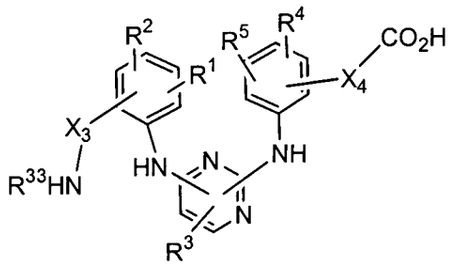
alquilo de C_{1-4};

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, donde dicho Het^{23} y Het^{24} están opcionalmente sustituidos con Het^{22}-carbonilo;

Het^{27} y Het^{29} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^{27} y Het^{29} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{22}-carbonil-, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilC_{1-4}- o polihidroxialquilC_{1-4}-; en particular Het^{27} y Het^{29} están cada uno independientemente seleccionados de morfolinilo, piperazinilo o pirrolidinilo; más particularmente Het^{27} y Het^{29} están cada uno independientemente seleccionados de piperazinilo o pirrolidinilo;

Het^{28} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{28} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilC_{1-4}- o polihidroxialquilC_{1-4}-; en particular Het^{28} está seleccionado de morfolinilo, piperazinilo o pirrolidinilo; más particularmente Het^{27} y Het^{29} está seleccionado de piperazinilo o pirrolidinilo.

d) el intermediario de fórmula (VII)



(VII)

las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, donde

X_3 y X_4 cada uno independientemente representan un enlace directo, alquilo de C_{1-7}, alquenilo de C_{3-7}, alquinilo de C_{3-7}, donde dicho alquilo de C_{1-7}, alquenilo de C_{3-7}, alquinilo de C_{3-7} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, alquilsulfonilo de C_{1-4} y alquiloxicarbonilamino de C_{1-4}; o X_3 y X_4 cada uno independientemente representan alquilC_{1-5}-O-alquilC_{1-5}-NR^{30}-alquiloC_{1-5}, alquilC_{1-2}-CO-Het^{10}, Het^{23}, -O-alquilo de C_{1-2} con el átomo de oxígeno unido al anillo fenilo o CR^8R^9;

R^1 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxiC_{1-6}-, alquilC_{1-6}-, halofenilcarbonilamino-, Het^{20}, alcoxiC_{1-6}- sustituido con halo, Het^1 o alquiloxiC_{1-4}-, o R^1 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{18} o halo;

R^2 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonil-, alquiloxiC_{1-4}carbonil-, alquilC_{1-4}carbonil-, aminocarbonil-, mono- o dialquilC_{1-}

$_4$aminocarbonil-, alquilC_{1-4}-, alquinilC_{2-6}-, cicloalquiloxiC_{3-6}-, aminosulfonilo, mono- o dialquilominosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, o alcoxiC_{1-6}-;

R^3 representa hidrógeno, ciano, nitro, alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquiloxi de C_{1-4}, amino-, mono- o dialquilC_{1-4}amino-, alquilC_{1-4}sulfonil- o fenilo;

R^4 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonil-, alquiloxiC_{1-4}carbonil-, alquilC_{1-4}carbonil-, aminocarbonil-, mono- o dialquilC_{1-4}aminocarbonil-, alquilC_{1-4}-, alquinilC_{2-6}-, cicloalquiloxiC_{3-6}-, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4} sulfuro de alquilo de C_{1-4} o alcoxiC_{1-6}-;

R^5 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxiC_{1-6}-, alquilC_{1-6}-, halofenilcarbonilamino-, Het^{21}, alcoxiC_{1-6}- sustituido con halo, Het^2 o alquiloxiC_{1-6}-, o R^5 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{19} o halo;

R^8 y R^9 cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, hidroxifenilo, alquiloxiC_{1-4}fenil-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o dialquilC_{1-4}amina-, imidazoilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, cicloalquilo de C_{3-6} o guanidino; en particular R^8 y R^9 cada uno independientemente, representan hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, hidroxifenilo, alquiloxiC_{1-4}fenil-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono-

o dialquilC_{1-4}amina-, imidazoilo, o guanidino; aún más particularmente R^8 y R^9, cada uno independientemente, representan hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo o mono- o dialquilamina de C_{1-4};

R^{30} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{11}, Het^{12}-alquilo de C_{1-4}, fenilalquilo de C_{1-4}, fenilo o mono- o dialquilC_{1-4}amino-alquilC_{1-4}carbonilo donde dicho R^{30} está opcionalmente sustituido con hidroxi, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, pirimidinilo o alquiloxi de C_{1-4};

R^{33} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{14} o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, fenilo, Het^{15} o alquiloxi de C_{1-2};

Het^1 representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo, donde dicho Het^1 está opcionalmente sustituido con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilC_{1-4}-, fenilo, fenilalquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquilC_{1-4}- mono- o dialquilC_{1-4}amino- o aminocarbonil-;

Het^2 representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^2 está opcionalmente sustituido con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilC_{1-4}-, fenilo, fenilalquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquilC_{1-4}-mono- o dialquilC_{1-4}amino- o

aminocarbonil-;

Het^{10} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo, donde dicho Het^{10} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilC_{1-4}- o polihidroxialquilC_{1-4}-;

Het^{11} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het^{11} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}-alquiloC_{1-4} o polihidroxialquiloC_{1-4}-;

Het^{12} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, donde dicho Het^{12} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquiloC_{1-4}, o polihidroxialquilC_{1-4}-;

Het^{14} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho pirrolidinilo o piperazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquiloC_{1-4}, o polihidroxialquilC_{1-4}-;

Het^{15} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{15} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados

de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquilC_{1-4}, o polihidroxialquilC_{1-4}-;

Het^{18} y Het^{19} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^{18} o Het^{19} están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilC_{1-4}-, fenilo, fenilalquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquilC_{1-4}-mono- o dialquilC_{1-4}amino o aminocarbonil-;

Het^{20} y Het^{21} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^{20} o Het^{21} están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, fenilo, fenilalquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}-alquilC_{1-4}- mono- o dialquilC_{1-4}amino- o aminocarbonil-;

Het^{22} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquiloC_{1-4}, o polihidroxialquilC_{1-4}-;

Het^{23} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{23} está opcionalmente sustituido con uno o cuando

es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{25}, Het^{22}-carbonilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, - o polihidroxialquilC_{1-4}-; y

Het^{25} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{25} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquiloC_{1-4}, o polihidroxialquilC_{1-4}-, con la condición de que dicho intermediario de fórmula (VII) sea distinto de ácido 2-[[2-[(3-aminofenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-benzoico [60480$_{1-2}$4-3].

En otra modalidad la presente invención provee los intermediarios de fórmula (VII) a los cuales se aplican una o más de las restricciones siguientes;

X_3 y X_4 cada uno independientemente representan un enlace directo, alquilo de C_{1-7}, alquenilo de C_{3-7}, alquilC_{1-5}-NR^{30}-alquiloC_{1-5}, Het^{23}, CR^8R^9, o O-alquilo de C_{1-2} con el átomo de oxígeno unido al anillo fenilo;

R^1 representa hidrógeno, halo, alquiloxiC_{1-6}-, o alquiloxiC_{1-6} sustituido con Het^1 o alquiloxiC_{1-4};

R^2 representa hidrógeno o halo;

R^3 representa hidrógeno, ciano o nitro; en particular hidrógeno o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo, alquiloxiC_{1-6}-, o alquiloxiC_{1-6} sustituido con Het^2 o alquiloxi de C_{1-4};

R^8 y R^9 cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, amino, mono- o dialquil C_{1-4}amina-, o imidazoilo;

R^{30} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o Het^{12}-alquilo de C_{1-4};

R^{33} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o Het^{15}-alquilo de C_{1-4};

Het^1 representa morfolinilo;

Het^2 representa morfolinilo;

Het^{12} representa pirrolidinilo o piperazinilo donde dicho Het^{12} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquiloC_{1-4} o polihidroxialquilC_{1-4}-; en particular Het^{12} representa pirrolidinilo o piperazinilo;

Het^{15} representa pirrolidinilo o piperazinilo donde dicho Het^{15} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilC_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}alquiloC_{1-4}, o polihidroxialquilC_{1-4}-; en particular Het^{15} representa pirrolidinilo o piperazinilo; o

Het^{23} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, decahidroquinolinilo o piridinilo donde dicho Het^{23} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi o alquilo de C_{1-4}.

En una modalidad adicional de la presente invención, los intermediarios de fórmula (VII) se caracterizan porque los dos residuos anilina

están unidos al anillo pirimidina en las posiciones 2,4 o 4,6 respectivamente; los sustituyentes X_2 y X_4 están en la posición 3'; R^1 y R^4 están en la posición 4' y R^2 y R^5 están en posición 5'.

También es un objeto de la presente invención proveer el uso de los intermediarios de las fórmulas (III), (IV), (VI), (VII), (XXIX), (XXX), (XXXI), (XXXII), (XXXIII) en la síntesis del inhibidor macrocíclico de cinasa, tal como para los compuestos de fórmula (I).

Tal como se describe en la parte experimental siguiente, el efecto inhibidor de crecimiento y la actividad anti tumoral de los presentes compuestos ha quedado demostrada *in vitro*, en ensayos enzimáticos sobre las tirosincinasas receptoras EGFR, ErbB2, ErbB4, FIT3, BLK o la familia de cinasas Sar tal como por ejemplo Lyn, Yes cSRC. En un ensayo alternativo, el efecto inhibidor de crecimiento de los compuestos se ensayó en una variedad de líneas de células de carcinoma, en particular la línea de células de carcinoma de ovario SKOV3 y la línea de célula de carcinoma escamoso A431 usando ensayos de citotoxicidad conocidos en la técnica, tales como MTT.

Por consiguiente, la presente invención provee los compuestos de fórmula (I) y sus *N*-óxidos farmacéuticamente aceptables, las sales de adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas para ser usadas en terapia. Más particularmente en el tratamiento o prevención de las enfermedades intermediadas por proliferación de células. Los compuestos de fórmula (I) y sus *N*-óxidos farmacéuticamente aceptables, las sales de adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas se

mencionarán a continuación como compuestos de la invención.

Los trastornos para los cuales son particularmente útiles los compuestos de acuerdo con la invención son aterosclerosis, restenosis, cáncer y complicaciones diabéticas, por ejemplo retinopatías.

En vista de la utilidad de los compuestos de acuerdo con la invención, se provee un método de tratamiento de un trastorno de proliferación de células, tal como la aterosclerosis, restenosis y cáncer, donde dicho método comprende administrar a un animal que necesita dicho tratamiento, por ejemplo, un mamífero, incluyendo seres humanos que sufren de un trastorno de proliferación de células, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención.

Dicho método comprende la administración sistémica o tópica de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, a animales, incluyendo seres humanos. Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los inhibidores de cinasa de la presente invención es la cantidad suficiente para inducir el efecto inhibidor de crecimiento y que esta cantidad varía, *inter alia*, dependiendo del tamaño, el tipo de neoplasia, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica, y el estado del paciente. En general, la cantidad de inhibidor de cinasa para administración como agente terapéutico para el tratamiento del trastorno de proliferación de células, tal como la aterosclerosis, restenosis y cáncer, será determinada caso por caso por un médico clínico.

En general, una dosis apropiada es aquella que da como

resultado una concentración del inhibidor de cinasa en el sitio de tratamiento, dentro del intervalo de 0.5 nM a 200 μM, y más usualmente 5 nM a 10 μM. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, se administrará a un paciente que necesita tratamiento, probablemente entre 0.01 mg/kg a 500 mg/kg por peso corporal, en particular desde 10 mg/kg a 250 mg/kg por peso corporal. Tal como se señaló anteriormente, las cantidades anteriores, pueden variar en base a caso por caso. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formularán preferiblemente antes del ingreso. Tal como se describirá a continuación, las formulaciones farmacéuticas apropiadas se preparan por procedimientos conocidos, usando ingredientes conocidos y fácilmente asequibles.

En un aspecto más, la presente invención provee el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en la manufactura de un medicamento para tratar cualquiera de los trastornos o indicaciones de proliferación de células antes mencionados.

La cantidad de compuesto, de acuerdo con la presente invención, descrita también aquí como el ingrediente activo, que es requerido para lograr un efecto terapéutico variará naturalmente, según el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno o enfermedad particular tratado. Una dosis diaria apropiada sería de desde 0.01 mg/kg a 500 mg/kg por peso corporal, en particular desde 10 mg/kg a 250 mg/kg de peso corporal. Un método de tratamiento puede incluir también la administración del ingrediente activo en un régimen de entre una y

cuatro ingestiones por día.

Aunque es posible administrar el ingrediente activo solo, se prefiere presentarlo como composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención provee además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, conjuntamente con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no ser perjudicial para el que lo recibe.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica farmacéutico, por ejemplo, usando métodos tales como los descritos por Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª ed., Mack Publishing Company, 1990, ver especialmente la parte 8: (Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o en forma de sal de adición, como ingrediente activo, se combina en mezcla íntima, con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede tener una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación que se desea para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están, convenientemente, en forma de dosificación unitaria, preferiblemente, para administración sistémica, tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como por vía de inhalación, rocío nasal, gotas para

los ojos o a través de una crema, gel, champú o similar. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios usuales en farmacia, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares, en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, caso en el cual se emplearán obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador contendrá usualmente agua esterilizada, por lo menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse por ejemplo soluciones inyectables, en las cuales el portador comprende una solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables, caso en el cual se emplearán portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones apropiadas para administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente mejorador de penetración y/o un agente humectante apropiado, opcionalmente combinado con aditivos apropiados de cualquier naturaleza en pequeñas proporciones, donde dichos aditivos no causan ningún efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos, pueden facilitar la

administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de varias maneras, por ejemplo como parches transdérmicos, como spot-on o como ungüentos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas antes mencionadas en formas de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria, como se usa aquí en la memoria y reivindicaciones, se refiere a unidades físicamente discretas apropiadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo, calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria son las tabletas (incluyendo tabletas ranuradas o revestidas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharadas pequeñas de té y similares, y múltiples segregaciones de las mismas.

Parte experimental

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención.

A continuación, "BINAP" se define como [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenil-fosfina], "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "DCM" se define como diclorometano, 'DIAD" se define como ácido diazendicarboxílico, bis(1-metiletil) éster, "DIPE" se define como éter diisopropílico, "DIPEA" (=DIEA, CAS 7087-68-5) se define como *N*-etil-*N*-(1-metiletil)- 2-propanamina,

"DMSO" se define como sulfóxido de dimetilo, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "EDC" se define como *N'*-(etilcarbonimidoil)-*N,N*-dimetil-1,3-propilamina, monoclorhidrato, "EtOAc" se define como acetato de etilo, "EtOH" se define como etanol, "HBTU" se define como 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-benzotriazolio, hexafluorfosfato(1-), 3-óxido , "MeOH" se define como metanol, "NMP" se define como 1-metil-2-pirrolidinona, "TFA" se define como ácido trifluoracético, "THF" se define como tetrahidrofurano, "TIS" se define como triisopropilsilano

A. PREPARACION DE LOS INTERMEDIARIOS

EJEMPLO A1

Preparación del intermediario 1

5-Pirimidincarbonitrilo, 2,4-bis[[3-(2-propeniloxi)fenil]amino]-

Una mezcla de 3-(2-propeniloxi)-bencenamina (max. 0.02 moles), 2,4-dicloro-5-pirimidincarbonitrilo (0.009 moles) y DIPEA (0.03 moles) en acetonitrilo (200 ml) se agitó y reflujó durante 16 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recogió en diglima y se agitó durante 4 horas a 100°C, y luego se agitó durante la noche a 100°C. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente DCM/MeOH

de 99/1 a 97/3). Las fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó bajo presión reducida, lo cual proporcionó 1.2 g (3.4%) del intermediario 1.

EJEMPLO A2

a) Preparación del intermediario 2

Acido benzoico, 3-[[5-ciano-2-(metiltio)-4-pirimidinil]amino]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)-5-pirimidincarbonitrilo (0.010 moles), ácido 3-amino- benzoico, 1,1-dimetiletil éster (0.010 moles) y DIPEA (0.010 moles) en 2-propanol p.a. (50 ml) se agitó y reflujó durante 1 hora, luego se agregó una pequeña cantidad de hielo y la mezcla turbia obtenida se dejó enfriar. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 2.816 g (82 %) del intermediario 2, punto de fusión 162-164°C.

b) Preparación del intermediario 3

Acido benzoico, 3-[[5-ciano-2-(metilsulfonil)-4-pirimidinil]amino]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla del intermediario 2 (0.0082 moles) en DCM p.a. (80 ml) y MeOH p.a. (10 ml) se agitó a temperatura ambiente, luego se agregó, en pequeñas porciones, ácido 3-clorobenzencarboperoxoico (0.020 moles) en el término de 30 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con una solución de $NaHCO_3$ (0.020 moles) y las capas se separaron. Se lavó nuevamente la capa orgánica con agua, se secó, se separó por filtración y el solvente se evaporó. El residuo se evaporó por cromatografía de columna evaporativa (eluyente: DCM/MeOH 100/0 a 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo cristalizó a partir de DIPE/acetonitrilo (10/1), luego el precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 1.742 g (56 %) del intermediario 3.

c) Preparación del intermediario 4

Acido benzoico, 3-[[5-ciano-2-[[3-[2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-amino]etoxi]fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla del intermediario 3 (0.001 moles) y ácido [2-(3-aminofenoxi)etil]-carbámico, 1,1-dimetiletil éster (0.001 moles) en DMSO p.a.

se secó sobre tamices moleculares (5 ml), se agitó durante 2 horas a 120°C y luego la mezcla de reacción se dejó enfriar. La mezcla se vertió en agua y se agitó durante la noche. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó, lo cual proporcionó 0.700 g del intermediario 4, el cual se combinó con otra fracción que se preparó de la misma manera y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH 98/2). Se recogieron las fracciones del producto deseado y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó 0.700 g del intermediario 4.

d) Preparación del intermediario 5

Acido benzoico, 3-[[2-[[3-(2-aminoetoxi)fenil]amino]-5-ciano-4-pirimidinil]amino]- sal de ácido trifluoracético

Una mezcla del intermediario 4 (0.00128 moles) en DCM (15 ml) se agitó a temperatura ambiente y luego se agregó por goteo una mezcla de TFA (0.5 ml) en DCM (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y se agregó TFA extra (0.5 ml) en DCM (4.5 ml). La mezcla de reacción se agitó y reflujó durante 20 horas y luego se agregó nuevamente TFA extra (2 ml). La mezcla se agitó y reflujó durante 6 horas más y luego se dejó reposar durante el fin de semana. El solvente se evaporó y el residuo obtenido se agitó en DIPE/acetonitrilo. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó, lo cual proporcionó 0.534 g (82 %) del intermediario 5, que se aisló como sal de ácido trifluoracético.

EJEMPLO A3

a) Preparación del intermediario 6

Acido carbámico, [4-(3-nitrofenoxi)butil]-, 1,1-dimetiletil ester

Una mezcla de ácido (4-hidroxibutil)-carbámico, 1,1-dimetiletil ester (0.063 mol), 3-nitro- fenol (0.05 mol) y trifenil- fosfina (0.05 mol) en THF (250 ml) se agitó a 0°C, luego se agregó por goteo bis (1-metiletil) diazendicarboxilato (0.05 mol) a 0°C y la mezcla de reacción se dejó llegar a la temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el solvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna corta (eluyente: DCM). Las fracciones de producto se recogieron y el solvente se evaporó Este residuo (13 g) cristalizó luego a partir de benzina de petróleo/DIPE y se recogió el producto deseado, obteniéndose 16 g del intermediario 6, punto de fusión 90°C.

b) Preparación del intermediario 7

Ácido carbámico, [4-(3-aminofenoxi)butil]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla del intermediario 6 (0.06 moles) en MeOH (250 ml) se hidrogenó a 50°C con Pd/C (2 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno (1 ml). Después de absorción de H_2 (3 equiv.), el

catalizador se filtró sobre dicalite y el filtrado se evaporó, obteniéndose 14 g (100 %) del intermediario 7.

c) Preparación del intermediario 8

Acido carbámico, [4-[3-[(2-cloro-4-pirimidinil) amino]fenoxi]butil]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla de 2,4-dicloro- pirimidina (0.01 moles), intermediario 7 ((0.011 moles) y DIPEA (0,015 moles) en EtOH (150 ml) se agitó y reflujó durante 20 horas y luego el solvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en agua y la solución se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y el solvente se evaporó. El residuo cristalizó a partir de DIPE y el precipitado resultante se recogió, obteniéndose 2.1 g (55.3 %) del intermediario 8.

d) Preparación del intermediario 9

Acido acético, [3-[[4-[[3-(4-aminobutoxi)fenil]amino]-2-pirimidinil]amino]fenoxi]-

Una mezcla del intermediario 8 ((0.0023 moles), (3-aminofenoxi)-ácido acético, 1,1-dimetiletil éster (0.0030 moles) y HCl/2-propanol (2 gotas) en 2-propanol/agua (4/1) (100 ml) se agitó y reflujó durante el fin de semana y luego se agregó HCl/2-propanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó y reflujó durante 2 horas, luego se enfrió y neutralizó a pH 7 con una solución de HCl al 36 %. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó (vac.) Los sólidos obtenidos (1,2 g) se disolvieron en una solución de hidróxido de sodio al 10% (100 ml) y luego la mezcla resultante se agitó y reflujó durante 20 horas. Después de neutralizar la mezcla con una solución de HCl al 36 % el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó (vac.), obteniéndose 1.2 g (100 %) del intermediario 9.

EJEMPLO A4

a) Preparación del intermediario 10

Acido carbámico, [2-[[(3-nitrofenil)metil]amino]-2-oxoetil]-, 1,1-dimetiletil éster

Se agregó EDC (0.031 moles) a una mezcla de monoclorhidrato de 3-nitro- bencenmetanamina, (0.026 moles), N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-glicina (0.031 moles) y trietilamina (0.065 moles) en DMF (q.s.) a temperatura ambiente y luego la mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de elaboración acuosa con una solución de ácido cítrico al 10 %, con agua, con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y con NaCl, la capa orgánica se secó y el solvente se evaporó, obteniéndose 3.66 g (46 %) del intermediario 10.

b) Preparación del intermediario 11

Acido carbámico, [2-[[(3-aminofenil)metil]amino]-2-oxoetil]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla del intermediario 10 (0.012 moles) en MeOH (30 ml) y THF (20 ml) se hidrogenó con Pd/C 10% (1 g) como catalizador, en presencia de una solución de tiofeno (1 ml). Después de absorción de H_2 (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó, proporcionando 3 g del intermediario 11.

c) Preparación del intermediario 12

Acido benzoico, 3-[[5-ciano-2-[[3-[[[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]acetil]amino]metil]fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla del intermediario 2 (0.0003 moles) y ácido 3-clorobencencarboperoxoico (0.00072 moles) en DCM (q.s.) se dejó reaccionar durante 2 horas, luego se agregó el intermediario 11 (0.00036 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Finalmente la mezcla se calentó a 60°C y se recogió el producto deseado, obteniéndose el intermediario 12.

d) Preparación del intermediario 13

Acido benzoico, 3-[[2-[[3-[[(aminoacetil)amino]metil]fenil]amino]-5-ciano-4-pirimidinil]amino]-

Una mezcla del intermediario 12 (0.03 moles) en 50% TFA en DCM (4 ml) se hizo reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente y luego el solvente se evaporó, obteniéndose el intermediario 13.

EJEMPLO A5

a) Preparación del intermediario 14

Acido carbámico, [3-(2-metoxi-5-nitrofenoxi)propil]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla de 2-metoxi-5-nitro- fenol, (0.0766 moles), (3-bromopropil)- ácido carbámico, 1,1-dimetiletil éster (0.092 moles) y carbonato de potasio (0.092 moles) en DMF (130ml) se agitó a 60°C durante 18 horas. Se agregó agua. La mezcla se extrajo con EtOAc/dietil éter. La capa orgánica se separó, se secó, ($MgSO_4$), se filtró, y el solvente se evaporó hasta sequedad. Los cristales crudos se recogieron en dietil éter/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 24g (96%) del intermediario 14.

b) Preparación del intermediario 15

Acido carbámico, [3-(5-amino-2-metoxifenoxi)propil]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla del intermediario 14 (0.0735 moles) y níquel Raney (20g) en MeOH (400ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una presión de 3 bares, luego se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad, lo cual proporcionó 24.1g (>100%) del intermediario 15.

EJEMPLO A6

a) Preparación del intermediario 16

L-prolina, 1-[(4-cloro-5-fluir-2-nitrofenil)metil]-, 1,1-dimetiletil éster

Una solución L-prolina, 1,1-dimetiletil éster (0.010 moles) y 4-cloro-5-fluoro-2-nitrobenzaldehído (0.010 moles) en DCM (30 ml), se enfrió a 0°C y se agregó tetrakis (2-propanolato) de titanio (0.010 moles), luego la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se agregó $NaBH(OAc)_3$ (0.011 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se agregaron tetrakis (2-propanolato) de titanio (0.001 moles) y $NaBH(OAc)_3$ (0.001 moles) extra. Después de agitar durante 5 horas, se agregó agua y la mezcla se filtró. La capa orgánica se separó, se secó (K_2CO_3), y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó el intermediario 16 (S) (que se usó así en la siguiente etapa de reacción).

b) Preparación del intermediario 17

L-prolina, 1-[(2-amino-4-cloro-5-fluorfenil)metil]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla del intermediario 16 (0.009 moles) en EtOAc (150 ml) se hidrogenó con Pt/C 5% (1 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno (1 ml). Después de absorción de H_2 (3 equiv.), el

catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto desempeño de fase inversa (solución reguladora de NH_4OAc), luego se recogieron las fracciones del producto y el componente orgánico del eluyente se evaporó. El precipitado obtenido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío, para proporcionar 1.1286 g (34 %) del intermediario 17.

c) Preparación del intermediario 18

L-prolina, 1-[[4-cloro-2-[[5-ciano-2-(metiltio)-4-pirimidinil]amino]-5-fluorfenil]metil]-, 1,1-dimetiletil éster

Se agregaron DIPEA (0.00026 moles) a una solución de 4-cloro-2-(metiltio)-5-pirimidincarbonitrilo (0.00013 moles) e intermediario 17 (0.00014 moles) en 2-propanol (q.s.) y luego la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60°C. El monitoreo con LCMS indicó un lento progreso y fue necesario llevar la reacción a 80°C durante 27 horas para completar. A continuación, el solvente se evaporó, lo cual proporcionó el intermediario 18 (que se usó así en la etapa de reacción siguiente). En otra etapa se aisló el intermediario 18 con un rendimiento del 30% usando HPLC de fase inversa (solución reguladora NH_4OAc), p.f.. 116.7-118.2 °C.

d) Preparación del intermediario 19

L-prolina, 1-[[4-cloro-2-[[5-ciano-2-[[3-[3-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]propoxi]-4-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-fluorofenil]metil]-, 1,1-dimetiletil éster

Una solución de ácido 3-clorobencencarboperoxoico (0.000173 moles) en 1,2-dicloro- etano (q.s.) se secó con $MgSO_4$ anhidro y se filtró, para proporcionar el Residuo I. El Residuo I se agregó a una solución del intermediario 18 (0.000157 moles) en 1,2-dicloro-etano (q.s.) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó Residuo I y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. Se agregó el intermediario 15 (0.000173 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 65°C. Después de enfriar a temperatura ambiente se agregó una solución de $NaHCO_3$ y la capa orgánica se separó y se secó. Finalmente, el solvente se evaporó, lo cual proporcionó el intermediario 19, que se usó así en la etapa de reacción siguiente (S).

e) Preparación del intermediario 20

L-prolina, sal de ácido1-[[2-[[2-[[3-(3-aminopropoxi)-4-metoxifenil]amino]-5-ciano-4-pirimidinil]amino]-4-cloro-5-fluorfenil]metil]-trifluoracético

Una solución del intermediario 19 (0.000157 moles) en TFA/DCM (50/50) (5 ml) se dejó reaccionar durante 5 horas y luego el solvente se evaporó a 30°C, lo cual proporcionó el intermediario 20 (S), que se aisló como sal de ácido trifluoroacético (que se usó así en la etapa de reacción siguiente).

EJEMPLO A7

a) Preparación del intermediario 21

1-hexanol, 6-(4-cloro-2-nitrofenoxi)-, acetato (éster)

Una solución de 4-cloro-2-nitrofenol (0.10 moles) en N,N-dimetilacetamida (200 ml) se trató durante 15 minutos con carbonato de potasio (17 g) a 90°C, luego se agregó acetato de 6-bromo-1-hexanol, (0.12 moles) a 60°C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla se vertió en agua helada (500 ml) y se extrajo con tolueno (2 x 250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, ($MgSO_4$), se separaron por filtración y el solvente se evaporó, obteniéndose 42.3 g (> 100 %) del intermediario 21.

b) Preparación del intermediario 22

1-hexanol, 6-(2-amino-4-clorofenoxi)-, acetato (éster)

Una mezcla del intermediario 21 (max. 0.11 moles) en THF (400 ml) se hidrogenó con Pt/C (5.0 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno (3 ml). Después de absorción de H_2 (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en DIPE (300 ml) y se trató con 2-propanol/(6N HCl). Después de agitar durante 1 hora, los sólidos blancos resultantes se recogieron, y se secaron, lo cual proporcionó 30.0 g del intermediario 22.

c) Preparación del intermediario 23

1-hexanol, 6-[4-cloro-2-[(6-cloro-4-pirimidinil)amino]fenoxi]-, acetato (éster)

Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (0.01 moles), intermediario 22 (0.012 moles) y DIPEA (0.025 moles) en EtOH (50 ml) se calentó durante 3 días en un baño de aceite a 80°C, y luego el solvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía. Las fracciones deseadas del producto se recogieron y el solvente se evaporó lo cual proporcionó el intermediario 23.

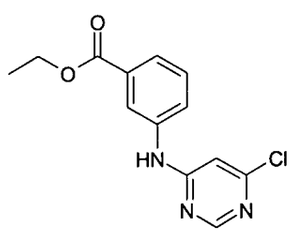
d) Preparación del intermediario 24

Fenol, 5-[[6-[[5-cloro-2-[(6-hidroxihexil)oxi]fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-2-metoxi-

Una solución del intermediario 23 (0.0015 moles), 5-amino-2-metoxi-fenol (0.0015 moles) y HCl (cant. cat.) en butanol (50 ml) se agitó durante 48 horas a temperatura de reflujo y después de completarse, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se filtró bajo gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 92/8), luego se recogieron las fracciones del producto y el solvente se evaporó hasta sequedad, lo cual proporcionó 0.300 g del intermediario 24.

EJEMPLO A8

a) Preparación del intermediario 25



Se agregó 3-aminobenzoato de etilo (0.080 moles) a 2,4-dicloropirimidina (0.066 moles) en isopropanol (80 ml), DIPEA (0.133 moles). La mezcla de reacción se agitó y calentó en microondas durante 3 horas a 160°C. La mezcla de reacción enfriada se vertió en un frasco a temperatura

ambiente, se agregó isopropanol (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. El sólido cristalizado se filtró y secó a 50°C al vacío, lo cual proporcionó 11.3 g del intermediario 25, punto de fusión 152°C.

b) Preparación del intermediario 26

Acido benzoico, 3,3'-(4,6-pyrimidindiildiimino) bis-, etil éster, sal de ácido clorhídrico

A una solución del intermediario 25 (0.0072 moles) en isopropanol (50 ml), se agregó ácido 3-aminobenzoico (0.0086 moles). Se agregó ácido clorhídrico en isopropanol (6N, 1.5 ml). La mezcla de reacción se agitó y calentó en microondas durante 2.5 horas a 130°C. La mezcla de reacción se concentró, cristalizó a partir de acetonitrilo/isopropanol. El precipitado se separó por filtración y se secó a 50°C al vacío, lo cual proporcionó 1.9 g del intermediario 26, aislado como sal de ácido clorhídrico, punto de fusión 248-250°C.

c) Preparación del intermediario 27

Acido benzoico, 3-[[6-[[3-[[[6-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]hexil]amino]carbonil]fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-, etil éster

A una solución del intermediario 26 (1.32 mmoles) en DCM (50 ml), se agregó N-Boc-1,6-hexandiamina (1.88 mmoles). Se agregaron 1-hidroxibenzotriazol (1.88 moles), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1.88 mmoles), y trietilamina (0.805 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Se formó un precipitado en la mezcla de reacción. El sólido se filtró y secó a 40°C al vacío, lo cual proporcionó 430 mg del intermediario 27, punto de fusión 163°C.

d) Preparación del intermediario 28

Acido benzoico, 3-[[6-[[3-[[(6-aminohexil)amino]carbonil]fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-, etil éster, sal de ácido trifluoracético

A una solución del intermediario 27 (0.69 mmoles) en DCM (10 ml), se agregó una solución de 20% de TFA en DCM. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se evaporó. Se agregó tolueno, se evaporó el solvente, se agregó etanol, y se evaporó el solvente. El producto se usó sin purificación adicional, lo cual proporcionó el intermediario 28, que se aisló como una sal de ácido trifluoracético.

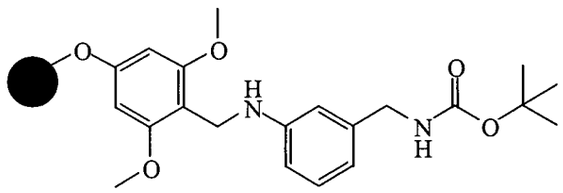
e) Preparación del intermediario 29

Acido benzoico, 3-[[6-[[3-[[(6-aminohexil)amino] carbonil]fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]- cargado con litio

A una solución del intermediario 28 (0.69 mmoles) en EtOH (20 ml), se le agregaron 1 ml de agua y LiOH (4.5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 6.5 horas a 40°C. El solvente se evaporó. El producto se usó sin purificación adicional, lo cual proporcionó el intermediario 29, aislado como cargado con litio.

EJEMPLO A9

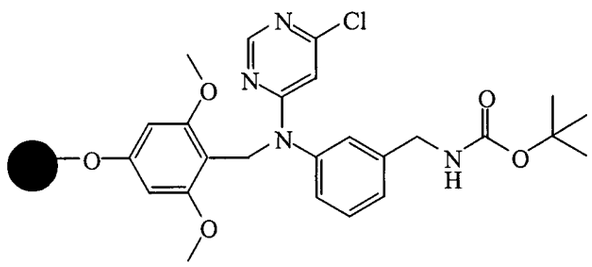
a) Preparación del intermediario 30



Una mezcla de Novabiochem 01-64-0261 resina comercial (2 g, carga: 0.94 mmoles/g, 0.0018 mmoles) se lavó con DCM (50 ml), luego se agregó una solución de 3-ter-butoxicarbonilaminometilanilina (0.009 moles) en DCM/CH_3COOH al 1% (25 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.009 moles) seguido de adición de DCM/CH_3COOH 1% (25 ml) y la mezcla

de reacción se agitó suavemente durante 48 horas a temperatura ambiente. Después de filtración, la resina se lavó 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, lo cual proporcionó el intermediario 30 que se usó en la siguiente etapa de reacción.

b) Preparación del intermediario 31

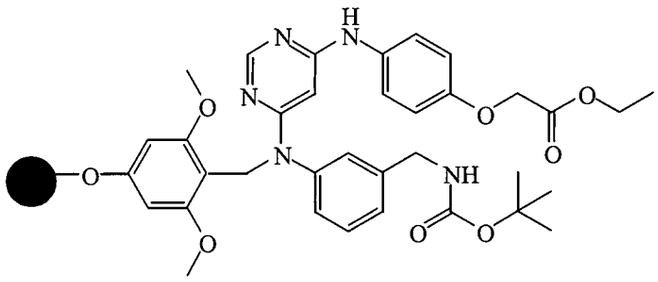


El intermediario 30 se lavó con 1-butanol. Al intermediario 30 se le agregaron 4,6-dicloropirimidina (0.018 moles) y DIPEA (0.018 moles) en 1-butanol (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 40 horas a 90°C bajo N_2, luego la resina se separó por filtración y se lavó 3x con MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM.

Este procedimiento se repitió: al intermediario 30 se le agregaron 4,6-dicloropirimidina [1193-21-1] (0.018 moles) y DIPEA (0.018 moles) en 1-butanol (50 ml). La mezcla de reacción se agitó suavemente durante 24 horas a 90°C, bajo N_2, luego se separó la resina por filtración y se lavó 3x con MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM,

3x MeOH, 3x DCM, lo cual proporcionó el intermediario 31, el cual se usó en la etapa de reacción siguiente.

c) Preparación del intermediario 32



El intermediario 31 se lavó con tolueno, al intermediario 31 se le agregó una mezcla de (4-aminofenoxi) acetato de etilo (0.018 moles), Tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) (0.00036 moles), (+/-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0.0018 moles) y carbonato de cesio (0.027 moles) en tolueno (50 ml). La reacción se llevó a cabo bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 110°C, bajo N_2, luego la resina se separó por filtración en caliente y se lavó 3 veces con DMF caliente (a 70°C), 3 veces con agua caliente (a 50°C), 3 veces con DMF y 3 veces con agua, 3 veces con DMF y 3 veces con agua, 3 veces con DMF y 3 veces con DCM. Finalmente, se lavó 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM. El residuo se secó al vacío a 30°C, lo cual proporcionó el intermediario 32.

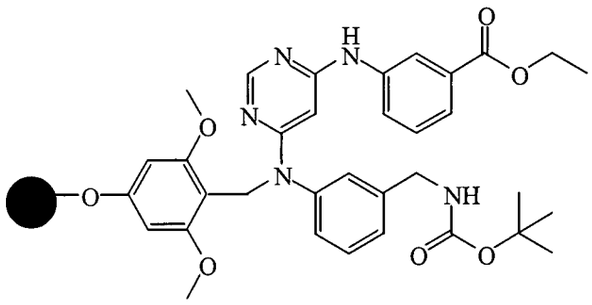
d) Preparación del intermediario 33

Acido acético, [4-[[6-[[3-(aminometil)fenill]amino]-4-pirimidinil]amino]fenoxi]-

El intermediario 32 se lavó con THF. Al intermediario 32 (300 mg) se le agregó hidróxido de litio (0.0049 moles) en THF (8 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 50°C, luego la resina se separó por filtración y se lavó 3 veces con agua, 3 veces con MeOH, 3 veces con agua y 3 veces con DMF, 3 veces con agua y 3 veces con DMF, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM. El residuo se disoció con TFA/TIS/DCM (25/2/73) durante 4 horas, luego la resina se separó por filtración y se agitó durante 1 hora con TFA/TIS/DCM (25/2/73). La resina se separó por filtración y se lavó 3 veces con DCM. Finalmente, los solventes combinados se soplaron en seco bajo nitrógeno a 50°C, se agregó DCM (5 ml) 3 veces en seco bajo nitrógeno a 50°C, lo cual proporcionó el intermediario 33, aislado como sal de TFA.

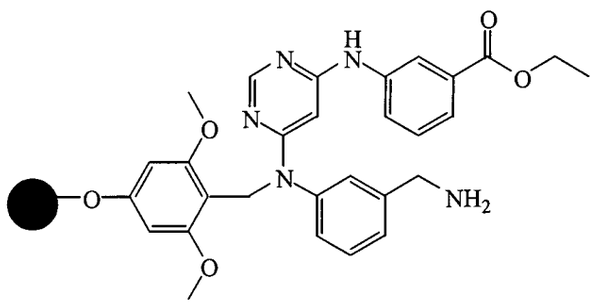
EJEMPLO A10

a) Preparación del intermediario 34



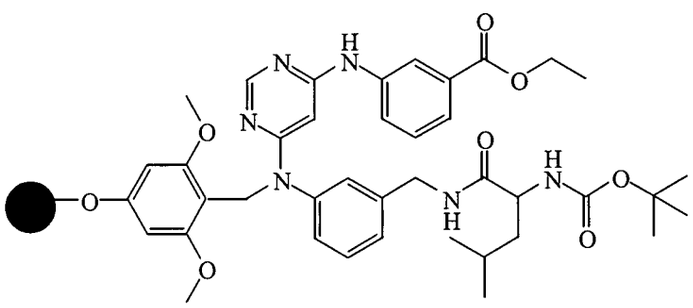
El intermediario 31 se lavó con tolueno. Al intermediario 31 se le agregó una mezcla de 3-aminobenzoato de etilo (0.018 moles), Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.00036 moles), (+/-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno(0.0018 moles) y carbonato de cesio (0.027 moles) en tolueno (50 ml). La reacción se llevó bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 110 °C bajo N_2, luego la resina se separó por filtración en caliente y se lavó 3 veces con DMF caliente (a 70°C), 3 veces con agua caliente (a 50°C), 3 veces con DMF y 3 veces con agua, 3 veces con DMF y 3 veces con agua, 3 veces con DMF y 3 veces con DCM. Finalmente, se lavó 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM. El residuo se secó al vacío a 30°C, lo cual proporcionó el intermediario 34.

b) Preparación del intermediario 35



El intermediario 34 (400 mg) se lavó con DCM. Al intermediario 34 se le agregaron 10 ml de una solución de trifluormetansulfonato de trimetilsililo/ 2,6-lutidina (1M/1.5M) in DCM. La resina se agitó suavemente durante 3 horas a temperatura ambiente. La resina se filtró, se lavó con 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, lo cual proporcionó el intermediario 35, que se usó en la etapa de reacción siguiente.

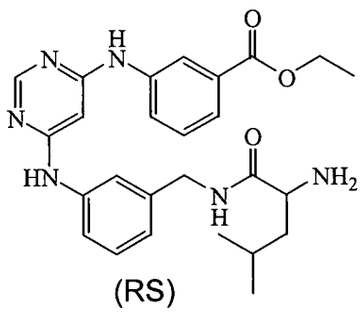
c) Preparación del intermediario 36



El intermediario 35 se lavó con DMF. Al intermediario 35 se le agregó una mezcla de N-(ter-Butoxicarbonil)-L-leucina (0.00108 moles), Fluoro-N,N,N',N'- hexafluorfosfato de tetrametilformamidinio (0.00108 moles) y

DIPEA (0.0018 moles) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó 48 horas a temperatura ambiente, luego la resina se separó por filtración y se lavó con 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, 3x MeOH, 3x DCM, lo cual proporcionó el (RS) intermediario 36, que se usó en la etapa de reacción siguiente.

d) Preparación del intermediario 37



(RS)

El intermediario 36 se lavó con THF. Al intermediario 36 se le agregó hidróxido de litio (0.0049 moles) en THF (8 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 50°C, luego la resina se separó por filtración y se lavó 3 veces con agua, 3 veces con MeOH, 3 veces con agua y 3 veces con DMF, 3 veces con agua y 3 veces con DMF, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM. La resina se disoció con TFA/TIS/DCM (25/2/73) durante 4 horas, luego la resina se separó por filtración y se agitó durante 1 hora con TFA/TIS/DCM (25/2/73). La resina se separó por filtración y se lavó 3 veces con DCM. Finalmente, los solventes combinados se soplaron en seco bajo nitrógeno a 50°C, se agregó DCM 3 veces (5 ml) se

sopló en seco bajo nitrógeno 50°C, lo cual proporcionó el intermediario 37 (RS), que se aisló como sal de TFA.

EJEMPLO A11

a) Preparación de los intermediarios 38 y 39

Fenol, 5-[(6-cloro-4-pirimidinil)amino]-2-metoxi-

Base libre: intermediario 38

.HCl: intermediario 39

Una solución de 4,6-dicloropirimidina (0.1 moles), 5-amino-2-metoxifenol (0.1 moles) y DIPEA (0.2 moles) en 2-propanol (200 ml) se calentó en un horno de microondas (dividido en 5 porciones) durante 30 minutos a 130°C. Luego el solvente se evaporó y el residuo obtenido se agitó en acetonitrilo. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con acetonitrilo/DIPE y se secó (vac.) a 60°C, para obtener 15.01 g (60%) del intermediario 38. Si se desea, el compuesto puede convertirse a la sal de HCl mediante agitación en 6N HCl/2-propanol y recolección y secado del precipitado obtenido, lo cual proporciona el intermediario 39.

b) Preparación del intermediario 40

Bencenmetanol, 3-[[6-[(3-hidroxi-4-metoxifenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-

Una mezcla del intermediario 39 (0.05 moles, sal de HCl) y 3-amino bencenmetanol (0.05 moles) en n-butanol (80 ml) se dividió igualmente en 2 recipientes de reacción de microondas y cada mezcla de reacción se calentó durante 30 minutos a 130°C. Luego se agregó 3-aminobencenmetanol (0.0025 moles) extra, a cada recipiente y las mezclas de reacción resultantes se calentaron durante 20 minutos más a 130°C. Se agregaron 2-propanol y HCl/2-propanol 6 N a las mezclas combinadas, después de lo cual se agitaron durante la noche. El precipitado formado se recogió y purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (solución reguladora NH_4OAc). Después de evaporación del componente orgánico del eluyente se obtuvo un precipitado blanco, se separó por filtración y se secó en el horno, lo cual proporcionó 9.2444 g (55 %) del intermediario 40, punto de fusión 232.0-232.1 °C.

c) Preparación del intermediario 41

Acido carbámico, [2-[5-[[6-[[3-(hidroximetil)fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-2-metoxifenoxi]etil]-, 1,1-dimetil éster

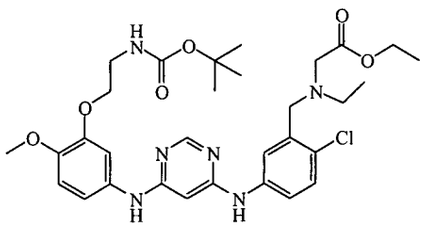
Una suspensión del intermediario 40 (0.0075 moles) y carbonato de cesio (0.0375 moles) en DMF (50 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se agregó ácido (2-bromoetil)- carbámico, 1,1-dimetiletil éster (0.0090 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se agregó ácido (2-bromoetil)-carbámico 1,1-dimetiletil éster extra (0.14 g) y la mezcla resultante se agitó a 50°C. Después de 9 horas, el solvente se evaporó y se agregaron agua y DCM. La mezcla se extrajo 2 veces con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron (K_2CO_3 anhidro). El producto se purificó sobre una almohadilla de gel de sílice (eluyente: DCM/EtOAc 60/40 a 0/100). Las fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo obtenido se trituró con DIPE y después de filtración el producto deseado se secó (vac.) a 60°C, lo cual proporcionó 2.92 g (81 %) del intermediario 41.

d) Preparación del intermediario 42

Glicina, N-[[3-[[6-[[3-[2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etoxi]-4-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]fenil]metil]-N-metil-, metil éster

Una suspensión del intermediario 41 (0.0020 moles) y yoduro de sodio (0.0020 moles) en acetonitrilo seco (50ml) se agitó a temperatura ambiente, y luego se agregaron por goteo cloruro de metansulfonilo (0.0024 moles) y DIPEA (0.060 moles). Después de 15 minutos se agregó clorhidrato de éster metílico de sarcosina (0.0030 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 65°C y después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó PS-N=C=O (Aldrich, cat. 473685) (0.0030 moles) conjuntamente con DCM (q.s.) y acetonitrilo (q.s.). La mezcla se agitó durante 24 horas ay luego la resina se separó por filtración y se lavó con DCM, con MeOH, con DCM, con MeOH y con DCM nuevamente. El solvente se evaporó y el residuo obtenido se usó en la etapa de reacción siguiente, lo cual proporcionó el intermediario 42.

Intermediario que se preparó de acuerdo con el Ejemplo A11d



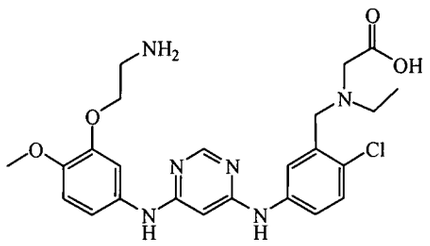
intermediario 94

e) Preparación del intermediario 43

Glicina, N-[[3-[[6-[[3-[2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino] etoxi]-4-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]fenil]metil]-N-metil-

Se agregó monohidrato de hidróxido de litio (0.010 moles) a una solución del intermediario 42 (0,002 moles) en EtOH/agua (8/2) (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 65°C. Se agregó monohidrato de hidróxido de litio extra (0.010 moles) y la mezcla se agitó durante 4 horas a 65°C y el solvente se evaporó hasta sequedad, para proporcionar el intermediario 43, que se usó de este modo en la etapa de reacción siguiente.

Intermediario que se preparó de acuerdo con el Ejemplo A11e



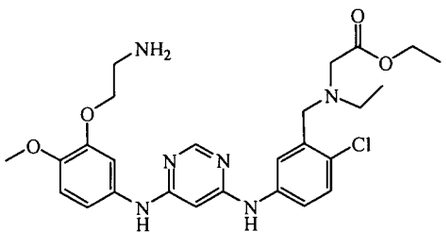
intermediario 95

f) Preparación del intermediario 44

Glicina, N-[[3-[[6-[[3-(2-aminoetoxi)-4-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]fenil]metil]-N-metil- sal de ácido trifluoracético

Una solución del intermediario 43 (0.002 moles) en TFA/DCM/TIS (49/49/2) (50 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego el solvente se evaporó, lo cual dio el intermediario 44, aislado como sal de ácido trifluoracético, usado así en la etapa siguiente.

Intermediario que se preparó de acuerdo con el Ejemplo A11f



. 2 $C_2HF_3O_2$; intermediario 96

EJEMPLO A12

a) Preparación del intermediario 45

L-leucina, N-[(4-cloro-2-nitrofenil)acetil]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla de ácido 4-cloro-2-nitro-bencenacético (0.0134 moles), L-leucina, 1,1-dimetiletil éster, clorhidrato (0.0161 moles), trietilamina (0.0161 moles), EDC (0.0161 moles) y 1-hidroxi-1H-benzotriazol (0.0161 moles) en DCM/THF (60ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (6.5g) cristalizó a partir de EtOAc/DIPE. El precipitado se filtró, se lavó con DIPE y se secó al aire, lo cual proporcionó 3.2g (63%) de intermediario 45.

b) Preparación del intermediario 46

L-leucina, N-[(2-amino-4-clorofenil)acetil]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla del intermediario 45 (0.0072 moles) y Pt/C 5% (0.28g) en solución de tiofeno al 10% en EtOH (1.4ml) y THF (100 ml) se hidrogenó a 50°C durante 72 horas bajo una presión de 3 bares, luego se filtró sobre celite. El filtrado se evaporó. El residuo (3.4g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 100/0 a

98/2; 15-40 µm). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó 2 g (77%) del intermediario 46 (L).

c) Preparación del intermediario 47

L-Leucina, N-[[4-cloro-2-[(6-iodo-4-pirimidinil)amino]fenil]acetil]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla del intermediario 46 (L) (0.0028 moles), 4,6-diyodo-pirimidina (0.0056 moles) y DIPEA (0.0056 moles) en NPF. (20ml) se calentó en un microondas (P=100W) a 170°C durante 45 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc/dietil éter. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 100/0 a 98/2; 15-40µm). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó el intermediario 47 (L).

d) Preparación del intermediario 48

L-Leucina, N-[[4-cloro-2-[[6-[[3-[3-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]propoxi]-4-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]fenil]acetil]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla del intermediario 47 (L) (0.0017 moles), intermediario 15 (0.0021 moles) y HCl/2-propanol 5N (6 gotas) en t-butanol (20ml) se agitó y reflujó durante 18 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con carbonato de potasio al 10%, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (1.46 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH_4OH 100/0/0 a 97/3/0.1; 15-40µm). Las fracciones puras se recogieron, y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó 0.54 g (41%) del intermediario 48 (L).

e) Preparación del intermediario 49

L-leucina, N-[[2-[[6-[[3-(3-aminopropoxi)-4-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-4-clorofenil]acetil]- sal de ácido trifluoracético

Una mezcla del intermediario 48 (L) (0.0007 moles) en TFA (2ml) y DCM (10ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se evaporó hasta sequedad, lo cual proporcionó el intermediario 49, que se aisló como ácido trifluoracético. Este producto se usó directamente en la etapa de reacción siguiente.

EJEMPLO A13

a) Preparación del intermediario 50

Acido carbámico, (5-cloro-2-hidroxifenil)-, 1,1-dimetiletil éster

Una solución de dicarbonato de éster di-ter-butílico (0.0696 moles) en THF (50ml) se agregó a 0°C, a una solución de 2-amino-4-clorofenol (0.0697 moles) en THF (100ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se dejó a temperatura ambiente durante 48 horas y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó 13.6g (80%) del intermediario 50.

b) Preparación del intermediario 51

Acido carbámico, [2-(2-bromoetoxi)-5-clorofenil]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla del intermediario 50 (0.0615 moles), 1,2-dibromoetano (0.0313 moles) y carbonato de cesio (0.0615 moles) en DMF (150ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, luego se vertió en agua y se extrajo tres veces con éter dietílico y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó al vacío, lo cual

proporcionó el intermediario 51. Este producto se usó directamente en la etapa de reacción siguiente.

c) Preparación del intermediario 52

Acido carbámico, [5-cloro-2-[2-[(3-hidroxipropil)amino]etoxi]fenil]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla del intermediario 51 (0.0615 moles) y 3-amino-1-propanol (0.612 moles) in EtOH (300ml) se agitó y reflujó durante 48 horas, luego se condensó al vacío, se vertió en agua y se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH_4OH 95/5/0.5). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó 6.4g (30%) del intermediario 52.

d) Preparación del intermediario 53

Acido carbámico, [2-[4-cloro-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]fenoxi]etil](3-hidroxipropil)-, fenilmetil éster

Una solución de cloroformiato de etilo (0.022 moles) en DCM (10ml) se agregó a 0°C a una mezcla del intermediario 52 (0.0183 moles) y trietilamina (0.0226 moles) en DCM (200 ml). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante la noche y se vertió en agua. Se agregó $NaHCO_3$ (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 100/0 a 98/2). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó 8.2g (94%) del intermediario 53.

e) Preparación del intermediario 54

Acido acético, trifluoro-,3-[[2-(2-amino-4-clorofenoxi)etil][(fenilmetoxi)carbonil]amino]propil éster

Se agregó TFA (15ml) a 0°C a una mezcla agitada del intermediario 53 (0.0173 moles) en DCM (100ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se evaporó al vacío, lo cual proporcionó 8.2 g (99%) del intermediario 54. Este producto se usó directamente en la etapa de reacción siguiente.

f) Preparación del intermediario 55

Acido carbámico [2-[4-cloro-2-[[6-[(3-hidroxi-4-metoxifenil)amino]-4-pirimidinil]amino]fenoxi]etil](3-hidroxipropil)-, fenilmetil éster

Una mezcla del intermediario 38 (0.019 moles), el intermediario 54 (0.017 moles) y HCl/2-propanol (20 gotas, 5M) en 2-metil-2-pentanol (25ml)

se agitó y reflujó durante 20 horas, y luego se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM. Se agregó TFA. La mezcla se agitó durante la noche. Se agregó TFA. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, luego se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en EtOH. Se agregó hidróxido de potasio (30 ml, solución 2M). La mezcla se agitó y reflujó, luego se evaporó al vacío. Se agregó HCl 3N para neutralizar la mezcla, y luego se agregó agua (200 ml). La mezcla se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH_4OH 100/0/0 a 97/3/0.1; 15-40 µm). Las fracciones puras se recogieron, y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó 8.3 g (73%) del intermediario 55.

g) Preparación del intermediario 56

Fenol, 5-[[6-[[5-cloro-2-[2-[(3-hidroxipropil)amino]etoxi]fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-2-metoxi-

Una mezcla del intermediario 55 (0.013 moles), hidróxido de potasio 40% (0.3ml) y EtOH (2ml) se agitó y reflujó durante 1 hora. Se agregó una solución de NH_4Cl. El solvente se extrajo al vacío. La mezcla se dividió entre DCM y NaCl saturado. El material insoluble se extrajo por filtración, se disolvió en una mezcla de CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH (80/20/3), se filtró sobre una torta de sílice y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en CH_2Cl_2 (200

ml) y se agregó DIEA (20 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, luego se agregó agua (200 ml). El extracto orgánico se secó ($MgSO_4$) y luego se concentró al vacío para proporcionar 3.9 g del intermediario 56, punto de fusión 170°C.

EJEMPLO A14

Preparación del intermediario 57

Acido benzoico, 3-[(6-cloro-4-pirimidinil)amino]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (0.0168 moles), ácido 3-aminobenzoico, 1,1-dimetiletil éster (0.034 moles) y DIPEA (0.034 moles) en 2-propanol (60 ml) se hizo reaccionar durante la noche a 90°C y luego el solvente se evaporó. El residuo se trató con HCl 1N y se lavó 3 veces y luego el solvente orgánico se evaporó. El producto obtenido se disolvió en DCM y se lavó 3 veces con 1N HCl. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó, 5.61 g del intermediario 57.

EJEMPLO A15

a) Preparación del intermediario 58

Acido carbámico, [2-[[(4-metoxi-3-nitrofenil)metil]amino]etil]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla de 4-metoxi-3-nitro- benzaldehído (0.00625 moles) y ácido (2-aminoetil)- carbámico, 1,1-dimetiletil éster (0.00625 moles) en MeOH (30 ml) se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente, y luego se agregó tetrahidroborato de sodio (0.0069 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se agregó agua y la mezcla resultante se extrajo 3 veces con tolueno. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó el intermediario 58.

b) Preparación del intermediario 59

Acido carbámico, [2-[[(3-amino-4-metoxifenil)metil]amino]etill]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla del intermediario 58 (0.001 moles) en MeOH (q.s.) se hidrogenó con Pd/C (0.1 g) como catalizador (0.1 ml). Después de absorción de H_2 (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. Después de extracción con DCM, la capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y el solvente se evaporó (vac.), lo cual proporcionó 1.579 g del intermediario 59.

c) Preparación del intermediario 60

Acido benzoico, 3-[[6-[[5-[[[2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]amino]metil]-2-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla del intermediario 59 (0.00305 moles), intermediario 57 (0,00254 moles), 2-metil-2-propanol, sal de sodio (0.00305 moles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.00013 moles) y BINAP (0.00026 moles) en tolueno (40 ml) se dejó reaccionar durante la noche a 90°C, luego el solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa. La fracción del producto deseado se recogió y se extrajo, lo cual proporcionó 0.122 g del intermediario 60.

d) Preparación del intermediario 61

Acido benzoico, 3-[[6-[[5-[[[2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil][(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino]metil]-2-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-, 1,1-dimetiletil éster

Una mezcla del intermediario 60 (0.00021 moles) y 1-[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]oxi]-2,5-pirrolidindiona (0.00024 moles) en DCM (10 ml) se dejó reaccionar durante 3 horas a temperatura ambiente y luego la mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y el solvente se evaporó, lo cual

proporcionó 0.169 g del intermediario 61, que se usó para la etapa de reacción siguiente.

e) Preparación del intermediario 62

Acido benzoico, 3-[[6-[[5-[[(2-aminoetil)[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino]metil]-2-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-

Una mezcla del intermediario 61 (0.00021 moles) en TFA (50% en DCM) (5 ml) se dejó reaccionar durante 5 horas a temperatura ambiente y luego el solvente se evaporó, lo cual proporcionó el intermediario 62.

EJEMPLO A16

a) Preparación del intermediario 63

Fenilalanina, N-[[3-[[6-[[3-[2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etoxi]-4-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]fenil]metil]-, metil éster

Se agregó cloruro de metansulfonilo (0.0006 moles) a una suspensión del intermediario 41 (0.0005 moles) y yoduro de sodio (0.0005 moles) en acetonitrilo (15 ml). Luego se agregó DIPEA (0.0015 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se agregó clorhidrato de éster metílico de fenilalanina (q.s.) y la

mezcla resultante se agitó durante 19 horas a 65°C. El monitoreo con LCMS mostró un lento progreso y fue necesario calentar la reacción hasta 80°C durante 9 horas más, para completar. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó DCM en la misma cantidad, luego se agregó PS-benzaldehído (Argonaut Technologies, cat. 800361) (0.003 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente. La resina se separó por filtración y luego se lavó con DCM, con heptano, con DCM, con heptano nuevamente y finalmente con DCM nuevamente, lo cual proporcionó el intermediario 63 (que se usó en la etapa de reacción siguiente).

b) Preparación del intermediario 64

Fenilalanina, N-[[3-[[6-[[3-(2-aminoetoxi)-4-metoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]fenil]metil]-

Una solución del intermediario 63 (0.0005 moles) en HCl 6 N (10 ml) y dioxano (10 ml) se agitó durante 48 horas a 65°C. Debido a que el monitoreo con LCMS mostró un progreso lento, el solvente se concentró, se agregó HCl (37 %) y la mezcla resultante se agitó nuevamente durante la noche a 65ºC para efectuar su completamiento. Finalmente, el solvente se evaporó, lo cual proporcionó el intermediario 64 (RS) que se usó en la etapa de reacción siguiente.

EJEMPLO A17

Preparación del intermediario 65

Fenol, 5-amino-2-(2-metoxietoxi)-

Una mezcla de 2-(2-metoxietoxi)-5-nitrofenol (0.0356 moles) y níquel Raney (7.6g) en MeOH (150ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo una presión de 3 bares, y luego se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad, obteniéndose 6.5g (100%) del intermediario 65.

EJEMPLO A18

a) Preparación del intermediario 66

1-pentanol, 5-[[(4-cloro-5-fluor-2-nitrofenil)metil]amino]-

Una mezcla de 4-cloro-5-fluor-2-nitrobenzaldehído (0.0295 moles) y 5-amino-1-pentanol (0.0295 moles) en MeOH (100ml) se agitó a temperatura ambiente durante18 horas. Se agregaron $NaBH_3CN$ (3ml) y ácido acético (100ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se apagó con agua, se vertió en $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y el solvente se evaporó hasta sequedad, obteniéndose 7.5 g (87%) del intermediario 66. Este producto se usó en la etapa de reacción siguiente.

b) Preparación del intermediario 67

1-pentanol, 5-[[(4-cloro-5-fluor-2-nitrofenil)metil]metilamino]-

Una mezcla del intermediario 66 (0.0179 moles), formaldehído 37% acuoso (0.0447 moles) y ácido fórmico (0.0447 moles) se agitó a 50°C durante 3 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó en agua. El pH se ajustó a 7 con $NaHCO_3$ saturado. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad, lo cual proporcionó 4.1g (75%) del intermediario 67.

c) Preparación del intermediario 68

1-pentanol, 5-[[(2-amino-4-cloro-5-fluorofenil)metil]metilamino]-

Una mezcla del intermediario 67 (0.0135 moles), hierro (0.0673 moles) y cloruro de amonio (0.135 moles) en THF/MeOH/agua (400ml) se agitó y reflujó durante 18 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó en DCM y se lavó con carbonato de potasio al 10%. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (3.5g) se purificó por cromatografía en columna DCM/MeOH/NH_4OH 95/5/0.1; 70-200µm). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó 1.2g (32%) del intermediario 68.

d) Preparación del intermediario 69

1-Pentanol, 5-[[[4-cloro-2-[(6-cloro-4-pirimidinil)amino]-5-fluorofenil]metil]metilamino]-

Una mezcla del intermediario 68 (0.0043 moles), 4,6-dicloropirimidina (0.0087 moles) y DIPEA (0.0096 moles) en NMP (25ml) se agitó a 170°C durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo tres veces con éter dietílico. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH_4OH 98/2/1; 15-40 µm). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó 1.3 g (77%) del intermediario 69.

e) Preparación del intermediario 70

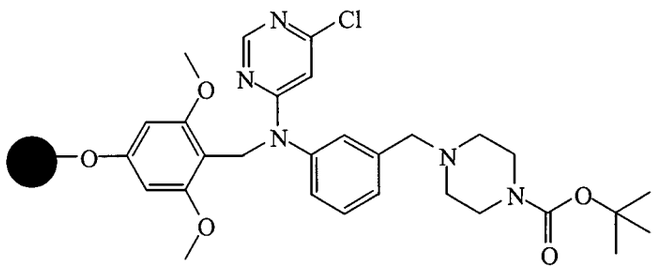
Fenol, 5-[[6-[[5-cloro-4-fluor-2-[[(5-hidroxipentil)metilamino]metil]fenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-2-(2-metoxietoxi)-

Una mezcla del intermediario 69 (0.0033 moles), intermediario 65 (0.0039 moles) y HCl/2-propanol 5N (3 gotas) en t-butanol (25ml) se reflujó durante 16 horas, y luego se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 2-metil-2-pentanol (15ml). La mezcla se agitó y reflujó durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en $NaHCO_3$ saturado y se

extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y el solvente se evaporó hasta sequedad. El aceite crudo (1.7g) cristalizó desde DCM/MeOH (95/5). El precipitado se separó por filtración y se secó, lo cual proporcionó, 0.46g (25%) del intermediario 70.

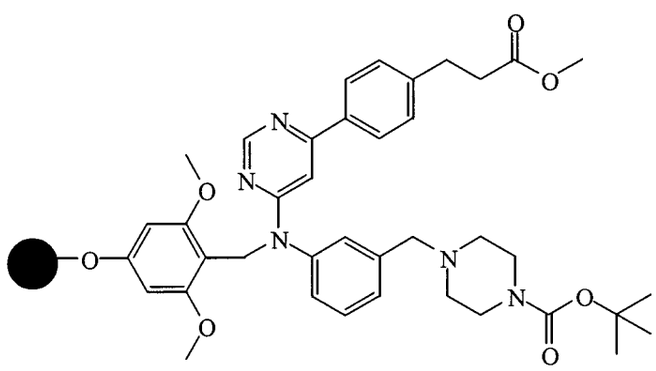
EJEMPLO A19

a) Preparación del intermediario 71



Se preparó el intermediario 71 exactamente de la misma manera que el intermediario 31, únicamente que se usó 3-(1-Boc-piperazin-4-il-metil)-anilina [361345-40-6] en la síntesis.

b) Preparación del intermediario 72



El intermediario 71 se lavó con dioxano. Al intermediario 71 (400 mg) se le agregó una mezcla de ácido [4-(2-metoxicarboniletil)fenil]borónico (0.0018 moles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.000036 moles), cloruro de 1,3-Bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazolio (0.000036 moles) y carbonato de cesio (0.0036 moles) en dioxano (10 ml). La reacción se llevó bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 90°C, bajo N_2, luego la resina se separó por filtración en caliente y se lavó 3 veces con DMF caliente (a 70°C), 3 veces con agua caliente (a 50°C), 3 veces con DMF y 3 veces con agua, 3 veces con DMF y 3 veces con DCM. Finalmente, se lavó 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, lo cual proporcionó el intermediario 72, que se usó en la etapa de reacción siguiente.

c) Preparación del intermediario 73

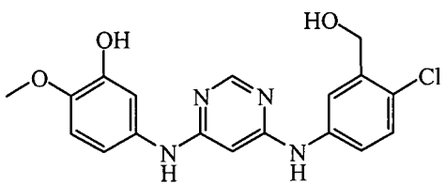
Acido bencenpropanoico, 4-[6-[[3-(1-piperazinilmetil)fenil]amino]-4-pirimidinil]-

El intermediario 72 se lavó con THF. Al intermediario 72 se le agregó hidróxido de litio (0.0049 moles) en THF (8 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 50°C, luego la resina se separó por filtración y se lavó 3 veces con agua, 3 veces con MeOH, 3 veces con agua y 3 veces con DMF, 3 veces con agua y 3 veces con DMF, 3 veces

con MeOH y 3 veces con DCM, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM, 3 veces con MeOH y 3 veces con DCM. La resina se disoció con TFA/TIS/DCM (25/2/73) durante 4 horas, luego la resina se separó por filtración y se agitó durante 1 hora con TFA/TIS/DCM (25/2/73).La resina se separó por filtración y se lavó 3 veces con DCM. Finalmente, los solventes combinados se soplaron en seco bajo nitrógeno a 50°C, se agregó DCM (5 ml) 3 veces y se sopló en seco bajo nitrógeno a 50°C, lo cual proporcionó el intermediario 73, el cual se aisló como la sal de TFA.

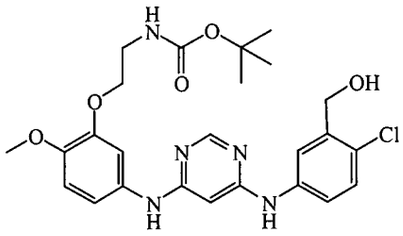
EJEMPLO A20

a) Preparación del intermediario 74



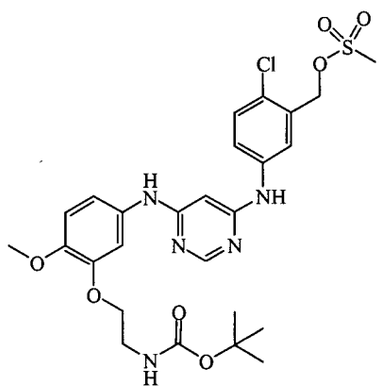
El intermediario 39 (0.027 moles) y 5-amino-2-cloro-bencenmetanol (0.032 moles) se disolvieron en DMF (60 ml). La solución de reacción se agitó y calentó a 140°C durante 5 horas, lo cual proporcionó el intermediario 74, (la mezcla se usó en la etapa de reacción siguiente, sin elaboración/purificación adicional).

b) Preparación del intermediario 75



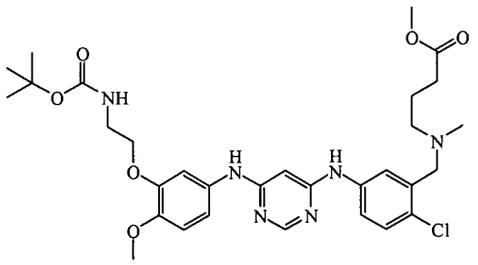
Al intermediario 74 (mezcla de reacción cruda que contenía 0.027 moles máx. de intermediario) se le agregó DMF (200 ml) y carbonato de cesio (0.162 moles). La suspensión resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Luego se le agregó ácido (2-bromoetil)-carbámico, 1,1-dimetiletil éster (0.054 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se fritó a través de un embudo de fritado. El solvente del filtrado se evaporó en el Rotavap. El residuo (aceite oscuro) se purificó por cromatografía en columna. Las fracciones de producto se recogieron y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó 6.73 g (48%) del intermediario 75.

c) Preparación del intermediario 76



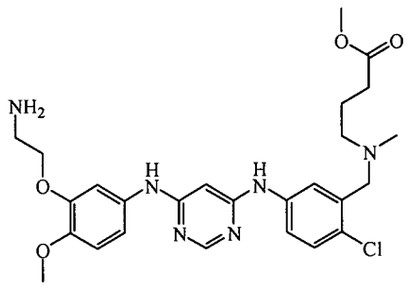
El intermediario 75 (0,001750 moles) se suspendió en una mezcla de DIPEA (0.00525 moles) y acetonitrilo (33.5 ml). Se agregó cloruro de metansulfonilo (0.002275 moles) y la solución homogénea resultante se agitó durante 30 minutos, lo cual proporcionó el intermediario 76, (la mezcla se usó en la etapa de reacción siguiente, sin elaboración/purificación adicional).).

d) Preparación del intermediario 77



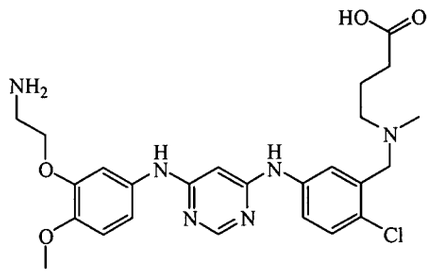
Éster metílico de ácido 4-(metilamino)-butanoico (0.000500 moles) y DIPEA (0.000750 moles) se agregaron al intermediario 76 (± 0,000250 moles) en acetonitrilo (5 ml) en un tubo. El tubo se tapó con un tapón de silicona y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 65°C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con 5 ml de DCM. Se agregó secuestrante y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se removió, lo cual proporcionó el intermediario 77.

e) Preparación del intermediario 78



El intermediario 77 (± 0,000250 moles) se recogió en una mezcla de TFA/DCM/TIS 49/49/2 v/v/v (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente y el exceso de TFA se evaporaron. El residuo se secó (vacío por bomba de aceite; 65°C), lo cual proporcionó el intermediario 78.

f) Preparación del intermediario 79

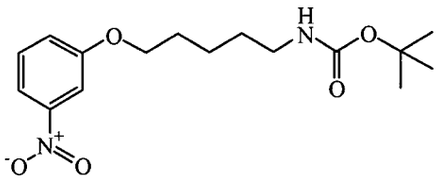


El intermediario 78 (± 0,000250 moles se recogió en una mezcla de THF/agua 8/1 (10 ml). Se agregó monohidrato de hidróxido de litio (0.00250 moles; 10 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 65°C. El solvente se evaporó. El residuo se secó (vacío por bomba de aceite). El residuo se recogió en DMF seco (10 ml), se separó por filtración, y luego se

usó de este modo en la etapa de reacción siguiente, lo cual proporcionó el intermediario 79.

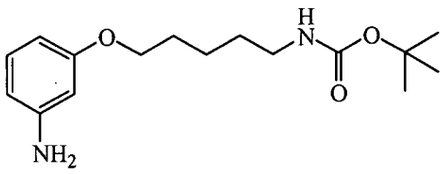
EJEMPLO A21

a) Preparación del intermediario 80



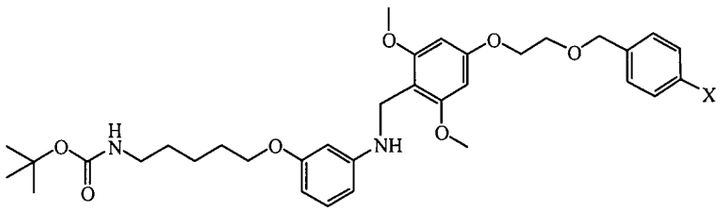
Una mezcla de ácido (5-hidroxipentil)-carbámico, 1,1-dimetiletil éster (0.06 moles), 3-nitro-fenol (0.05 moles) y trifenilfosfina (0.05 moles) en THF (300 ml) se agitó a 0°C y se agregó por goteo bis(1-metiletil) diazendicarboxilato (0.05 moles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C y luego se dejó llegar a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna corta (eluyente: DCM). Las fracciones de producto se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo obtenido (12 g) precipitó a partir de benzina de petróleo y el precipitado resultante se recogió, lo cual proporcionó 9.3 g del intermediario 80, punto de fusión 65°C.

b) Preparación del intermediario 81



Una mezcla de intermediario 80 (0.028 moles) en MeOH (250 ml) se hidrogenó a 50°C con Pd/C 10% (2 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno (1 ml). Después de absorción de H_2 (3 equiv.), el catalizador se filtró sobre dicalite y el filtrado se evaporó, lo cual proporcionó 9 g del intermediario 81.

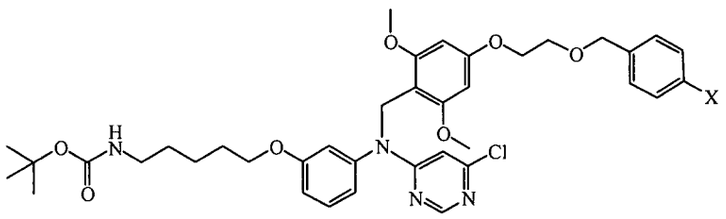
c) Preparación del intermediario 82



2-(3,5-Dimetoxi-4-formilfenoxi)etoximetilpoliestireno (Novabiochem; 01-64-0261) (0.0018 moles) se lavó con 1% de ácido acético en DCM (50 ml), y luego se agregó una solución del intermediario 81 (0.009 moles) en 1% de ácido acético en DCM (25 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó Tris(acetato-*α*-O)-hidroborato (1-), sodio (0.009 moles) seguido de adición de 1% de ácido acético en DCM (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días a

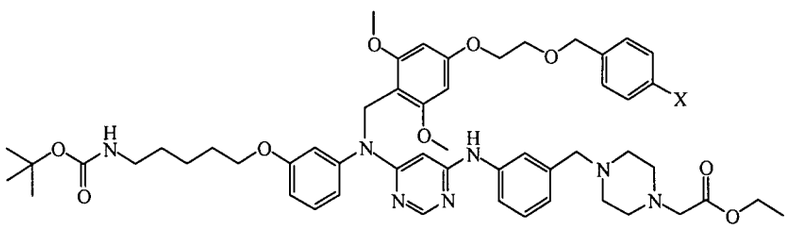
temperatura ambiente. Después de filtración, la resina se lavó 4 x [3 veces con MeOH y 3 veces con DCM], lo cual proporcionó el intermediario 82.

d) Preparación del intermediario 83



Una mezcla del intermediario 82 (max. 0.0018 moles; previamente lavado con butanol (q.s.)), 4,6-dicloro-pirimidina (0.018 moles) y DIPEA (0.018 moles) en butanol (50 ml) se agitó durante 40 horas a 90°C y bajo N_2, luego la resina se separó por filtración, lo cual proporcionó (sin disociación), el intermediario 83.

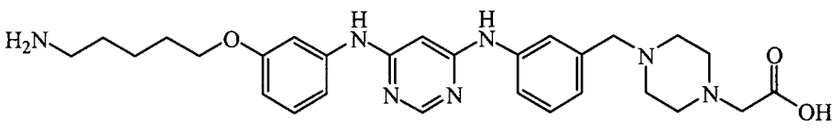
e) Preparación del intermediario 84



Una mezcla de intermediario 83 (max. 0.0018 moles; previamente lavado 2 x con tolueno), éster etílico de ácido 4-[(3-aminofenil)metil]-1-piperazinacético (0.018 moles), $Pd_2(dba)_3$ [número de caso 51364-51-3] 0.00036 moles), BINAP (0.0018 moles) y carbonato de cesio

(0.027 moles) en tolueno (p.a., seco, 50 ml) se agitó durante18 horas a 110°C y bajo N_2, luego la resina se separó por filtración en caliente y se lavó 3 veces con DMF caliente, 3 veces con DMF/agua caliente, 3 x con DMF caliente, 3 veces con agua y 3 veces con DMF, 3 x con DCM, 3 x con DMF, se lavó 2 x [3 veces con DCM y 3 veces con MeOH], y 3 x con DCM. Se disoció una muestra con TFA/TIS/DCM (25/2/73). Después de evaporación, el residuo obtenido se secó (vac.) a 30°C, lo cual proporcionó el intermediario 84.

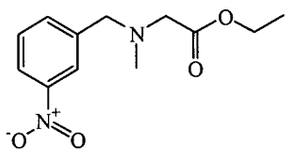
f) Preparación del intermediario 85



Una mezcla del intermediario 84 (0.4 g; max. 0.00018 moles) y monohidrato de hidróxido de litio (0.0048 moles) en THF (8 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 48 horas a 50°C, luego la resina se separó por filtración, se lavó 3 veces con agua (50°C), 3 veces con DMF, luego 3 x con DCM. La mezcla de reacción se disoció con TFA/TIS/DCM (25/2/73) durante 4 horas, luego se filtró y el filtrado se recogió. La resina se agitó nuevamente durante 1 hora con TFA/TIS/DCM 25/2/73, luego se filtró y el filtrado se recogió. Los filtrados se combinaron y el solvente se evaporó a 70°C bajo flujo de N_2 lo cual proporcionó el intermediario 85.

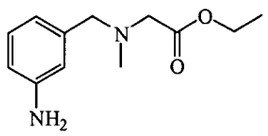
EJEMPLO A22

a) Preparación del intermediario 86



Se agregó éster etílico de N-metil-glicina, (0.326 moles) a una mezcla de 3-nitro- benzaldehído (0.326 moles) en 1,2-dicloro-etano (1000 ml). 2-propanol, sal de titanio(4+) (0.39 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó Tris(acetato-α-O) hidroborato (1-), sodio (0.82 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2. Se agregó cuidadosamente agua (500 ml.). Se agregó DCM (500 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de dicalite. El filtrado se separó en sus capas. La fase orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se concentró con DIPE, luego con tolueno lo cual proporcionó el intermediario 86 (rendimiento cuantitativo, usado en la etapa de reacción siguiente, sin purificación adicional).

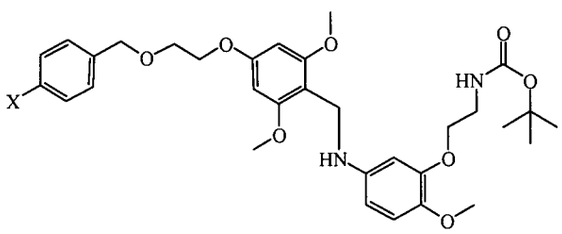
b) Preparación del intermediario 87



Una mezcla de intermediario 86 (max. 0.326 moles) en EtOH (600 ml) se hidrogenó a 50°C con Pd/C al 10% (4 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno (2 ml). Después de absorción de H_2 (3 equiv), el catalizador se separó por filtración sobre dicalite y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 97/3). Las fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó 44 g (58%) del intermediario 87.

EJEMPLO A23

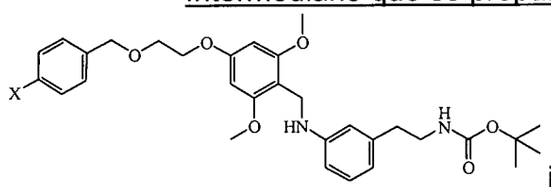
a) Preparación del intermediario 88



2-(3,5-dimetoxi-4-formilfenoxi)etoximetilpoliestireno (Novabiochem; 01-64-0261) (0.0018 moles) se lavó con 1% de ácido acético en DCM (50 ml), luego se agregó una solución de éster 1,1-dimetiletílico de ácido [2-(5-amino-2-metoxifenoxi)etil]-carbámico (0.009 moles) en 1% de

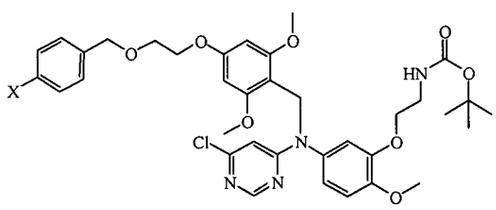
ácido acético en DCM (25 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó Tris(acetato-α-O)-hidroborato (1-), sodio (0.009 moles), seguido de adición de 1% de ácido acético en DCM (25 ml) y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante un fin de semana a temperatura ambiente. Después de filtración, la resina se lavó 4 x [3 veces con MeOH y 3 veces con DCM], lo cual proporcionó el intermediario 88.

Intermediario que se preparó de acuerdo con el Ejemplo A23a



intermediario 97

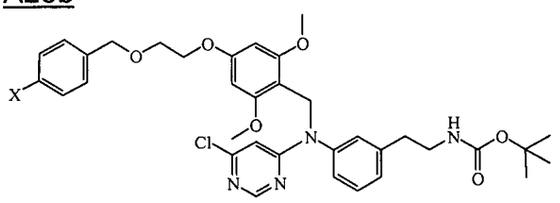
b) Preparación del intermediario 89



Una mezcla del intermediario 88 (max. 0.0018 moles; previamente lavada con butanol (q.s.)), 4,6-dicloro-pirimidina (0.018 moles) y DIPEA (0.018 moles) en butanol (50 ml) se agitó durante 40 horas a 90°C y bajo N_2, luego la resina se separó por filtración y se lavó 4 x [3 veces con DCM y 3 veces con MeOH] y finalmente 3 veces con DCM. Una muestra de la

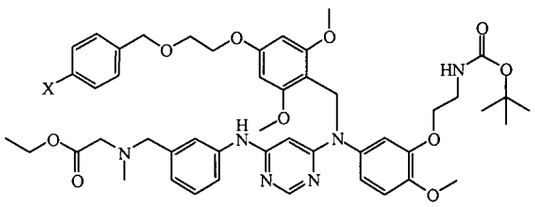
resina se disoció con TFA/TIS/DCM (25/2/73) durante 1 hora y luego el solvente se evaporó, lo cual proporcionó el intermediario 89.

Intermediario que se preparó de acuerdo con el Ejemplo A23b



intermediario 98

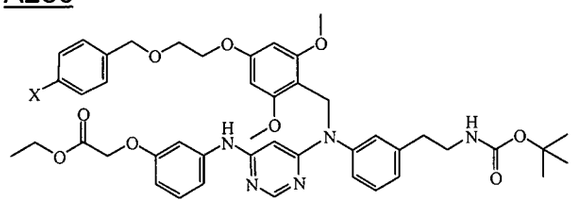
c) Preparación del intermediario 90



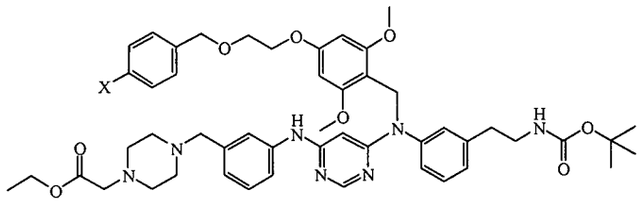
Una mezcla del intermediario 89 (max. 0.0018 moles), intermediario 87 (0.018 moles), $Pd_2(dba)_3$ [número de caso 51364-51-3] (0.00036 moles), BINAP (0.0018 moles) y carbonato de cesio (0.027 moles) en tolueno (p.a., seco, 50 ml) se agitó durante 18 horas a 110°C y bajo N_2, luego la resina se separó por filtración en caliente y se lavó 3 veces con DMF caliente (a 70°C), 3 veces con agua caliente (a 50°C), 2 x [3 veces con DMF y 3 veces con agua], 3 veces con DMF y 3 veces con DCM. Finalmente, se lavó con 2 x [3 veces con MeOH y 3 veces con DCM]. Una muestra se disoció con TFA/TIS/DCM (25/2/73) y los análisis de LCMS mostraron una impureza. El residuo se lavó nuevamente 5 x [3 veces con MeOH y 3 veces con DCM], luego se disoció una muestra con TFA/TIS/DCM (25/2/73). Después de

evaporación, el residuo obtenido se secó (vac.) a 30°C, lo cual proporcionó el intermediario 90.

Intermediarios que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo A23c

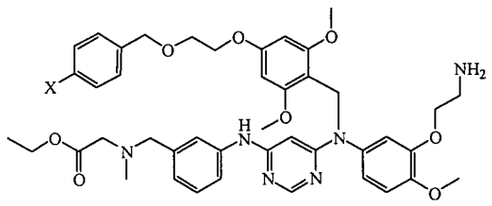


intermediario 99



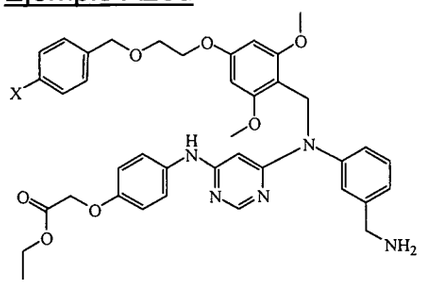
intermediario 100

d) Preparación del intermediario 91

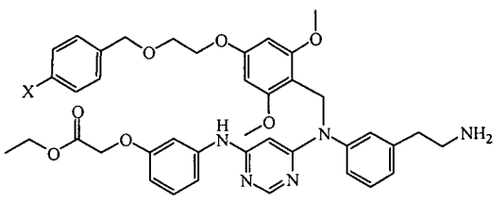


El intermediario 90 (0.400 g de resina cruda, previamente lavada con DCM) se agitó en ácido trifluoro-metansulfónico, trimetilsilil éster/2,6-dimetil-piridina/DCM (1.5 M/1 M/10 ml) durante 4 horas a temperatura ambiente. La resina se separó por filtración, se lavó con DCM (1 x), MeOH (3 x), [DCM (3 x), MeOH (3 x)][4 x], se lavó con DCM (3 x), luego se secó, para proporcionar el intermediario 91.

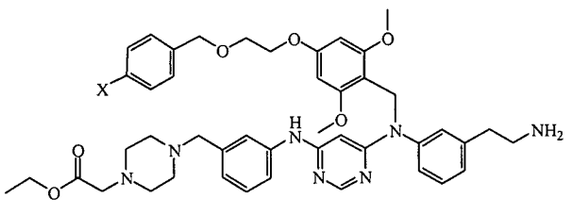
Intermediarios que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo A23d



intermediario 101

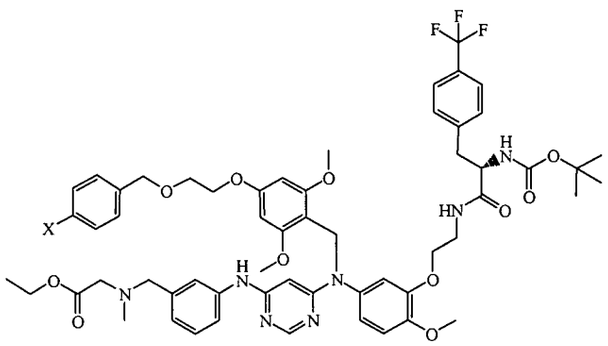


intermediario 102



intermediario 103

e) Preparación del intermediario 92

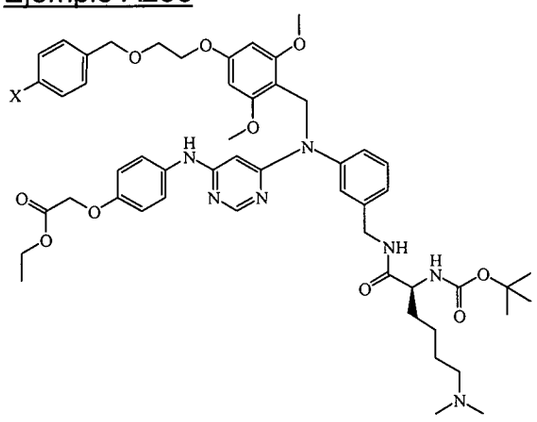


(s)

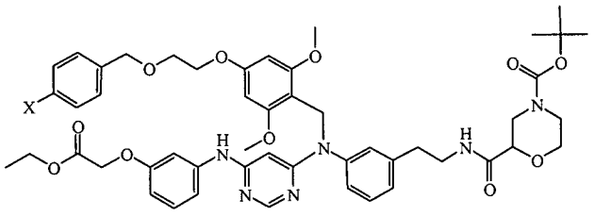
Una solución de *N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-4-(trifluormetil)-L-fenilalanina (0.00108 moles), hexafluorofosfato de tetrametilfluorformamidinio (0.00108 moles) y DIPEA (0.0018 moles) en DMF seco (10 ml) se agregó al

intermediario 91 (crudo; previamente lavado 2 x con DMF seco) y se agitó la totalidad durante 48 horas a temperatura ambiente. La resina se separó por filtración, se lavó con DCM (3 x), con [MeOH (3 x), DCM (3 x)] [5 x], y luego se secó, para proporcionar el intermediario 92.

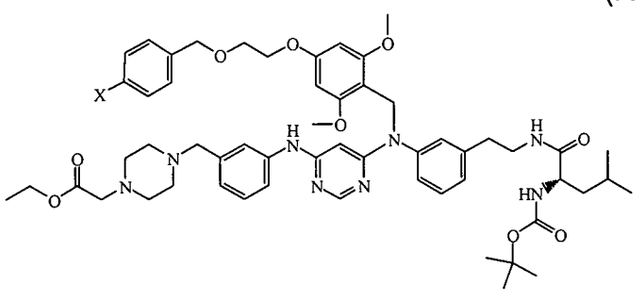
Intermediarios que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo A23e



(S) intermediario 104

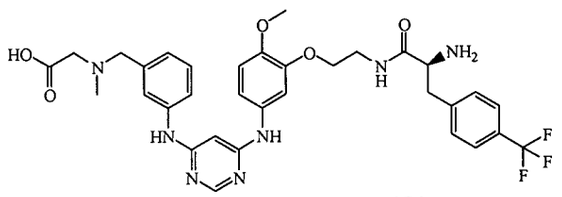


(RS) intermediario 105



intermediario 106

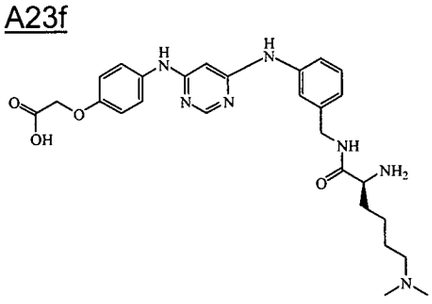
f) Preparación del intermediario 93



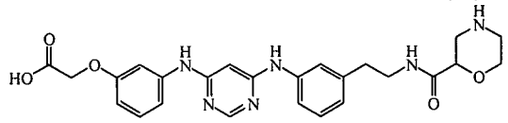
(S)

Una mezcla del intermediario 92 (crudo, previamente lavado con THF) y monohidrato de hidróxido de litio (0.0048 moles) en THF (8 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 48 horas a 50°C, luego la resina se separó por filtración, se lavó 3 veces con agua (50°C), 3 veces con DMF (50°C), luego 1 x con MeOH y 3 x con DCM. La mezcla de reacción se disoció con TFA/TIS/DCM (25/2/73) durante 4 horas, luego se filtró y el filtrado se recogió. La resina se agitó nuevamente durante 1 hora con TFA/TIS/DCM 25/2/73, luego se filtró. Los filtrados se combinaron y el solvente se evaporó a 50°C bajo flujo de N_2. Se agregó acetonitrilo al residuo, luego se concentró nuevamente a 50°C (2 x), lo cual proporcionó el intermediario 93.

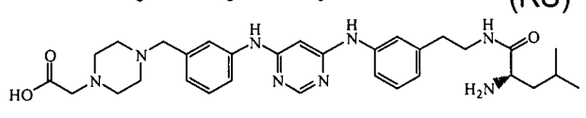
Intermediarios que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo A23f



(S) intermediario 107



(RS) intermediario108



intermediario109

B. Preparación de los compuestos finales

EJEMPLO B1

Preparación del compuesto 1

14,19-dioxa-2,4,8,26-tetraazatetraciclo 18.3.1.1~3,7~.1~9,13~] hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),16,20,22-decaen-6-carbonitrilo, (16Z)-

Se agregó catalizador de Grubb (0.00008 moles, Número de Registro: 172222-30-9) al intermediario 1 (0.0006 moles) en DCM p.a. (200 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 50°C. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna. Se recogieron las fracciones del producto y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó 0.0081 g del compuesto 1.

EJEMPLO B2

Preparación del compuesto 2

14,19-dioxa-2,4,8,26-tetraazatetraciclo[18.3.1.1~3,7~.1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaen-6-carbonitrilo

Una solución de 2,4-dicloro-5-pirimidincarbonitrilo (0.003 moles) en diglima (100 ml) se agregó en una sola porción, a una solución de 3,3'-[1,4-

butandiilbis(oxi)]bis-bencenamina (0.003 moles) en diglima (400 ml) a 90°C. La mezcla de reacción se agitó y reflujó durante16 horas y luego se enfrió. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó sobre un filtro de gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 99.5/0.5).Se recogieron las fracciones del producto y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se agitó en DCM/MeOH (98/2), el precipitado resultante se separó por filtración y se secó, lo cual proporcionó 0.1806 g (16 %) del compuesto 2.

EJEMPLO B3

Preparación del compuesto 3

18-oxa-2,4,8,15,25-pentaazatetraciclo[17.3.1.1~3,7~.1~9,13~]pentacosa-1(23),3,5,7(25),9,11,13(24),19,21-nonaen-6-carbonitrilo, 14-oxo-

Una mezcla de HBTU (0.0004 moles) en DMF extra seco (50 ml) se agitó bajo N_2 a temperatura ambiente, luego se agregó por goteo, una mezcla del intermediario 5 (0.0004 moles) y DIPEA (0.004 moles) en DMF extra seco (50 ml) en el término de 1 hora y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se agitó en MeOH (10 ml) y agua (5 ml) hirviente. La mezcla se dejó enfriar bajo agitación y el precipitado resultante se separó por filtración. El filtrado se evaporó y el residuo obtenido se recogió en DCM/MeOH, luego se lavó con HCl 0.1N y 2 veces con NaOH 0.1N. La capa orgánica se separó, se secó y se separó por

filtración y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna RediSep®-Flash (eluyente: DCM/(MeOH/NH_3) 99/1 a 97/3). Se recogieron las fracciones del producto deseado y el solvente se evaporó. El residuo se agitó en acetonitrilo hirviente, luego el precipitado se separó por filtración y se secó, lo cual proporcionó 0.022 g (15%) del compuesto 3, punto de fusión > 260°C.

Compuestos que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo B3	
21-oxa-2,4,8,15,28-pentaazatetraciclo[20,3.1.1~3,7~.1~9,13~]octacosa-1(26),3,5,7(28),9,11,13(27),22,24-nonaen-6-carbonitrilo, 14-oxo-	Compuesto 18 pf.. > 260 °C
14-oxa-2,4,8,19,27-pentaazatetraciclo[19.3.1.1~3,7~.1~9,13~]heptacosa-1(25),3,5,7(27),9,11,13(26),21,23-nonaen-20-ona	Compuesto 19
14-oxa-2,4,8,17,25-pentaazatetraciclo[17.3.1.1~3,7~.1~9,13~]pentacosa-1(23),3,5,7(25),9,11,13(24),19,21-nonaen-6-carbonitrilo, 18-oxo-	Compuesto 20 pf.. > 260 °C
14-oxa-2,4,8,21,29-pentaazatetraciclo[21.3.1.1~3,7~.1~9,13~]nonacosa-1(27),3,5,7(29),9,11,13(28),23,25-nonaen-22-ona	Compuesto 21 pf.. 262 °C
14-oxa-2,4,8,20,28-pentaazatetraciclo[20,3.1.1~3,7~.1~9,13~]octacosa-1(26),3,5,7(28),9,11,13(27),22,24-nonaen-21-ona	Compuesto 22 pf.. >260 °C
18-oxa-2,4,8,15,25-pentaazatetraciclo[17.3.1.1~3,7~.1~9,13~]pentacosa-1(23),3,5,7(25),9,11,13(24),19,21-nonaen-16-ona	Compuesto 23 pf.. >260 °C
2,4,8,15,23-pentaazatetraciclo[15.3.1.1~3,7~.1~9,13~]tricosa-1(21),3,5,7(23),9,11,13(22),17,19-nonaen-16-ona	Compuesto 24 pf.. >250 °C

EJEMPLO B4

Preparación del compuesto 4

14,22-dioxa-2,4,8,19,29-pentaazatetraciclo[21.3.1.1~3,7~.1~9,13~]nonacosa-1(27),3,5,7(29),9,11,13(28),23,25-nonaen-20-ona

Una mezcla del intermediario 9 (0.0023 moles) y DIPEA (0.0057 moles) en DMF (100 ml) se agregó por goteo a una mezcla de HBTU (0.0057 moles) en DMF (200 ml) a temperatura ambiente y luego la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo obtenido se disolvió en DCM/MeOH (8/2) (500 ml). Esta solución se lavó con agua, luego la capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se separó por filtración y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (método Standard, eluyente gradiente). Las fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se separó por filtración y el solvente se evaporó. La fracción residual cristalizó a partir de acetonitrilo, luego el precipitado se separó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de acetonitrilo y se secó (vac.), lo cual proporcionó 0.085 g (9 %) del compuesto 4.

Compuestos que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo B4	
14,21-dioxa-2,4,8,17,28-pentaazatetraciclo[20,3.1.1~3,7~.1~9,13~]octacosa-1(26),3,5,7(28),9,11,13(27),22,24-nonaen-6-carbonitrilo, 16-oxo-	Compuesto 25 pf.. > 260 °C
14,22-dioxa-2,4,8,17,29-pentaazatetraciclo[21.3.1.1~3,7~.1~9,13~]nonacosa-1(27),3,5,7(29),9,11,13(28),23,25-nonaen-6-carbonitrilo, 16-oxo-	Compuesto 26 pf.. > 260 °C
14,20-dioxa-2,4,8,17,27-pentaazatetraciclo[19.3.1.1~3,7~.1~9,13~]heptacosa-1(25),3,5,7(27),9,11,13(26),21,23-nonaen-6-carbonitrilo, 16-oxo-	Compuesto 27 pf.. 260 °C
14,21-dioxa-2,4,8,18,28-pentaazatetraciclo[20,3.1.1~3,7~.1~9,13~]octacosa-1(26),3,5,7(28),9,11,13(27),22,24-nonaen-6-carbonitrilo, 19-oxo-	Compuesto 28 pf.. 236 °C
14,21-dioxa-2,4,8,18,28-pentaazatetraciclo[20,3.1.1~3,7~.1~9,13~]octacosa-1(26),3,5,7(28),9,11,13(27),22,24-nonaen-19-ona	Compuesto 29 pf.. 262 °C

EJEMPLO B5

Preparación del compuesto 5

2,4,8,15,18,26-hexaazatetraciclo[18.3.1.1~3,7~.1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaen-6-carbonitrilo, 14,17-dioxo-

El intermediario 13 (0.0009 moles) y DIPEA (0,0036 moles) fueron agregados durante 2 horas a una mezcla de HBTU (0.00225 moles) en DMF (40 ml), luego la mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de 3 horas la mezcla de reacción se trató con agua y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa y el solvente se evaporó. Las fracciones

puras se recogieron y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó 0.017 g (14 %) del compuesto 5.

EJEMPLO B6

Preparación del compuesto 6

21,17-meteno-15,11-nitrilo-1H,16H-pirrolo[2,1-s][13,1,5,7,17,20]benzoxapentaazaciclotricosina-12-carbonitrilo, 8-cloro-7-fluor-2,3,5,10,23,24,25,26,27,27a-decahidro-20-metoxi-27-oxo-, (27aS)-

Se agregó DIPEA (0.001884 moles) a una solución del intermediario 20 (0.000157 moles) en DMF seco (q.s.) y la mezcla se agitó durante 10 minutos, para proveer la Solución (I). La Solución (I) se agregó por goteo a una solución de HBTU (0.000471 moles) en DMF (40 ml) seco, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y se agregó al residuo una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ con Na_2CO_3 (sólido). Después de extracción con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron (K_2CO_3), y el solvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (solución reguladora TFA). Después de evaporación del componente orgánico del eluyente, se agregó $NaHCO_3$ y el producto se aisló por extracción con DCM, lo cual proporcionó 0,011 g del compuesto 6.

Compuestos que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo B6	
1H,7H-12,8-meteno-6,2-nitrilo-1,3,7,14,17-benzopentaazacicloeicosina-5-carbonitrilo, 21-cloro-13,14,15,16,17,18-hexahidro-17-metil-15-oxo-	Compuesto 30
21,17-meteno-15,11-nitrilo-16H-pirrolo[2,1-r][13,1,5,7,16,19]benzoxapentaazaciclodocosina-12-carbonitrilo, 8-cloro-7-fluor-1,2,3,5,10,23,24,25,26,26a-decahidro-20-metoxi-26-oxo-, (26aS)-	Compuesto 31
12,8-meteno-6,2-nitrilo-7H-13,1,5,7,16,19-benzoxapentaazaciclodocosina-3-carbonitrilo, 23-cloro-1,14,15,16,17,18,19,20-octahidro-11-metoxi-19-metil-17-oxo-	Compuesto 32
1H,7H-12,8-metheno-6,2-nitrilo-13,1,5,7,17,20-benzoxapentaazaciclotricosina-3-carbonitrilo, 24-cloro-14,15,16,17,18,19,20,21-octahidro-11-metoxi-20-metil-18-oxo-	Compuesto 33 pf.. 182.7-184.5 °C

EJEMPLO B7

Preparación del compuesto 7

1H,7H-6,2:12,8-dimeteno-13,20,1,3,5,7-benzodioxatetraazaciclodocosina, 23-cloro-14,15,16,17,18,19-hexahidro-11-metoxi-

Una solución del intermediario 24 (0.00014 moles), 1,1'-(azodicarbonil)bis-piperidina (0.00021 moles) y tributil-fosfina (0.00021 moles) en THF (10 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (solución reguladora TFA). Las

fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó 0.009 g del compuesto 7.

Compuestos que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo B7	
11H-6,10-metheno-5H-dibenzo[b,k][1,13,4,6,8,10]dioxatetraazaciclononadecina, 13-cloro-17,18,19,20,21,22-hexahidro-2-metoxi-	Compuesto 34 pf.. 206 °C
1H,7H-2,6:12,8-dimeteno-14H-13,19,1,3,5,7-benzodioxatetraazacicloheneicosina, 22-bromo-15,16,17,18-tetrahidro-11-metoxi-	Compuesto 35
1H,7H-2,6:12,8-dimeteno-13,20,1,3,5,7-benzodioxatetraazaciclodocosina, 23-bromo-14,15,16,17,18,19-hexahidro-11-metoxi-	Compuesto 36
1H,7H-2,6:12,8-dimeteno-14H-13,21,1,3,5,7-benzodioxatetraazaciclotricosina, 24-bromo-15,16,17,18,19,20-hexahidro-11-metoxi-	Compuesto 37
1H,7H-2,6:12,8-dimeteno-13,22,1,3,5,7-benzodioxatetraazaciclotetracosina, 25-bromo-14,15,16,17,18,19,20,21-octahidro-11-metoxi-	Compuesto 38
1H,7H-2,6:12,8-dimeteno-14H-13,23,1,3,5,7-benzodioxatetraazaciclopentacosina, 26-cloro-15,16,17,18,19,20,21,22-octahidro-11-metoxi-	Compuesto 39
1H,7H-6,2:8,12-dimeteno-13,20,1,3,5,7-benzodioxatetraazaciclodocosina, 23-bromo-14,15,16,17,18,19-hexahidro-10-metoxi-	Compuesto 40

EJEMPLO B8

Preparación del compuesto 8

2,4,6,8,15,22-hexaazatetraciclo[22.3.1.1~3,7~.1~9,13~]triaconta-1(28),3,5,7(30),9,11,13(29),24,26-nonaen-14,23-diona

A una solución del intermediario 29 (0.69 moles) en DMF (100 ml), se le agregó DIPEA (6.90 moles). Esta solución se agregó por goteo durante 1 hora a una solución de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-

iloxi)tripirrolidinfosfonio (2.1 moles) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min más a temperatura ambiente. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con una solución al 10% de $NaHCO_3$, luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se suspendió desde acetonitrilo, y el precipitado se separó por filtración. El sólido recristalizó a partir de acetonitrilo, y después de enfriar, el sólido se separó por filtración y se secó al vacío a 50°C, lo cual proporcionó 100 mg del compuesto 8, punto de fusión 307°C.

Compuesto que se preparó de acuerdo con el Ejemplo B8	
2,4,6,8,15,21-hexaazatetraciclo[21.3.1.1~3,7~.1~9,13~] nonacosa-1(27),3,5,7(29),9,11,13(28),23,25-nonaen-14,22-diona	Compuesto 41 pf. 328 °C

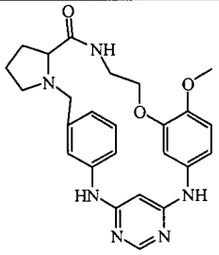
EJEMPLO B9

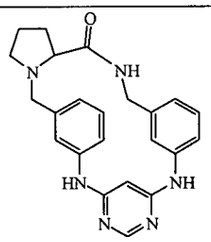
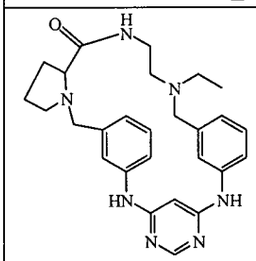
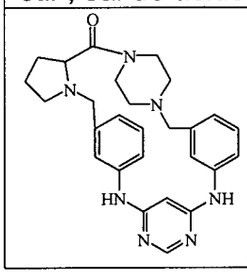
Preparación del Compuesto 9

18-oxa-2,4,6,8,15-pentaazatetraciclo[17.2.2.1~3,7~.1~9,13~] pentacosa-3,5,7(25),9,11,13(24),19,21,22-nonaen-16-ona, sal de ácido tetracético

Una solución del intermediario 33 en DMF (20 ml) se agregó por goteo a una solución de HBTU (0.0003 moles) y DIPEA (0.0015 moles) en DMF (10 ml) con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, el solvente se evaporó a 50°C bajo N_2. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna [algunos residuos fueron purificados primero

con un solución reguladora de NH_4OAc y luego con un solución reguladora de TFA en una columna RP; otros residuos fueron purificados directamente con un solución reguladora de TFA sobre una columna RP]. Las fraccionas del producto se recogieron y luego el solvente se evaporó y co-evaporó con CH_3CN/MeOH, lo cual proporcionó 0.034 g del compuesto 9, que se aisló como sal de ácido trifluoracético (1:1).

Compuestos que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo B9	
20-oxa-1,8,10,12,14,23-hexaazapentaciclo[21.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~15,19~]triaconta-3,5,7(30),9,11,13(29),15,17,19(28)-nonaen-22-ona	Compuesto 42
1,8,10,12,14,23-hexaazapentaciclo[21.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~15,19~]triaconta-3,5,7(30),9,11,13(29),15,17,19(28)-nonaen-22-ona	Compuesto 43
1,8,10,12,14,23-hexaazapentaciclo[21.2.2.2~15,18~.1~3,7~.1~9,13~]hentriaconta-3,5,7(31),9,11,13(30),15,17,28-nonaen-22-ona, sal de ácido trifluoracético	Compuesto 44
1,8,10,12,14,22-hexaazapentaciclo[20,2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~15,19~]nonacosa-3,5,7(29),9,11,13(28),15,17,19(27)-nonaen-21-ona	Compuesto 45
14,20-dioxa-2,4,6,8,17-pentaazatetraciclo[19.2.2.1~3,7~.1~9,13~] heptacosa-3,5,7(27),9,11,13(26),21,23,24-nonaen-18-ona, 12-metoxi-, sal de ácido trifluoracético (1:1)	Compuesto 46
2,4,6,8,15-pentaazatetraciclo[16.3.1.1~3,7~.1~9,13~]tetracosa-1(22),3,5,7(24),9,11,13(23),18,20-nonaen-16-ona, sal de ácido trifluoracético (1:1)	Compuesto 47
 . 2 $C_2HF_3O_2$	Compuesto 49
2,4,6,8,15,18-hexaazatetraciclo[18.3.1.1~3,7~.1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaen-16-ona, 18-metilo-, sal de ácido trifluoracético (1:1)	Compuesto 50
2,4,6,8,15,18,21-heptaazatetraciclo [21.3.1.1~3,7~.1~9,13~] nonacosa-1(27),3,5,7(29),9,11,13(28),23,25-nonaen-17-ona, 21-etil-15-metil-, sal de ácido trifluoracético (1:3)	Compuesto 51

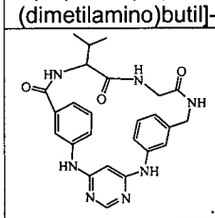
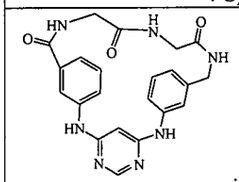
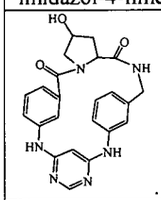
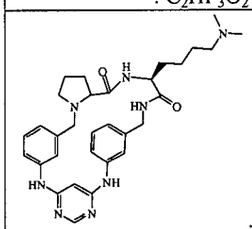
1,8,10,12,14,21,24-heptaazapentaciclo [22.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~15,19~]hentriaconta-3,5,7(31),9,11,13(30),15,17,19(29)-nonaen-23-ona, 21-metil-, sal de ácido trifluoracético (1:3)	Compuesto 52
 2 $C_2HF_3O_2$	Compuesto 53
 $3C_2HF_3O_2$	Compuesto 54
2,4,6,8,15,18-hexaazatetraciclo[19.3.1.1~3,7~.1~9,13~]heptacosa-1(25),3,5,7(27),9,11,13(26),21,23-nonaen-19-ona, 15-etil-, sal de ácido trifluoracético (1:2)	Compuesto 55
 . 2 $C_2HF_3O_2$	Compuesto 56

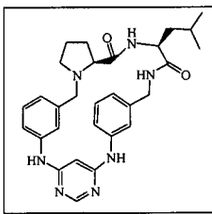
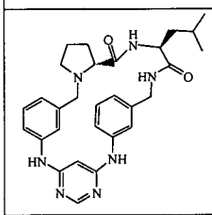
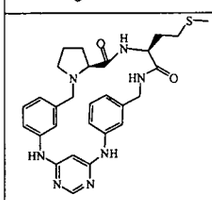
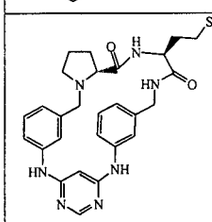
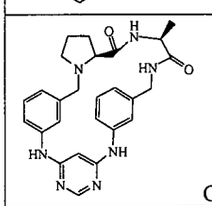
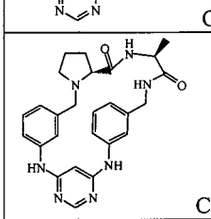
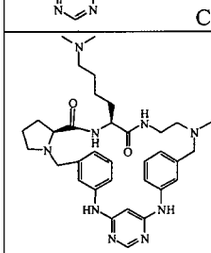
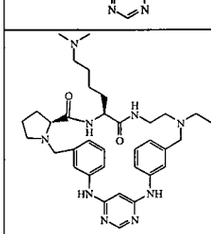
EJEMPLO B10

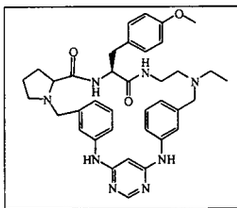
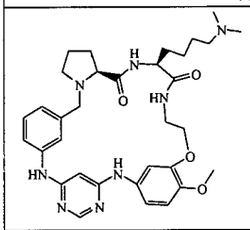
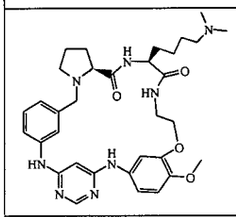
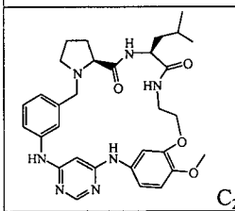
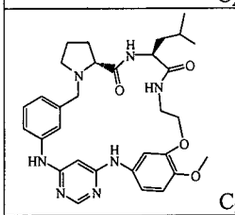
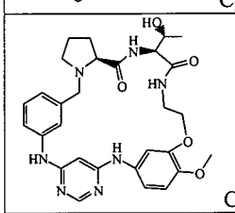
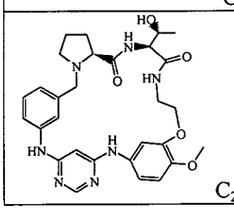
Preparación of Compuesto 10

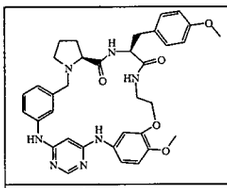
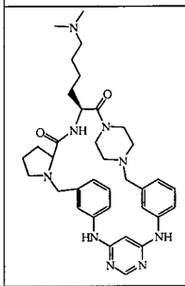
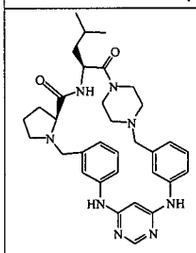
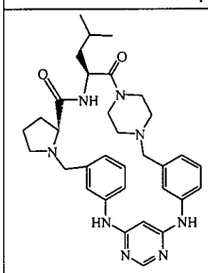
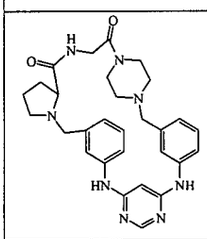
(RS)-2,4,6,8,15,18-hexaazatetraciclo[18.3.1.1~3,7~.1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaen-14,17-diona, 16-(2-metilpropil)- sal de ácido trifluoracético

A solución del intermediario 37 en DMF (20 ml) se agregó por goteo a una solución de HBTU (0.0004 moles) y DIPEA (0.300 ml) en DMF (10 ml) mientras se agitaba. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutes a temperatura ambiente, el solvente se evaporó a 50°C bajo N_2. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna [algunos residuos fueron purificados primero con un solución reguladora NH_4OAc y luego con un solución reguladora TFA en una columna RP; otros residuos se purificaron directamente con un solución reguladora TFA en una columna RP]. Las fracciones del producto se recogieron y luego se evaporó el solvente y se co-evaporó con CH_3CN/MeOH, lo cual proporcionó 0.069 g del compuesto 10, aislado como sal de ácido trifluoracético (1:1).

Compuestos que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo B10	
2,4,6,8,15,23-hexaazatetraciclo[23.3.1.1~3,7~.1~9,13~]hentriaconta-1(29),3,5,7(31),9,11,13(30),25,27-nonaen-14,22-diona	Compuesto 57
2,4,6,8,15,21-hexaazatetraciclo[21.3.1.1~3,7~.1~9,13~]nonacosa-1(27),3,5,7(29),9,11,13(28),23,25-nonaen-14,20-diona	Compuesto 58
2,4,6,8,15,18-hexaazatetraciclo[18.3.1.1~3,7~.1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaen-14,17-diona, 16-[4-(dimetilamino)butil]-	Compuesto 59
 . $C_2HF_3O_2$	Compuesto 60
 . $C_2HF_3O_2$	Compuesto 61
2,4,6,8,15,18-hexaazatetraciclo[18.3.1.1~3,7~.1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaen-14,17-diona, 16-[2-(metiltio)etil]-	Compuesto 62
2,4,6,8,15,18-hexaazatetraciclo[18.3.1.1~3,7~.1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaen-14,17-diona, 15-metil-, sal de ácido trifluoracético (1:1)	Compuesto 63
2,4,6,8,15,18-hexaazatetraciclo[18.3.1.1~3,7~.1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaen-14,17-diona, 16-(1-hidroxietil)-, sal de ácido trifluoracético (1:1)	Compuesto 64
2,4,6,8,15,18-hexaazatetraciclo[18.3.1.1~3,7~.1~9,13~]hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaen-14,17-diona, 16-(1H-imidazol-4-ilmetil)-, sal de ácido trifluoracético (1:1)	Compuesto 65
 . $C_2HF_3O_2$	Compuesto 66
 . 2 $C_2HF_3O_2$ [(RS),(S)]	Compuesto 67

 $C_2HF_3O_2$ [(A),(S)]	Compuesto 68
 $C_2HF_3O_2$ [(B),(S)]	Compuesto 69
 $C_2HF_3O_2$ [(A),(S)]	Compuesto 70
 $C_2HF_3O_2$ [(B),(S)]	Compuesto 71
 $C_2HF_3O_2$ [(A),(S)]	Compuesto 72
 $C_2HF_3O_2$ [(B),(S)]	Compuesto 73
 .3 $C_2HF_3O_2$ [(A),(S)]	Compuesto 74
 .3 $C_2HF_3O_2$ [(B),(S)]	Compuesto 75

 . 2 $C_2HF_3O_2$ [(RS),(S)]	Compuesto 76
 . 2 $C_2HF_3O_2$ [(A),(S)]	Compuesto 77
 . 2 $C_2HF_3O_2$ [(B),(S)]	Compuesto 78
 $C_2HF_3O_2$ [(A),(S)]	Compuesto 79
 $C_2HF_3O_2$ [(B),(S)]	Compuesto 80
 $C_2HF_3O_2$ [(A),(2S,3R)]	Compuesto 81
 $C_2HF_3O_2$ [(B),(2S,3R)]	Compuesto 82

 $C_2HF_3O_2$ [(A),(S)]	Compuesto 83
 . 3 $C_2HF_3O_2$ [(RS),(S)]	Compuesto 84
 . 2 $C_2HF_3O_2$ [(A),(S)]	Compuesto 85
 . 2 $C_2HF_3O_2$ [(B),(S)]	Compuesto 86
 .2 $C_2HF_3O_2$ [(RS)]	Compuesto 87

EJEMPLO B11

Preparación del compuesto 11

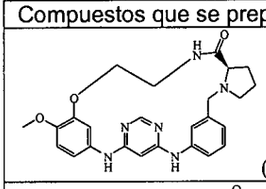
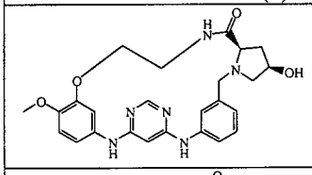
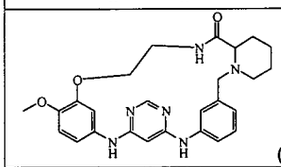
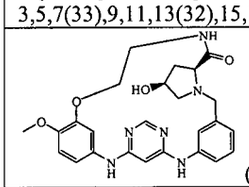
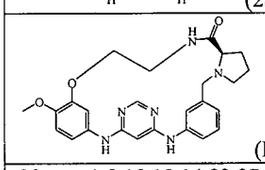
14-oxa-2,4,6,8,17,20-hexaazatetraciclo [20,3.1.1~3,7~.1~9,13~]octacosa-1(26),3,5,7(28),9,11,13(27),22,24-nonaen-18-ona, 12-metoxi-20-metil-

Se agregó DIPEA (0.012 mol) a una solución del intermediario 44 (0.002 mol) en 50 mL de DMF seco (q.s.) y luego esta solución se agregó por goteo a una mezcla de HBTU (0.006 mol) en 150 mL de DMF seco (q.s.). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. Se agregó PS-NMe_3(+)HCO_3(-) (Novabiochem, cat. 01-64-0419) y la mezcla se agitó durante la noche. Después de filtración, se agregó Silice-SO_3H (Acros, cat. 360220050) (0.016 mol) en porciones para "capturar" el producto y luego la mezcla de reacción se filtró sobre un tapón de gel de sílice y se lavó con DCM/MeOH (9:1). Luego se liberó el producto mediante lavado con DCM/ NH_3 7N en MeOH (9:1) y al evaporarse el solvente, se trituró con MeOH. La filtración del precipitado proporcionó 0.1024g del producto puro. El licor madre y las lavazas de gel de sílice se combinaron y purificaron por HPLC de fase inversa (regulador de pH NH_4OAc) lo cual dió una segunda tanda de producto, que proporcionó 0.0581 g de compuesto 11.

El compuesto podría aislarse de dos maneras

1. Capturar y liberar: El solvente se concentra hasta aproximadamente 100 mL después de lo cual se agrega PS-NMe_3(+)HCO_3(-) (Novabiochem, cat. 01-64-0419) (0.012 mol). La suspensión resultante se agita durante la noche para secuestrar 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). Después de filtración y lavado con DMF, se agrega, en porciones, Silice-SO_3H (Acros, cat. 360220050) (0.016 mol) para capturar el compuesto, luego la mezcla de reacción se filtra sobre gel de sílice y se lava con DCM/MeOH (90/10). Luego se libera el producto deseado mediante lavado con NH_3/MeOH 7 N al 10% en DCM. Después de evaporación del solvente, se agrega MeOH y el precipitado resultante se separa por filtración, lo cual proporciona el compuesto 11 puro (0.1024 g, 12 % a partir del intermediario 63).

HPLC de Fase Inversa. Alternativamente la mezcla de reacción después de macrociclización puede evaporarse hasta sequedad y purificarse directamente por cromatografía liquida de alto rendimiento (regulador de pH NH_4OAc). En este caso puede obtenerse el compuesto 11 con un rendimiento del 20% % a partir del intermediario 63, pf. 286.3-288.1 °C.

Compuestos que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo B11	
 (S)	Compuesto 88 pf. 279.0-281.2 °C
 (2S-trans)	Compuesto 89 pf. 287.8-289.1 °C
 (RS)	Compuesto 90 pf. 292.9-295.5 °C
20-oxa-1,8,10,12,14,23-hexaazapentaciclo[23.3.1.1~3,7~.1~9,13~.1~15,19~]dotriaconta-3,5,7(32),9,11,13(31),15,17,19(30)-nonaen-24-ona, 18-metoxi- (RS)	Compuesto 91 pf. 281.0-285.6 °C
20-oxa-1,8,10,12,14,23-hexaazapentaciclo[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~15,19~]dotriaconta-3,5,7(32),9,11,13(31),15,17,19(30)-nonaen-24-ona, 18-metoxi-	Compuesto 92 pf. 297.9-298.2 °C
20-oxa-1,8,10,12,14,23-hexaazapentaciclo[24.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~15,19~]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),15,17,19(31)-nonaen-24-ona, 18-metoxi-	Compuesto 93 pf. 296.9-299.5 °C
20-oxa-1,8,10,12,14,23,26-heptaazapentaciclo[24.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~15,19~]tritriaconta-3,5,7(33),9,11,13(32),15,17,19(31)-nonaen-24-ona, 18-metoxi-	Compuesto 94 pf. 267.7-269.0 °C
 (2S,4S)	Compuesto 95
 (R)	Compuesto 96
20-oxa-1,8,10,12,14,23,27-heptaazapentaciclo[26.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~15,19~]pentatriaconta-3,5,7(35),9,11,13(34),15,17,19(33)-nonaen-24-ona, 18-metoxi-	Compuesto 97
14-oxa-2,4,6,8,17,21-hexaazatetraciclo[21.3.1.1~3,7~.1~9,13~]nonacosa-1(27),3,5,7(29),9,11,13(28),23,25-nonaen-18-ona, 12-metoxi-21-(fenilmetil)-	Compuesto 98
20-oxa-1,8,10,12,14,23-hexaazapentaciclo[23.3.1.1~3,7~.1~9,13~.1~15,19~]dotriaconta-3,5,7(32),9,11,13(31),15,17,19(30)-nonaen-24-ona, 26-hidroxi-18-metoxi-	Compuesto 99
14-oxa-2,4,6,8,17,20-hexaazatetraciclo[20,3.1.1~3,7~.1~9,13~]octacosa-1(26),3,5,7(28),9,11,13(27),22,24-nonaen-18-ona, 20-etil-12-metoxi-	Compuesto 100
14-oxa-2,4,6,8,17,22-hexaazatetraciclo[22.3.1.1~3,7~.1~9,13~]triaconta-1(28),3,5,7(30),9,11,13(29),24,26-nonaen-18-ona, 12-metoxi-22-metil-	Compuesto 101
14-oxa-2,4,6,8,17,21-hexaazatetraciclo[21.3.1.1~3,7~.1~9,13~]nonacosa-1(27),3,5,7(29),9,11,13(28),23,25-nonaen-18-ona, 12-metoxi-21-fenil-	Compuesto 102

EJEMPLO B12

Preparación del Compuesto 12

6,2:12,8-dimetheno-7H-13,1,3,5,7,17,20-benzoxahexaazaciclotetracosina-18,21-diona, 25-cloro-1,14,15,16,17,19,20,22-octahidro-11-metoxi-19-(2-metilpropil)-, (19S)-

Una mezcla del intermediario 49 (0.0062 mol), HBTU (0.0081 mol) y trietilamina (0.0187 mol) en DCM/THF/DMF (170ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo cristalizó a partir de DCM/MeOH. El precipitado se separó por filtración, se lavó con DCM, éter dietílico y luego se secó al vacío. El sólido se recristalizó en THF. La adición de DIPE al filtrado proporcionó una segunda tanda de compuesto 12 (L)-(S), punto de fusión 191°C.

Compuestos que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo B12	
1H,7H-6,2:12,8-dimeteno-13,1,3,5,7,16,19-benzoxahexaazaciclotricosina-17,20(14H)-diona, 24-cloro-15,16,18,19,21-pentahidro-11-metoxi-	Compuesto 103 pf. 240 °C
6,2:12,8-dimeteno-7H-13,1,3,5,7,17,20-benzoxahexaazaciclotetracosina-18,21-diona, 1,14,15,16,17,19,20,22-octahidro-11-metoxi-17-[2-(4-morfolinil)etil]-, sal de ácido trifluoracético	Compuesto 104 pf. 154 °C
6,2:8,12-dimeteno-7H-13,1,3,5,7,17,20-benzoxahexaazaciclotetracosina-18,21-diona, 25-chloro-1,14,15,16,17,19,20,22-octahidro-11-metoxi-19,19-dimetil-	Compuesto 105 pf. >250 °C
1H,7H-6,2:8,12-dimeteno-13,1,3,5,7,16,19-benzoxahexaazaciclotricosina-17,20(14H)-diona, 24-cloro-15,16,18,19,21-pentahidro-18,18-dimetil-11-[3-(4-morfolinil)propoxi]-	Compuesto 106 pf. >260 °C
1H,7H-6,2:8,12-dimeteno-13,1,3,5,7,16,19-benzoxahexaazaciclotricosine-17,20(14H)-diona, 24-cloro-15,16,18,19,21-pentahidro-11-[3-(4-morfolinil)propoxi]-, sal de ácido clorhídrico (1:2)	Compuesto 107 pf. 180 °C

EJEMPLO 13

Preparación del compuesto 13

1H,7H-6,2:8,12-dimeteno-13,20,1,3,5,7,17-benzodioxapentaazaciclodocosina, 23-chloro-14,15,16,17,18,19-hexahidro-11-metoxi-

Se disolvió el intermediario 56 (0.0083 mol) en DCM/MeOH. Se agregó tolueno. La mezcla se evaporó al vacio El residuo se suspendió en THF (160ml). Se agregó trifenilfosfina (0.0248 mol). Se agregó por goteo una solución de DIAD (0.0247 mol) en THF (50ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se evaporó al vacío. El residuo se dividió entre agua y EtOAc/éter dietílico. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH_4OH 96/4/0.3; 20-45µm), lo cual proporcionó 1.44 g de un sólido blancuzco. Luego se trituró con acetonitrilo/éter isopropílico, se separó por filtración y se secó al vacío, lo cual proporcionó 0.995 g de compuesto 13, pf. >260 °C .

Compuesto que se preparó de acuerdo con el Ejemplo B13	
14,20-dioxa-2,4,6,8,17-pentaazatetraciclo [19.3.1.1~3,7~.1~9,13~]heptacosa-1(25),3,5,7(27),9,11,13(26),21,23-nonaen-16-ona, 12,22-dimetoxi-	Compuesto 108 pf. 257 °C

EJEMPLO B14

Preparación del compuesto 14

2,4,6,8,15,18-hexaazatetraciclo[18.3.1.1~3,7~.1~9,13~] Hexacosa-1(24),3,5,7(26),9,11,13(25),20,22-nonaen-14-ona, 23-metoxi-

Una mezcla del intermediario 62 (0.00021 mol), HBTU (0.00053 mol) y DIPEA (0.00084 mol) en DMF (100 ml) y piperidina (10 ml) se dejó reaccionar 3 horas a temperatura ambiente, luego se agregó morfolina (10 ml) y después de 90 minutos el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa. Se recogieron las fracciones deseadas del producto y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó 0.008 g de compuesto 14.

Compuesto que se preparó de acuerdo con el Ejemplo B14	
14-oxa-2,4,6,8,17-pentaazatetraciclo[17.3.1.1~3,7~.1~9,13~]pentacosa-1(23),3,5,7(25),9,11,13(24),19,21-nonaen-18-ona, 12-metoxi-	Compuesto 109

EJEMPLO B15

Preparación del compuesto 15

14-oxa-2,4,6,8,17,20-hexaazatetraciclo[20,3.1.1~3,7~.1~9,13~] octacosa-1(26),3,5,7(28),9,11,13(27),22,24-nonaen-18-ona, 12-metoxi-19-(fenilmetil)-

Se agregó DIPEA (0.0050 mol) a una solución del intermediario 64 (0.0005 mol) en DMF seco (30 ml) y la mezcla se agitó, y luego la solución obtenida se agregó por goteo a una solución de HBTU (0.0015 mol) en DMF seco (100 ml) y después de 1 hora el solvente se evaporó. Se agregaron, DCM, agua y carbonato de potasio y la mezcla de reacción se agitó. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo 2 veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (carbonato de potasio anhidro), se separaron por filtración y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (NH_4OAc). Las fracciones de producto se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo (0.0491 g - 19 %) se disolvió en MeOH/DCM (10/90), luego la mezcla resultante se filtró a través de Extrelut y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó 0.0353 g (14 %) de compuesto 15.

EJEMPLO B16

Preparación del compuesto 16

6,2:12,8-dimetheno-7H-13,1,3,5,7,19-benzoxapentaazaciclodocosine, 23-chloro-22-fluoro-1,14,15,16,17,18,19,20-octahydro-11-(2-metoxiethoxy)-19-metil-

Una solución de 1,1'-(azodicarbonil)bis- piperidina (0.0013 mol) en THF (3ml) y una solución de tributil- fosfina (0.0013 mol) en THF (3ml) se agregaron por goteo simultáneamente a una solución del intermediario 70 (0.0008 mol) en THF/DMF 80/20 (22ml) en un período de 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana, luego se vertió en carbonato de potasio al 10% y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El aceite crudo (1.9g) cristalizó a partir de acetonitrilo. El precipitado se separó por filtración y se secó. El residuo (0.46 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM 100, luego DCM/MeOH 98/2; 15-40 µm). Se recogieron las fracciones deseadas del producto y el solvente se evaporó. El residuo (0.23g, 52%) cristalizó a partir de acetonitrilo. El precipitado se separó por filtración y se secó, lo cual proporcionó 0.197g (44%) de compuesto 16, punto de fusión 203°C.

EJEMPLO B17

Preparación del compuesto 17

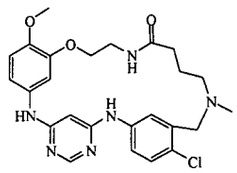
3,5,7,14,17-pentaazapentaciclo[19.2.2.2~14,17~.1~2,6~.1~8,12~]nonacosa-2,4,6(29),8,10,12(28),21,23,24-nonaen-18-ona, sal de ácido trifluoracético

Una solución del intermediario 73 en DMF (20 ml) se agregó por goteo a una solución de HBTU (0.0004 mol) y DIPEA (0.300 ml) en DMF (10 ml) mientras se agitaba. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, el solvente se evaporó a 50°C bajo N_2. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna [algunos residuos fueron purificados primero con un regulador de pH NH4OAc y luego con un regulador de pH TFA en una columna RP; otros residuos se purificaron directamente con un regulador de pH TFA en una columna RP]. Las fracciones del producto se recogieron y luego se evaporó el solvente y se co-evaporó con acetonitrilo/MeOH, lo cual proporcionó 0.014 g del compuesto 17, el cual se aisló en forma de una sal de ácido trifluoracético (1:1).

Compuesto que se preparó de acuerdo con el Ejemplo B17	
1,8,10,12,22-pentaazapentaciclo[20,2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]nonacosa-3,5,7(29),9,11,13(28),14,16,18(27)-nonaen-21-ona, sal de ácido trifluoracético (1:1)	Compuesto 110

EJEMPLO B18

Preparación del compuesto 111

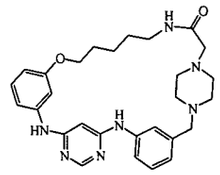


$.C_2HF_3O_2$ (1:1)

Se agregó DIPEA (0.000750 mol) a la mezcla de intermediario 79 (0.000250 mol) en 10 ml de DMF. Esta mezcla se agregó por goteo a una solución de HBTU (0.000750 mol) en DMF (20 ml) en un período de 2 horas. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. El solvente se evaporó (vacío de bomba de aceite). El residuo se purificó por HPLC. Las fracciones del producto se recogieron y luego se evaporó el solvente, lo cual proporcionó el compuesto 111.

EJEMPLO B19

Preparación del compuesto 112

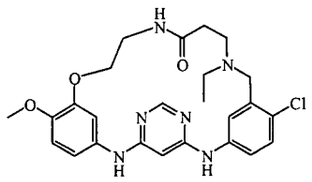


$.C_2HF_3O_2$ (1:1)

Una solución del intermediario 85 (crudo) en DMF (20 ml) se agregó por goteo a una solución de HBTU (0.00040 mol) y DIPEA (0.300 ml) en DMF (10 ml) y después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, el solvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna líquida de alto rendimiento de fase inversa [purificada primero con un regulador de pH NH_4OAc y luego desalificada con un regulador de pH TFA en una columna RP-]. Las fracciones de producto se recogieron y el solvente se evaporó (GeneVac), lo cual proporcionó 0.061 g de compuesto 112.

EJEMPLO B20

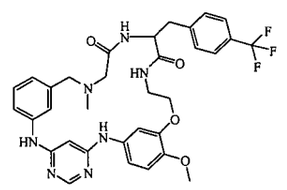
Preparación del compuesto 113



Se agregó DIPEA (0.015 mol) a una solución del intermediario 95 (0.0025 mol) en DMF seco (10 mL) y esta solución se agregó por goteo a una mezcla de HBTU (0.0075 mol) en DMF seco (20 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (regulador de pH NH_4OAc), lo cual proporcionó 0.014 g de compuesto 113.

EJEMPLO B21

Preparación del compuesto 114



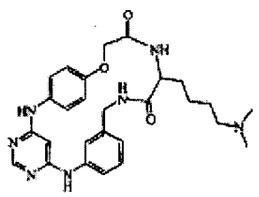
$.C_2HF_3O_2$ (1:1)

Una solución del intermediario 93 (crudo) en DMF (20 ml) se agregó por goteo a una solución de HBTU (0.00040 mol) y DIPEA (0.300 ml)

en DMF (10 ml) y después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, el solvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna líquida de alto rendimiento de fase inversa usando un eluyente con un regulador de pH NH_4OAc en "líneas de preparación". Las fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó. Los residuos se desalificaron luego por HPLC de fase inversa usando un regulador de pH TFA. Las fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó. (Genevac), lo cual proporcionó 0.008 g de Compuesto 114.

EJEMPLO B22

Preparación del compuesto 115



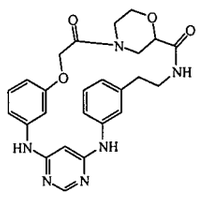
$.C_2HF_3O_2$ (1:1)

Una solución del intermediario 107 (crudo) en DMF (20 ml) se agregó por goteo a una solución de HBTU (0.00040 mol) y DIPEA (0.300 ml) en DMF (10 ml) y después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, el solvente se evaporó bajo flujo de N_2 a 70° C. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna líquida de alto rendimiento de fase inversa usando un eluyente con un regulador de pH NH_4OAc en líneas de

preparación. Las fracciones de producto se recogieron y el solvente se evaporó. Luego se desalificaron los residuos por HPLC de fase inversa en líneas de preparación usando un regulador de pH TFA. Las fracciones de producto se recogieron y luego el solvente se evaporó. (Genevac), lo cual proporcionó 0.007 g de compuesto 115.

EJEMPLO B23

Preparación del compuesto 116

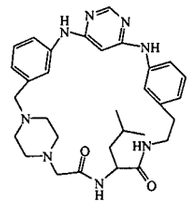


$.C_2HF_3O_2$ (1:1)

A una solución del intermediario 108 (crudo) en DMF (20 ml) se agregó por goteo (usando una bomba de multicanal) a una solución de HBTU (0.00040 mol) y DIPEA (0.300 ml) en D (10 ml) y después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, el solvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna líquida de alto rendimiento de fase inversa [algunos residuos fueron purificados primero con un regulador de pH de NH_4OAc (por líneas de preparación) y luego se desalificaron con un regulador de pH de TFA en una columna RP (en líneas de preparación)]; Las fraccionas del producto se recogieron y luego el solvente se evaporó lo cual proporcionó 0.009 g de compuesto 116.

EJEMPLO B24

Preparación del compuesto 117

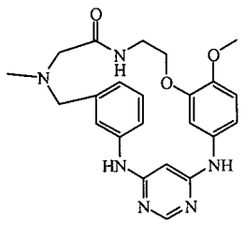
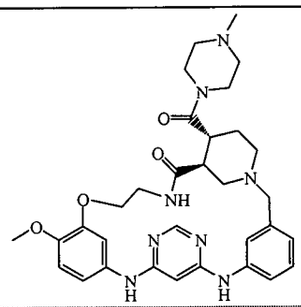
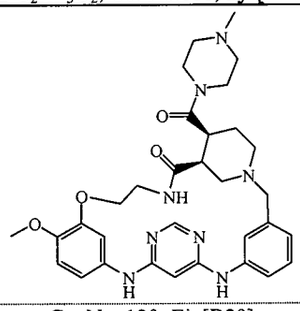
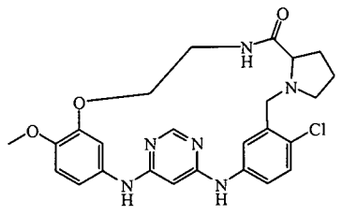
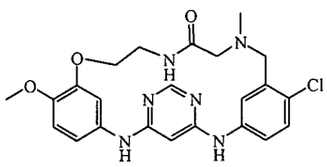
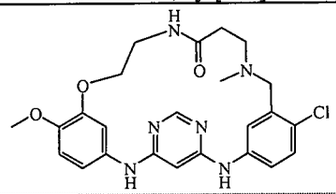
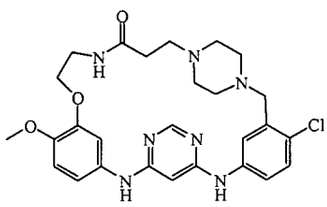
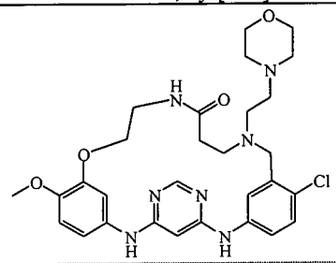
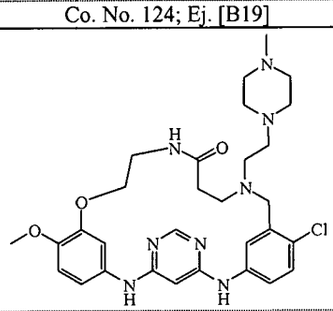
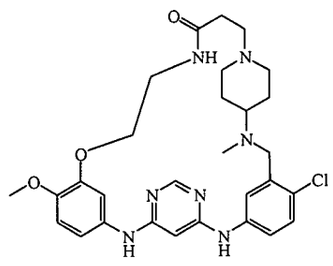


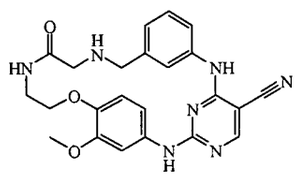
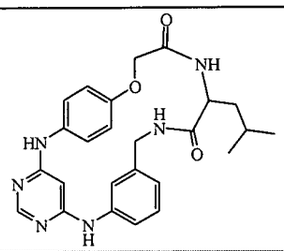
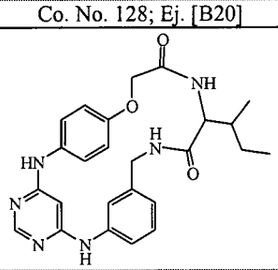
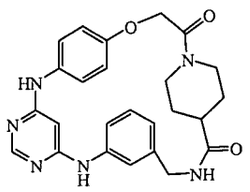
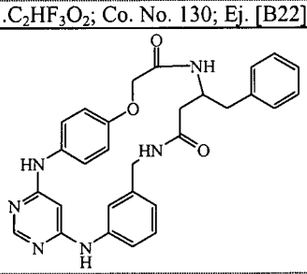
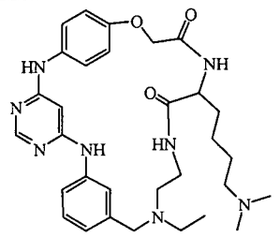
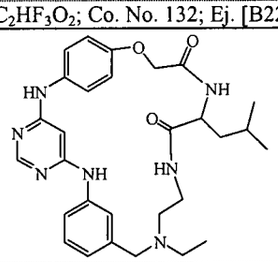
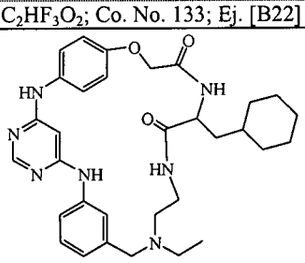
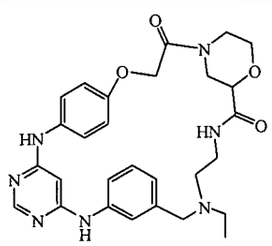
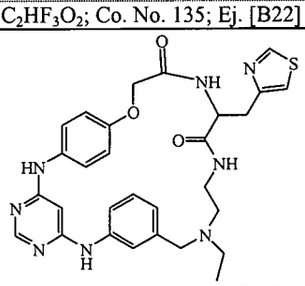
$C_2HF_3O_2$ (1:1)

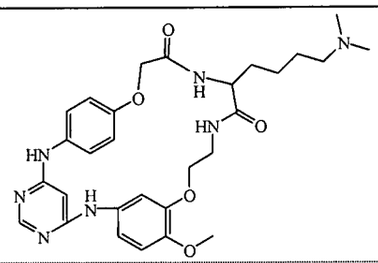
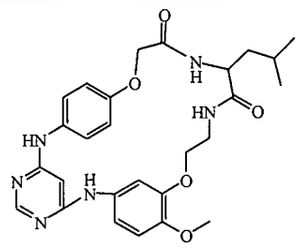
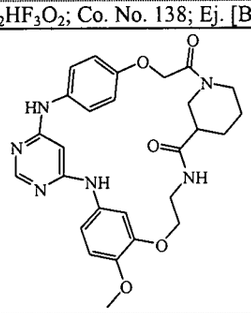
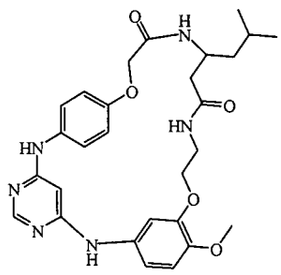
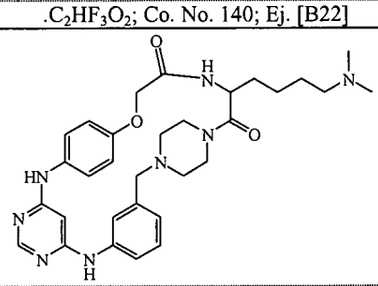
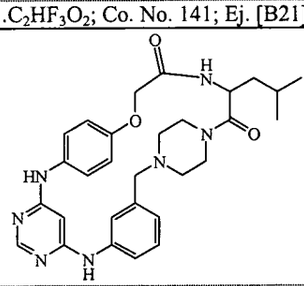
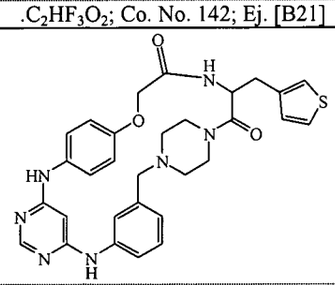
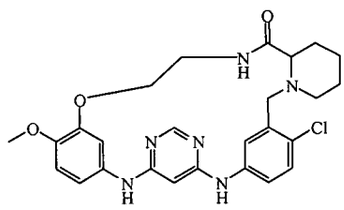
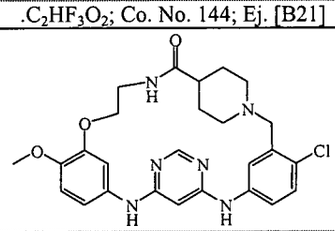
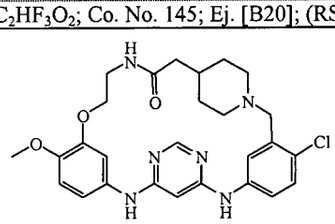
Una solución del intermediario 109 (crudo) en DMF (20 ml) se agregó por goteo (usando una bomba de multicanal Watson-Marlow) a una solución de HBTU (0.00040 mol) y DIPEA (0.300 ml) en DMF (10 ml) y después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, el solvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna líquida de alto rendimiento de fase inversa (por líneas de preparación) y luego se desalificó con un regulador de pH TFA en una columna RP (por líneas de preparación)]. Las fracciones de producto se recogieron y el solvente se evaporó, lo cual proporcionó 0.023 g del compuesto 117.

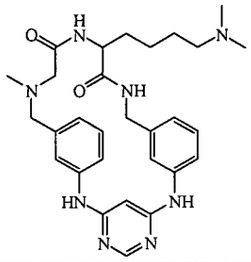
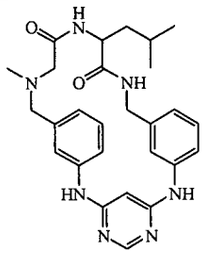
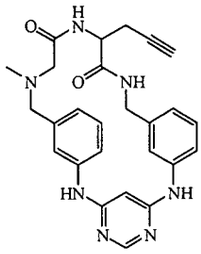
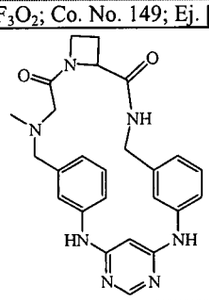
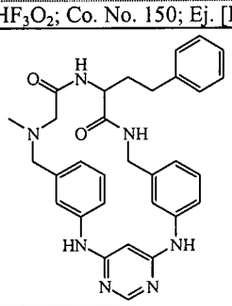
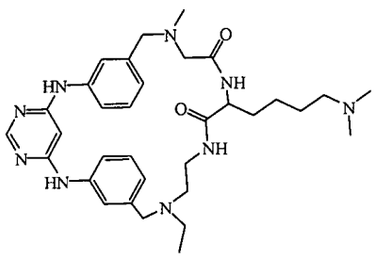
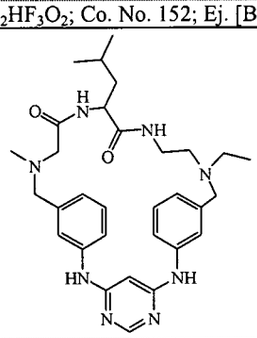
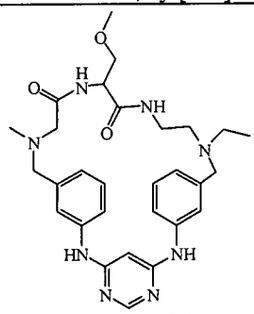
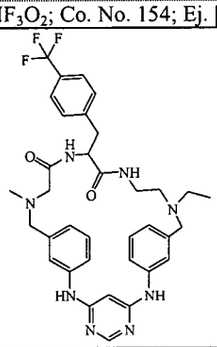
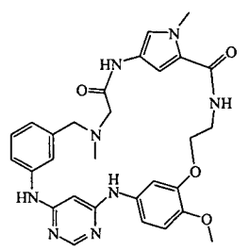
El cuadro F-1 enumera los compuestos que se prepararon de acuerdo a uno de los Ejemplos anteriores. Las abreviaturas siguientes se usaron en los cuadros: .$C_2HF_3O_2$ representa la sal de trifluoracetato.

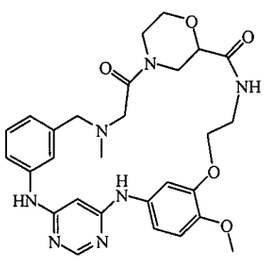
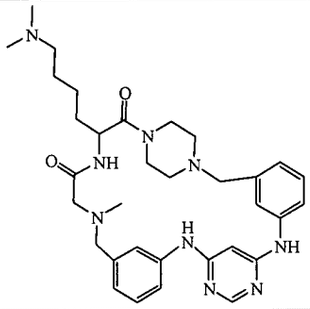
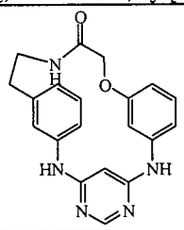
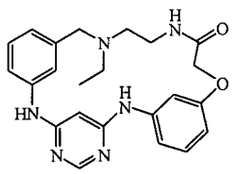
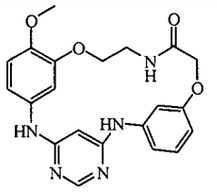
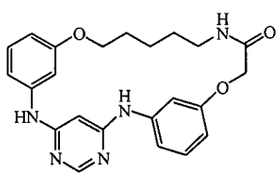
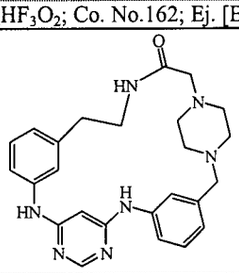
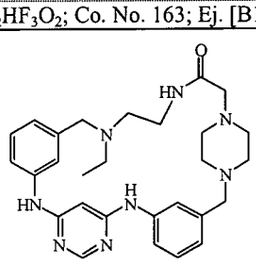
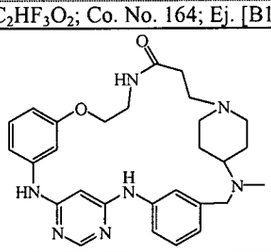
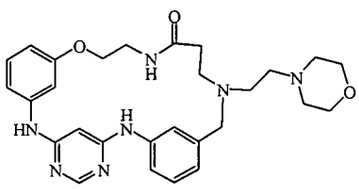
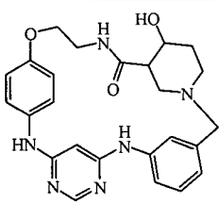
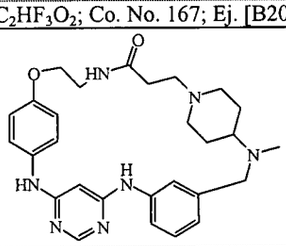
CUADRO F-1

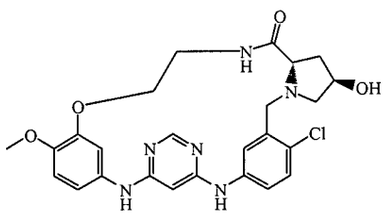
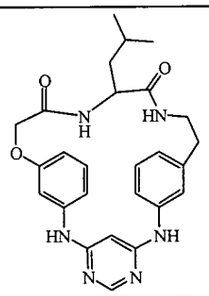
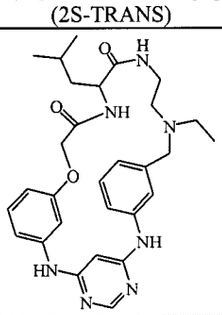
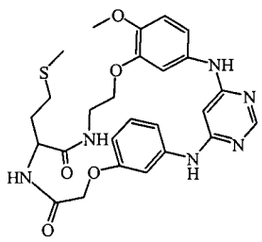
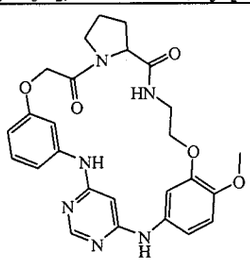
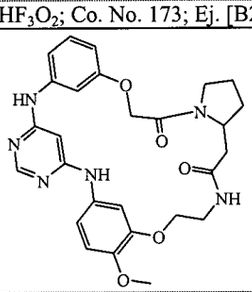
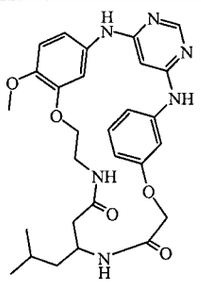
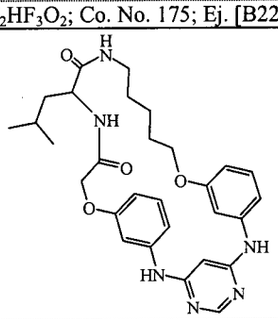
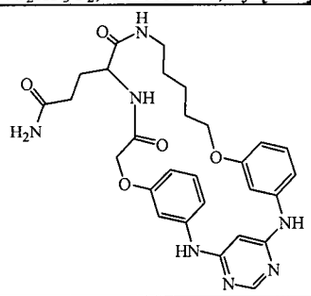
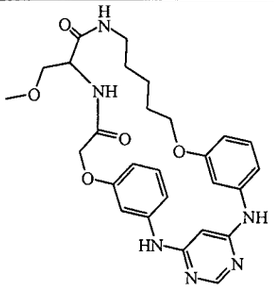
	
.2 $C_2HF_3O_2$; Co. No.118; Ej. [B20]	Co. No. 119; Ej. [B20]
	
Co. No. 120; Ej. [B20]	Co. No. 121; Ej. [B20]
	
Co. No. 122; Ej. [B20]	Co. No. 123; Ej. [B20]
	
Co. No. 124; Ej. [B19]	Co. No. 125; Ej. [B20]
	
Co. No. 126; Ej. [B20]	Co. No. 127; Ej. [B20]

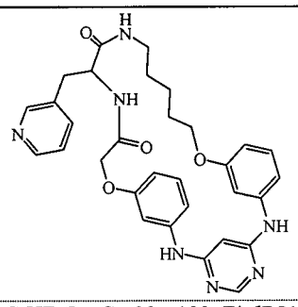
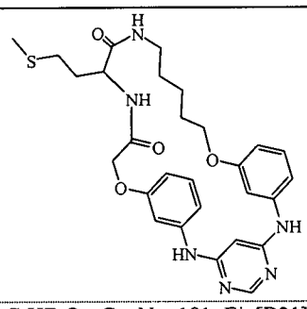
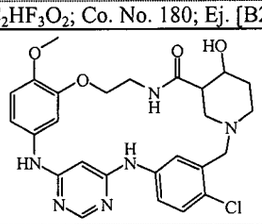
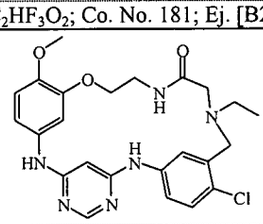
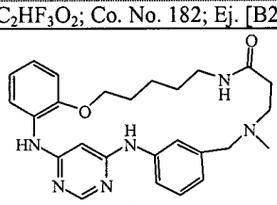
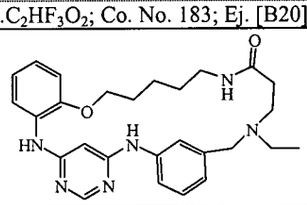
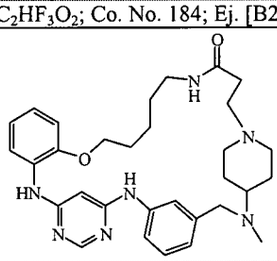
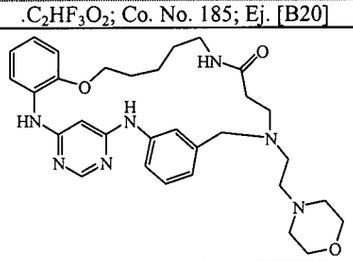
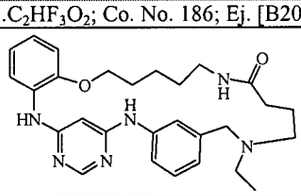
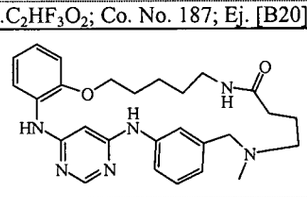
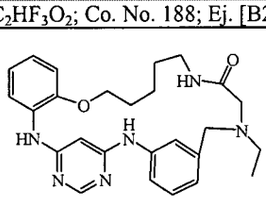
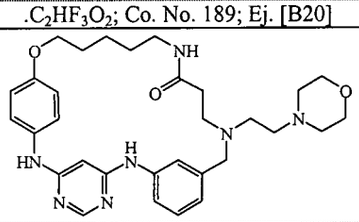
	
Co. No. 128; Ej. [B20]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 129; Ej. [B22]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 130; Ej. [B22]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 131; Ej. [B23]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 132; Ej. [B22]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 133; Ej. [B22]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 134; Ej. [B22]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 135; Ej. [B22]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 136; Ej. [B22]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 137; Ej. [B22]

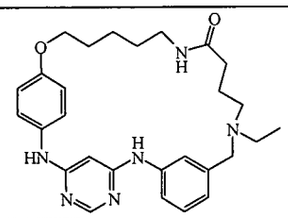
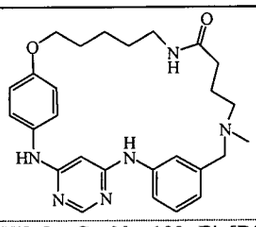
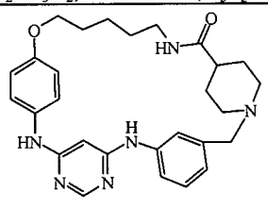
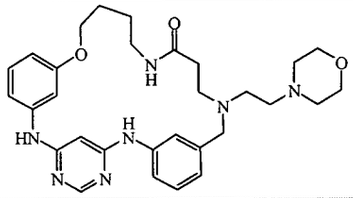
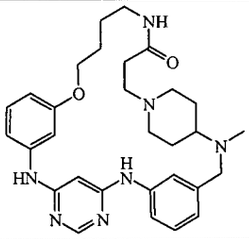
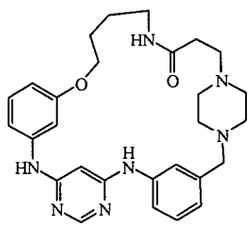
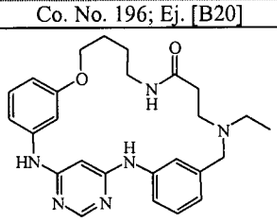
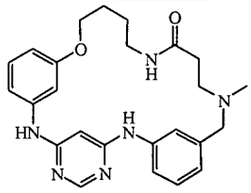
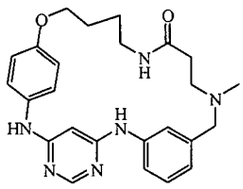
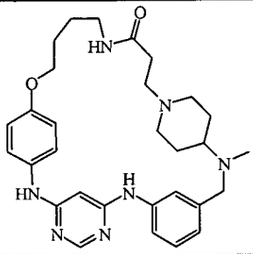
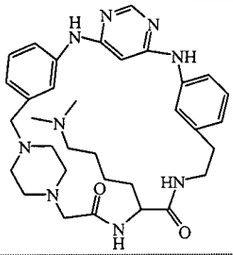
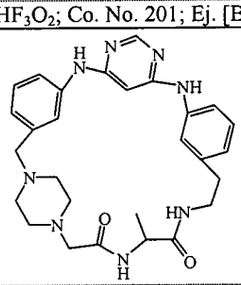
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 138; Ej. [B21]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 139; Ej. [B21]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 140; Ej. [B22]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 141; Ej. [B21]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 142; Ej. [B21]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 143; Ej. [B21]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 144; Ej. [B21]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 145; Ej. [B20]; (RS)
	
Co. No. 146; Ej. [B20]	Co. No. 147; Ej. [B19]

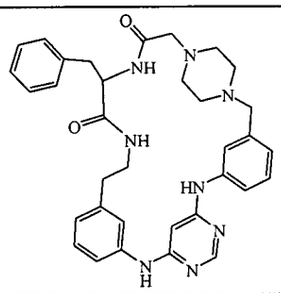
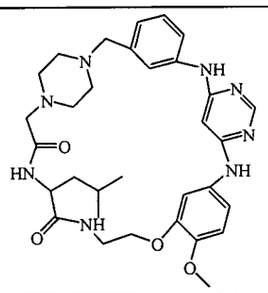
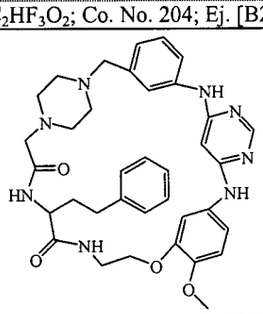
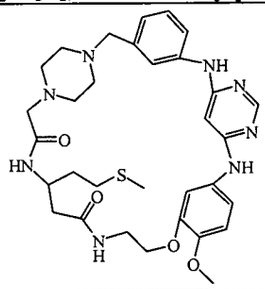
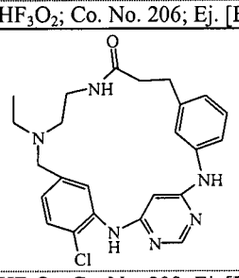
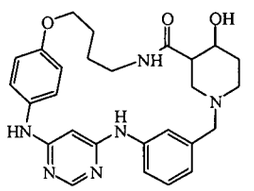
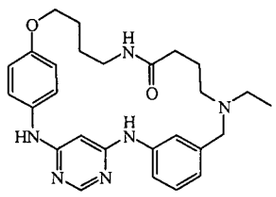
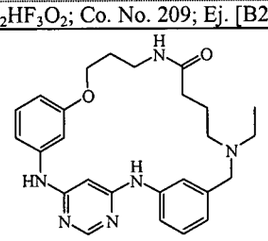
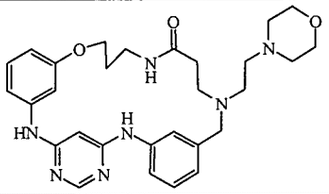
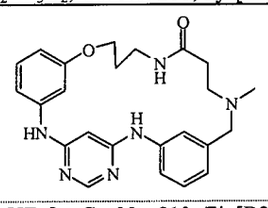
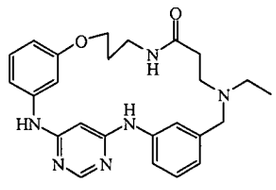
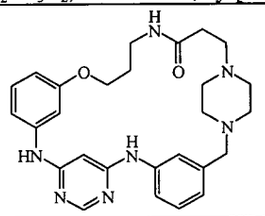
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 148; Ej. [B22]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 149; Ej. [B22]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 150; Ej. [B22]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 151; Ej. [B22]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 152; Ej. [B22]	Co. No. 153; Ej. [B21]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 154; Ej. [B21]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 155; Ej. [B21]
	
.C2HF3O2; Co. No. 156; Ej. [B21]	.C2HF3O2; Co. No. 157; Ej. [B22]

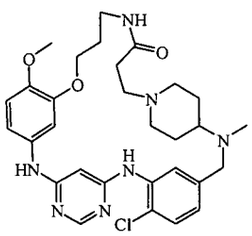
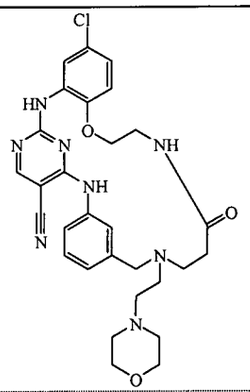
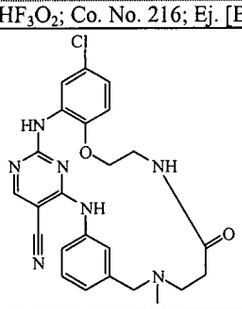
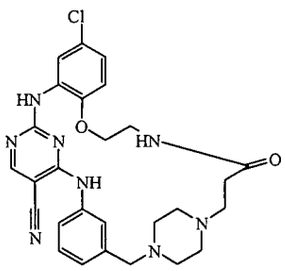
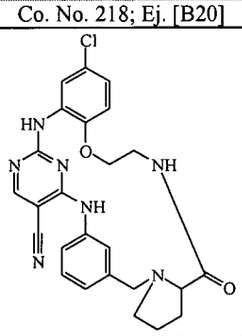
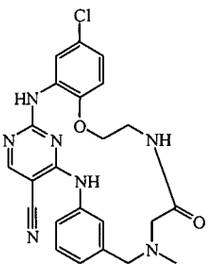
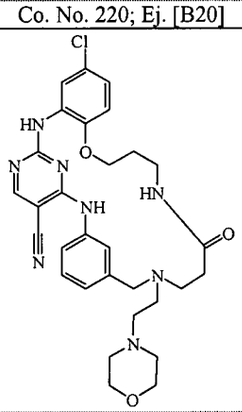
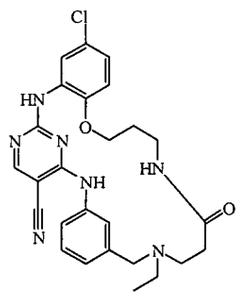
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 158; Ej. [B22]; (RS)	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 159; Ej. [B21]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 160; Ej. [B19]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 161; Ej. [B19]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No.162; Ej. [B19]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 163; Ej. [B19]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 164; Ej. [B19]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 165; Ej. [B19]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 166; Ej. [B20]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 167; Ej. [B20]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 168; Ej. [B20]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 169; Ej. [B20]

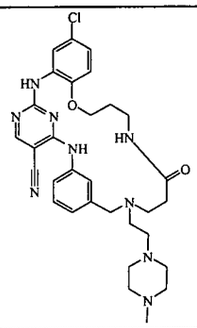
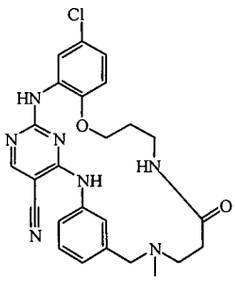
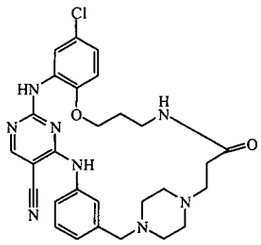
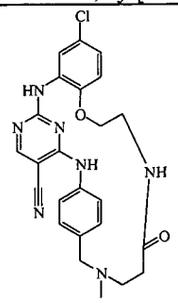
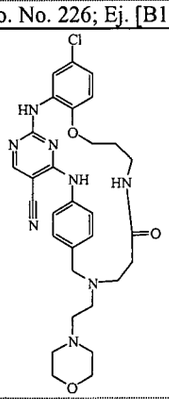
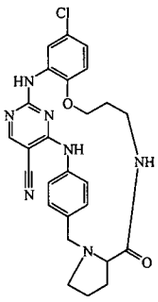
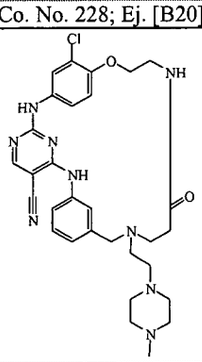
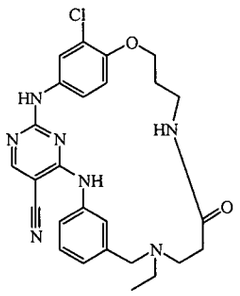
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 170; Ej. [B20]; (2S-TRANS)	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 171; Ej. [B22]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 172; Ej. [B22]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 173; Ej. [B21]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 174; Ej. [B22]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 175; Ej. [B22]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 176; Ej. [B21]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 177; Ej. [B21]
	
.C2HF3O2; Co. No. 178; Ej. [B21]	.C2HF3O2; Co. No. 179; Ej. [B21]

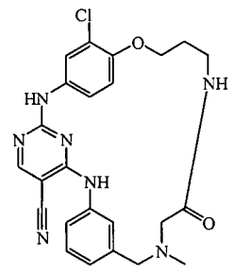
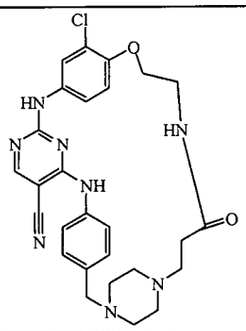
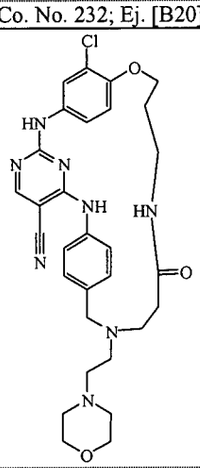
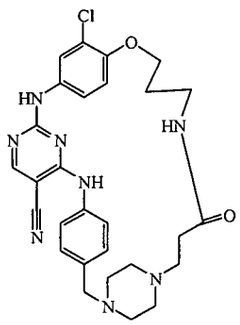
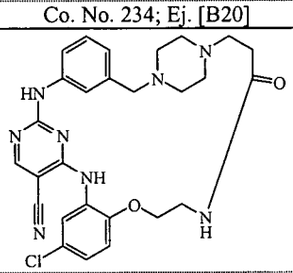
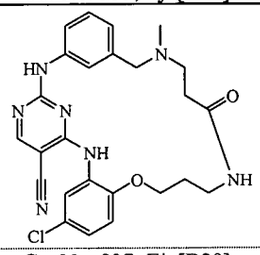
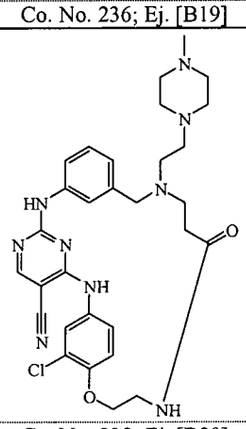
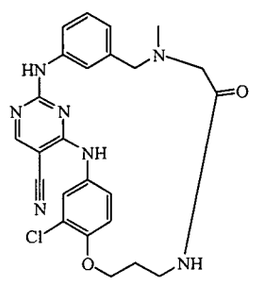
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 180; Ej. [B21]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 181; Ej. [B21]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 182; Ej. [B20]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 183; Ej. [B20]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 184; Ej. [B20]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 185; Ej. [B20]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 186; Ej. [B20]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 187; Ej. [B20]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 188; Ej. [B20]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 189; Ej. [B20]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 190; Ej. [B20]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 191; Ej. [B20]

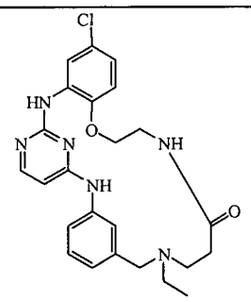
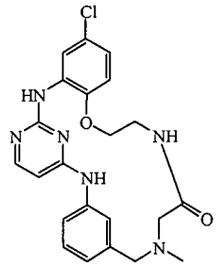
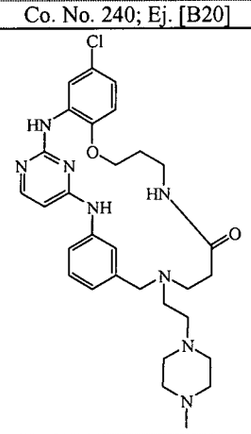
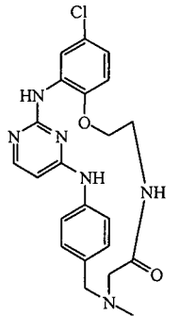
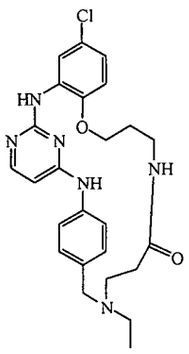
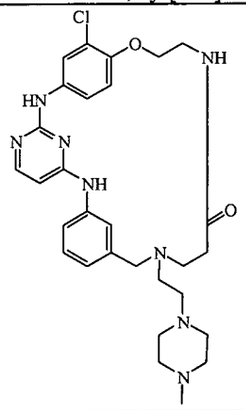
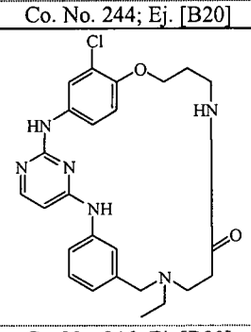
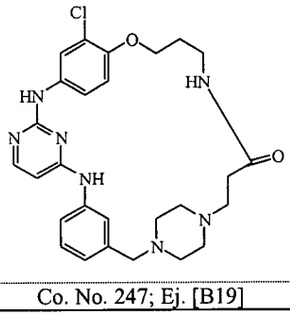
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 192; Ej. [B20]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 193; Ej. [B20]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 194; Ej. [B20]	Co. No. 195; Ej. [B20]
	
Co. No. 196; Ej. [B20]	Co. No. 197; Ej. [B19]
	
Co. No. 198; Ej. [B20]	Co. No. 199; Ej. [B20]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No.200; Ej. [B20]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 201; Ej. [B20]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 202; Ej. [B24]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 203; Ej. [B24]

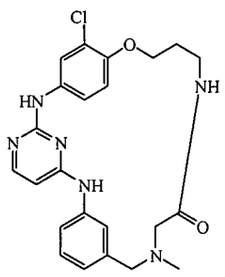
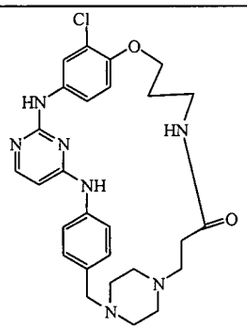
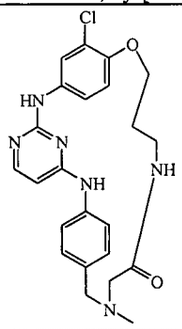
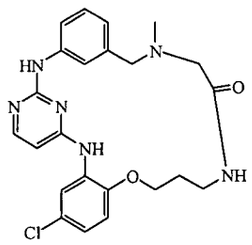
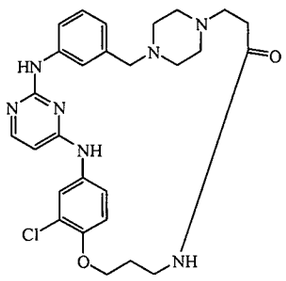
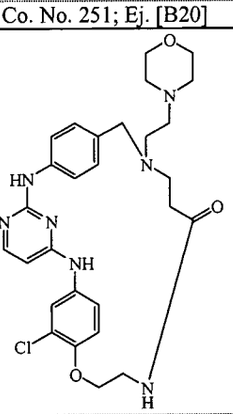
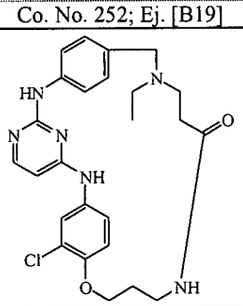
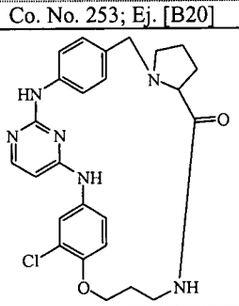
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 204; Ej. [B24]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 205; Ej. [B24]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 206; Ej. [B24]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 207; Ej. [B24]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 208; Ej. [B20]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 209; Ej. [B20]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 210; Ej. [B20]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 211; Ej. [B20]
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 212; Ej. [B20]	.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 213; Ej. [B20]
	
.C2HF3O2; Co. No. 214; Ej. [B20]	.C2HF3O2; Co. No. 215; Ej. [B19]

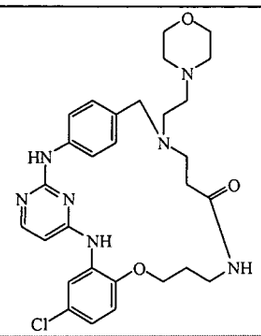
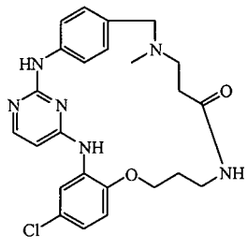
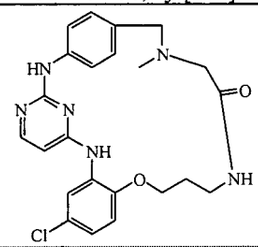
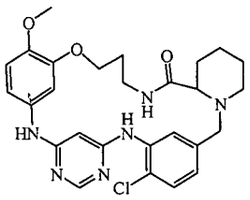
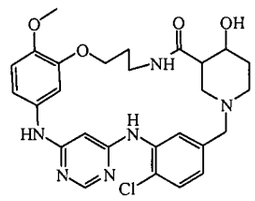
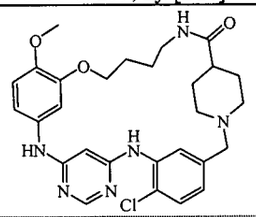
	
.$C_2HF_3O_2$; Co. No. 216; Ej. [B20]	Co. No. 217; Ej. [B20]
	
Co. No. 218; Ej. [B20]	Co. No. 219; Ej. [B19]
	
Co. No. 220; Ej. [B20]	Co. No. 221; Ej. [B20]
	
Co. No. 222; Ej. [B20]	Co. No. 223; Ej. [B20]

	
Co. No. 224; Ej. [B20]	Co. No. 225; Ej. [B20]
	
Co. No. 226; Ej. [B19]	Co. No. 227; Ej. [B20]
	
Co. No. 228; Ej. [B20]	Co. No. 229; Ej. [B20]
	
Co. No. 230; Ej. [B20]	Co. No. 231; Ej. [B20]

	
Co. No. 232; Ej. [B20]	Co. No. 233; Ej. [B19]
	
Co. No. 234; Ej. [B20]	Co. No. 235; Ej. [B19]
	
Co. No. 236; Ej. [B19]	Co. No. 237; Ej. [B20]
	
Co. No. 238; Ej. [B20]	Co. No. 239; Ej. [B20]

	
Co. No. 240; Ej. [B20]	Co. No. 241; Ej. [B20]
	
Co. No. 242; Ej. [B20]	Co. No. 243; Ej. [B20]
	
Co. No. 244; Ej. [B20]	Co. No. 245; Ej. [B20]
	
Co. No. 246; Ej. [B20]	Co. No. 247; Ej. [B19]

	
Co. No. 248; Ej. [B20]	Co. No. 249; Ej. [B19]
	
Co. No. 250; Ej. [B20]	Co. No. 251; Ej. [B20]
	
Co. No. 252; Ej. [B19]	Co. No. 253; Ej. [B20]
	
Co. No. 254; Ej. [B20]	Co. No. 255; Ej. [B20]

	
Co. No. 256; Ej. [B20]	Co. No. 257; Ej. [B20]
	
Co. No. 258; Ej. [B20]	Co. No. 259; Ej. [B20]
	
Co. No. 260; Ej. [B20]	Co. No. 261; Ej. [B20]

Identificación del compuesto

Métodos LCMS

El gradiente de HPLC fué suministrado por el sistema Waters Alliance HT 2790 con un calefactor de columna a 40°C. El flujo de la columna se derivó a un detector de disposición fotodiódica(PDA) Waters 996 y a un espectrómetro de masa Waters-Micromass ZQ con una fuente de ionización con electropulverización que funciona en modo de ionización positivo y negativo.

Método 1

La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3.5 mm, 4.6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1.6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A 95% de acetato de amonio 25mM + 5% de acetonitrilo; (fase móvil B: acetonitrilo; (fase móvil C: metanol) con una condición de gradiente de 100 % A a 50% B y 50% C en 6.5 minutos, a 100% B en 1 minuto, 100% B durante 1 minuto y reequilibrio con 100 % A durante 1.5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 uL.

Método 2

La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una Chromolith (4.6 x 25 mm) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A 95% 25mM de acetato de amonio + 5% acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol para tener una condición gradiente desde 96 % A a 2% B y 2% C en 0.9 minutos, a 49 % B y 49 % C en 0.3 minutos, 100% B durante 0.2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 uL.

Método 3

La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3.5 mm, 4.6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1.6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A metanol/H2O; (fase móvil B: 0.1 %

de ácido fórmico) para tener una condición gradiente desde 100 % B a 5 % B en12 minutos Se usó un volumen de inyección de 10 uL.

Método 4

La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3.5 mm, 4.6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1.6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A 95% 25mM de acetato de amonio + 5% acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para tener una condición gradiente desde 100% A a 30% A, 35% B; 35% C en 3 minutos a 50 % B y 50% C en 3.5 minutos, a 100 % B en 0.5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 uL.

Método 5

La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Kromasil C18 (3.5 mm, 4.6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A acetato de amonio; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: ácido fórmico) para tener una condición gradiente desde 30 % A, 40 % B, 30 % C durante 1 minuto a 100 % B durante 5 minutos. Se usó un volumen de inyección de10 uL.

Método 6

La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3.5 mm, 3.9 x 150 mm) con una velocidad de flujo de 1 ml/min. Se

emplearon tres fases móviles (fase móvil A acetato de amonio; fase móvil B: acetonitrilo fase móvil C: ácido fórmico) para tener una condición gradiente desde 85 % A, 15 % B durante 3 minutos a 80 % B durante 6 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 uL.

CUADRO

Tiempo de retención (RT en minutos) y peso molecular como MH^+

Co. No.	método LCMS	Rt	MH^+	Co. No.	método LCMS	Rt	MH^+
2	1	3.96	374	14	1	2.83	391
3	1	3.05	373	15	1	4.53	511
5	1	3.09	400	16	5	2.8	516
6	3	7.78	552	17	4	5.42	400
7	1	6.17	441	18	1	4.47	415
8	1	3.48	431	19	1	4.77	376
9	4	5.15	348	20	3	6.92	373
10	1	4.08	431	21	1	4.77	404
11	1	3.79	435	22	1	4.38	390
12	6	8.6	553	23	2	0.73	348
13	6	7.81	442	25	3	9.09	417

Co. No.	método LCMS	Rt	MH^+	Co. No.	método LCMS	Rt	MH^+
26	1	5.16	431	59	2	0.6	474
27	3	8.44	403	61	2	0.6	432
28	3	9.12	417	62	1	3.65	449
31	3	6.9	538	63	2	0.65	389
34	1	5.95	441	64	2	0.65	419
37	1	7.1	499	65	2	0.63	455
41	1	3.67	417	66	4	4.85	431
42	2	0.7	417	67	4	5.45	557
43	3	3.18	415	68	4	5.53	530
44	2	0.81	429	69	4	6.1	514
45	1	3.5	399	70	4	5.75	532
46	4	5.29	408	71	4	6.08	532
47	2	0.66	332	72	4	5.73	472
48	2	0.71	392	73	4	5.6	472
49	2	0.83	461	74	4	6.43	628
50	4	5.78	375	75	4	6.87	628
51	4	5.35	446	76	4	7.32	649
52	4	5.37	444	77	4	5.78	617
53	2	0.89	401	78	4	5.78	617
54	2	0.93	461	79	4	6.31	574
55	2	0.84	403	80	4	6.68	574
56	2	0.73	470	81	4	5.75	562
57	2	4.21	445	82	4	6.07	562
58	2	3.75	417	83	4	6.65	638

Co. No.	método LCMS	Rt	MH^+	Co. No.	método LCMS	Rt	MH^+
84	4	5.63	626	109	1	3.46	521
85	4	6.18	583	110	3	0.78	400
86	4	6.71	583	118	4	5.36	435
87	4	5.83	527	119	1	3.46	601
88	1	4.19	461	120	1	3.86	601
90	1	4.33	475	121	3	4.65	495
91	1	3.84	475	122	3	4.61	469
92	1	3.41	477	123	1	4.53	483
93	1	2.85	489	113	3	6.37	497
94	1	3.44	490	124	3	6.14	538
95	4	5.42	477	125	3	6.83	582
96	4	5.55	461	126	3	4.72	595
97	4	5.13	518	127	3	5.72	566
98	4	6.26	525	128	3	7.15	446
99	4	5.43	491	115	3	3.89	504
100	4	5.91	449	129	3	7.18	461
101	4	4.98	463	130	3	7.23	461
102	4	6.16	511	131	3	6.38	459
103	6	7.2	483	132	3	7.86	509
104	6	6.73	576	133	3	3.16	575
105	6	7.74	525	134	3	5.82	532
106	6	7.43	624	135	3	7.33	572
107	6	7.03	596	136	3	4.71	532
108	6	6.53	438	137	3	4.93	573

Co. No.	método LCMS	Rt	MH^+	Co. No.	método LCMS	Rt	MH^+
138	3	4.38	564	163	3	8.29	420
139	3	7.36	521	164	3	4.33	444
140	3	6.22	519	165	3	2.95	501
141	3	7.71	535	112	3	5.89	502
142	3	3.09	573	116	4	5.48	475
143	3	5.59	530	171	4	5.97	475
144	3	5.56	570	172	4	6.37	532
146	3	4.96	509	173	4	5.51	539
147	3	4.35	523	174	4	5.38	505
148	3	3.4	531	175	4	5.49	519
149	3	3.6	488	176	4	5.69	535
150	3	4.35	470	177	4	6.38	533
151	3	4.32	458	178	4	5.6	548
152	3	6.34	536	179	4	6.02	521
154	3	4.58	559	180	4	5.84	568
155	3	3.05	547	181	4	6.15	551
156	3	6.46	661	117	4	6.04	557
157	3	5.08	557	202	4	5.04	600
158	3	4.48	548	203	4	5.56	515
114	3	7.89	650	204	4	5.99	591
159	3	2.3	600	205	4	5.84	603
160	3	6.11	362	206	4	6.18	651
161	3	4.39	419	207	4	5.77	635
162	3	6.24	408	208	4	4.3	451

C. Ejemplos farmacológicos

La inhibición *in vitro* de un panel de cinasas se verificó usando la tecnología de filtro de fibra de vidrio descrita por Davies, S.P. et al., Biochem J. (2000), 351; p.95-105.

En la tecnología de filtro de fibra de vidrio la actividad de la cinasa de interés se midió usando un sustrato apropiado que se incubó con la proteina cinasa antes mencionada en presencia de ATP radiorrotulado (^{33}P) La fosforilación (^{33}P) del substrato se midió subsiguientemente como radioactividad ligada sobre un filtro de fibra de vidrio.

Descripción detallada

Todas las cinasas se pre-diluyeron a una concentración de trabajo de 10x antes de la adición al ensayo. La composición del regulador de pH de dilución para cada cinasa se detalla a continuación.

Composición reguladora de pHr	**Cinasa(s)**
50 mM Tris pH 7.5, 0.1 mM EGTA, 0.1 mM Na3VO4, 0.1% β-mercaptoetanol, 1 mg/ml BSA	CSK, Lyn
20 mM MOPS pH 7.0, 1 mM EDTA, 0.1% β-mercaptoetanol, 0.01% Brij-35, 5% glicerol, 1 mg/ml BSA	Abl, EGFR, Fes, Fms, Flt3, Fyn, GSK3□, Lck, Yes

Todos los sustratos se disolvieron y diluyeron a cargas de trabajo en agua desionizada, aparte de histona H1 (10x de carga de trabajo en 20 mM MOPS pH 7.4), PDKtida (10x carga de trabajo en 50mM Tris pH 7.0) y ATF2

(que típicamente almacenó a 20x la carga de trabajo 50 mM Tris pH 7.5, 150 mM NaCl, 0.1 mM EGTA, 0.03% Brij-35, 50% glicerol, 1 mM benzamidina, 0.2 mM PMSF y 0.1% β-mercaptoetanol).

EJEMPLO C.1

Abl humano

En un volumen de reacción final de 25 µl, se incubó Abl (h) (5-10 mU) con 8 mM de MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 50 µM de EAIYAAPFAKKK, 10 mM de Acetato de MgAy [γ-^{33}P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inició por adición de la mezcla MgATP .Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se salpicaron 10 µl de la reacción sobre un 0 P30 y se lavó tres veces durante 5 minutos en 75 mM de ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y recuento por centelleo.

EJEMPLO C.2

CSK humano

En un volumen de reacción final de 25 µl, se incubó, CSK (h) (5-10 mU) con 50 mM Tris pH 7.5, 0.1 mM de EGTA, 0.1 mM de Na3VO4, 0.1% de β-mercaptoetanol, 0.1 mg/ml poli(Glu, Tyr) 4:1, 10 mM de MnCl2, 10 mM de acetato de Mg y [γ-^{33}P-ATP] actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inició por adición de la mezcla MgATP .Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se salpicaron 10 µl de la reacción sobre un Filtermat A y se lavó tres veces durante 5 minutos en 75 mM de ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y recuento por centelleo.

EJEMPLO C.3

cSRC humano

En un volumen de reacción final de 25 µl, se incubó, cSRC (h) (5-10 mU) con 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 250 µM KVEKIGEGTYGVVYK (péptido Cdc2), 10 mM de acetato de Mg y [γ-^{33}P-ATP] actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inició por adición de la mezcla MgATP .Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió

mediante adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se salpicaron 10 µl de la reacción sobre un filtermat P30 y se lavó tres veces durante 5 minutos en 75 mM de ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y recuento por centelleo.

EJEMPLO C.4

EGFR humano

En un volumen de reacción final de 25 µl, se incubó, EGFR (h) (5-10 mU) con 8 mM de MOPS pH 7.0, 0.2 mM de EDTA, 10mM de MnCl2, 0.1 mg/ml poly(Glu, Tyr) 4:1, 10 mM de acetato de Mg y [γ-^{33}P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inició por adición de una mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se salpicaron 10 µl de la reacción sobre un Filtermat A y se lavó tres veces durante 5 minutos en 75 mM de ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y recuento por centelleo.

EJEMPLO C.5

Fes humano

En un volumen de reacción final de 25 µl, se incubó Fes (h) (5-10 mU) con 8 mM de MOPS pH 7.0, 0.2 mM de EDTA, 0.1 mg/ml de poly(Glu, Tyr) 4:1, 10 mM de acetato de Mg y [γ-^{33}P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inició por adición de una mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se salpicaron 10 µl de la reacción sobre un Filtermat A y se lavó tres veces durante 5 minutos en 75 mM de ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y recuento por centelleo.

EJEMPLO C.6

Flt3 humano

En un volumen de reacción final de 25 µl, se incubó Flt3 (h) (5-10 mU) con 8 mM de MOPS a pH 7..0, 0.2 mM de EDTA, 50 µM de EAIYAAPFAKKK, 10 mM de acetato de Mg y [γ-^{33}P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inició por adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante adición

de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se salpicaron 10 µl de la reacción sobre un Filtermat P30 y se lavó tres veces durante 5 minutos en 75 mM de ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y recuento por centelleo.

EJEMPLO C.7

Fms humano

En un volumen de reacción final de 25 µl, se incubó Fms (h) (5-10 mU) con 8 mM de MOPS a pH 7.0, 0.2 mM de EDTA, 250 µM de KKKSPGEYVNIEFG, 10 mM de acetato de Mg y [γ-^{33}P-ATP (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inició por adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se salpicaron 10 µl de la reacción sobre un Filtermat P30 y se lavó tres veces durante 5 minutos en 75 mM de ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y recuento por centelleo.

EJEMPLO C.8

GSK3ß humano

En un volumen de reacción final de 25 µl, se incubó GSK3ß (h) (5-10 mU) con 8 mM de MOPS pH 7.0, 0.2 mM de EDTA, 20µM de YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(p)EDEEE (fospho péptido GS2), 10 mM de acetato de Mg y [γ -^{33}P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inició por adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se salpicaron 10 µl de la reacción sobre un Filtermat P30 y se lavó tres veces durante 5 minutos en 75 mM de ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y recuento por centelleo.

EJEMPLO C.9

Lck humano

En un volumen de reacción final de 25 µl, se incubó Lck (h) (5-10 mU con 50 mM de Tris pH 7.5, 0.1 mMde EGTA, 0,.1 mM de Na3VO4, 250 µM deKVEKIGEGTYGVVYK (péptido Cdc2), 10 mM de acetato de Mg y [γ-^{33}P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inició por adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se

interrumpió mediante adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se salpicaron 10 µl de la reacción sobre un Filtermat P30 y se lavó tres veces durante 5 minutos en 75 mM de ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y recuento por centelleo.

EJEMPLO C.10

Lyn humano

En un volumen de reacción final de 25 µl, se incubó Lyn (h) (5-10 mU) con 50 mM de Tris pH 7.5, 0.1 mM de EGTA, 0.1 mM de Na3VO4, 0.1% de β-mercaptoetanol, 0.1 mg/ml de poly(Glu, Tyr) 4:1, 10 mM de acetato de Mg y [γ-^{33}P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inició por adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se salpicaron 10 µl de la reacción sobre un Filtermat A y se lavó tres veces durante 5 minutos en 75 mM de ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y recuento por centelleo.

EJEMPLO C.11

Yes humano

En un volumen de reacción final de 25 µl, se incubó Yes (h) (5-10 mU) con 8 mM de MOPS pH 7.0, 0.2 mM de EDTA, 0.1 mg/ml de poly(Glu, Tyr) 4:1, 10 mM de acetato de Mg y [γ-^{33}P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inició por adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se salpicaron 10 µl de la reacción sobre un Filtermat A y se lavó tres veces durante 5 minutos en 75 mM de ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y recuento por centelleo.

Los cuadros siguientes proveen los resultados para los compuestos de acuerdo con la invención, obtenidos en una concentración de ensayo de 10^{-6} M usando los ensayos de cinasa antes mencionados.

Resultado 1 = 10-30% de inhibición, Resultado 2 = 30-60% de inhibición, Resultado 3 = 60-80% de inhibición y Resultado 4 = > 80% de inhibición.

Comp. No.	C1	C2	C3	C4	C4	C6	C7	C8	C9	C10	C11
103	4	2	4	4	3			1	4	4	4
12	2		4	4	2				4	4	4
36	2	1	1	4	1	1	1		2	3	1
37	2	1	1	3	1		1	1	2	2	1
39		1			1		1	1	1		
38		1	1	3			2	1		1	1
40				4		1		1	1		4
8	1	1		1			2			1	1
34		1	1	2	1	1	1		1	1	1
41					1			1		1	
57						2					
58		3				1	2			1	
60							1				1
61							3				1
109									1	1	1
108											1
35	4	1	1	2	1	2	2	1	2	2	3
42		2	1			2	2	1	2		3
43				2		2	2		1	2	1
13	1		1	4					2	4	4
105	4	2	4	4	3		1	1	4	4	4
106	4	3	4	4	4	1	1	1	4	4	4
107	4	3	4	4	4				4	4	4
27	1			1	1	3	2	2	2	1	1
28	1	1	2		1	3	2	3	2	1	3
25	1	2	1	1	3	4	2	2	2	1	1
2	1		2		1	4	2	3	2	1	2
20	1		1	1	1	2	1	3			1
29			1			4	1		2		3
26	1	1	1	1	2	3	2	1	1	2	1
3		1	1		1	2	2		1		1
18	1			1	1	2	2		1	2	1
21	1		1			3	2	1	2	1	1
19	1		1	1		2	1	1	2	1	2
5						1					
22	1	1	1		1	2	1		1	1	1
23	1				1	2					
31	2		2	2		2		1	3	4	4
6			1	1	1	2		2	2	1	2
4	1		2		2	4	3		2	1	2
24	2		1			3	1		2	1	1
32	3	1	4	4	4	4	1	4	4	4	4
33	3		4	3	2	4		2	3	4	4

EJEMPLO C.12

Inhibición *in vitro* de EGFR (Ensayo de Placa Evaporativa)

La inhibición *in vitro* de EGFR se verificó usando la tecnología de Placa Evaporativa o bien la tecnología de filtro de fibra de vidrio descrita por Davies, S.P. et al., Biochem J. (2000), 351; p.95-105. La tecnología de Placa Evaporativa ha sido descrita en forma general por B.A. Brown *et al.* en High Throughput Screening (1997), p.317-328. Editor: Devlin, John P. Publicador: Dekker, New York, N. Y.

En el ensayo de reacción de cinasa EGFR, un sustrato de cinasa que consiste en poli(L-tirosina de ácido L-glutámico) (poli(GT)biotina), se incuba con la proteína antes mencionada en presencia de ATP radiorrotulado (^{33}P). La fosforilación (^{33}P) del sustrato es subsiguientemente medida como energía emitida usando una Placa Evaporativa recubierta con estreptavidina (PerkinElmer Life Sciences) que captura y cuantifica la unión del substato radiorrotulado y marcado con biotina.

Descripción Detallada

La reacción de cinasa EGFR, se llevó a cabo a 30°C durante 60 minutos en una Placa Evaporativa de 96 receptáculos (PerkinElmer Life Sciences). Para cada uno de los compuestos de ensayo se efectuó una respuesta de dosis total 1.10^{-6}M a 1.10^{-10}M. Como compuestos de referencia, se usaron IRESSA® y Tarceva™ (erlotinib). El volumen de reacción de 100 µl

contiene 54.5 mM de TrisHCl pH 8.0, 10 mM de $MgCl_2$, 100 µM de Na_3VO_4 , 5,0 µM de ATP no rotulado, 1mM de DTT, 0.009% de BSA, 0.8 µCi d $AT^{33}P$, 0.35 µg/receptáculo de poly(GT)biotina y 0.5 µg de EGFR-dominio cinasa /receptáculo.

La reacción se detuvo aspirando la mezcla de reacción y lavando la placa 3x con 200 µl de regulador de pH de lavado/detención (PBS + 100 mM EDTA). Después de la etapa de lavado final se agregaron 200 µl de regulador de pH de lavado/detención a cada receptáculo y se determinó la cantidad de Poli(GT)biotina (^{33}P) fosforilada por recuento (30 seg/receptáculo) en un contador por centelleo de placa microevaluadora

En el ensayo de reacción de cinasa EGFR con tecnología de filtro de fibra de vidrio, se incubó un substrato de cinasa que consistía en poli(L-tirosina de ácido L-glutámico) (poli(GT) con la proteína antes mencionada en presencia de ATP radiorrotulado (^{33}P). La fosforilación (^{33}P) del sustrato se midió subsiguientemente como radioactividad adherida sobre el filtro de fibra de vidrio.

Descripción Detallada

La reacción de cinasa EGFR, se lleva a cabo a 25°C durante 10 minutos en una placa microevaluadora de 96 receptáculos Para cada uno de los compuestos de ensayo se efectuó una respuesta de dosis total de 1.10^{-6}M a 1.10^{-10}M. Como compuestos de referencia, se usaron IRESSA® y Tarceva™ (erlotinib). El volumen de reacción de 25 µl contiene 60 mM de TrisHCl pH 7.5,

3 mM de $MgCl_2$, 3 mM de Mn Cl_2 , 3 μM de Na_3VO_4 , 50 μg/ml de PEG20000, 5.0 μM de ATP no rotulado, 1mM de DTT, 0.1 de μCi $AT^{33}P$, 62.5 ng/receptáculo de poli(GT) y 0.5 μg de EGFR- dominio cinasa /receptáculo.

La reacción se detuvo agregando 5 μl de una solución de ácido fosfórico al 3%. 10 μl de la mezcla de reacción se salpicaron luego sobre un filtro Filtermat A (Wallac) y se lavaron 3 veces durante 5 min en 75 mM de ácido fosfórico y 1 vez durante 5 minutos en metanol antes de secado y cuantificación en Typhoon (Amersham) usando un tamiz de almacenamiento phosphorage LE.

De manera similar a la anterior, la inhibición *in vitro* de dos otras cinasas, es decir ErbB2 humana y ErbB4 humana se ensayó para algunos de los compuestos de acuerdo con la invención.

EJEMPLO C.13

ErbB2 humana

En un volumen de reacción final de 25 *μl*, se incubó ErbB2 (h) (5-10 mU) con 8 mM de MOPS pH 7.0, 0.2 mM de EDTA, 10 mM de MnCl2, 0.1 mg/ml de poli(Glu, Tyr) 4:1, 10 mM de acetato de Mg y [*γ*-33P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentracion según se requiera). La reacción se inició por adición de la mezcla MgATP .Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante adición de 5 μl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se

salpicaron 10 µl de la reacción sobre un Filtermat A y se lavó tres veces durante 5 minutos en 75 mM de ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y recuento por centelleo.

EJEMPLO C.14

ErbB4 humano

En un volumen de reacción final de 25 *µl*, se incubó ErbB2 (h) (5-10 mU) con 8 mM de MOPS pH 7.0, 0.2 mM de EDTA, 10 mM de MnCl2, 0.1 mg/ml de poli(Glu, Tyr) 4:1, 10 mM de acetato de Mg y [*γ*-33P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentracion según se requiera). La reacción se inició por adición de la mezcla MgATP .Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Luego se salpicaron 10 µl de la reacción sobre un Filtermat A y se lavó tres veces durante 5 minutos en 75 mM de ácido fosfórico y una vez en metanol antes del secado y recuento por centelleo.

Los cuadros siguientes proveen los resultados para los compuestos de acuerdo con la invención, obtenidos en estos Ensayos de Placa Evaporativa. Resultado 1 = pIC50 < 5, Resultado 2 = pIC50 de 5 - 6, Resultado 3 = pIC50 > 6.

Compuesto No	C12 EGFR-evaporativa Resultado	C13 ERBB 2 Filtro Resultado	C14 ERBB 4 Filtro Resultado
112	3	3	3
114	3	2	
162	3	2	2
152	3	3	3
159	3	2	
148	3	2	2
158	3	2	
150	3	3	3
161	3	2	3
156	3	2	3
149	3	2	3
151	3	3	3
160	3	2	2
136	3		
180	2		
111	2		
182	2		
173	2		
113	2		
141	2		
196	2		
140	2		
145	2		
195	2		
179	2		
135	2		
190	2		
183	2		
186	2		
127	2		
154	2	2	
199			
119			
197			
126			
124			
122			
153		2	
163		3	
164		2	3
216			2

D. EJEMPLOS DE COMPOSICION

Las formulaciones siguientes ejemplifican composiciones farmacéuticas típicas apropiadas para administración sistémica a sujetos animales y humanos de acuerdo con la presente invención

"Ingrediente activo" (I.A.) tal como se usa en estos ejemplos se refiere a un compuesto de fórmula (I) o a una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo.

EJEMPLO D.1

Tabletas recubiertas con película

Preparación del núcleo de la tableta

Una mezcla de I.A. (100 g), lactosa (570 g) y almidón (200 g) se mezcló bien y a continuación se humectó con una solución de dodecil sulfato de sodio (5 g) y polivinilpirrolidona (10 g) en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla de polvo húmedo se tamizó, se secó y nuevamente se tamizó. Luego se agregó celulosas microcristalina (100 g) y aceite vegetal hidrogenado (15 g). Se mezcló bien todo y se comprimió en tabletas, obteniéndose 10.000 tabletas, cada una de las cuales comprendía 10 mg del ingrediente activo

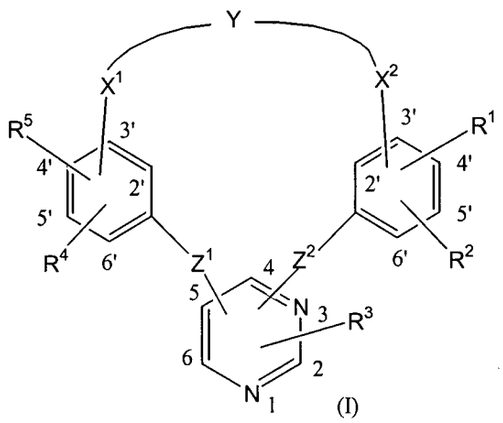
Recubrimiento

A una solución de metil celulosa (10 g) en etanol desnaturalizado (75 ml) se le agregó una solución de etil celulosa (5 g) en DCM (150 ml). Luego se agregaron DCM (75 ml) y 1,2,3-propanotriol (2,5 ml). Se trituró polietilen glicol (10 g se disolvió en diclorometano (75 ml). Esta última solución se agregó a la primera y luego se agregaron octadecanoato de magnesio (2.5 g), polivinil-pirrolidona (5 g) y una suspensión de color concentrado (30 ml) y se homogeneizó todo. Los núcleos de tabletas se recubrieron con la mezcla así obtenida en un aparato para recubrimiento.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto que tiene la fórmula (I)



(I)

las formas de N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas isoméricas de las mismas, donde

Z^1 y Z^2, cada una independientemente representa NR^{22}; en particular Z^1 y Z^2 representa NH;

Y representa -alquilo de C_{3-9}-; -alquenilo de C_{3-9}-; -alquinilo de C_{3-9}-; alquilo C_{3-7}-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, o alquiloxicarbonilamino de C_{1-4}-; -alquenilo C_{3-7}-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o -dialquilamino de C_{1-4}, aminosulfonilo, mono-o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de

C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o alquiloxicarbonilamino de C_{1-4}-; -alquinilo C_{3-7}-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, aminosulfonilo, mono-o dialquilamino de C_{1-4} , aminosulfonilo, mono o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, alquiloxicarbonilamino de C_{1-4}-; -alquiloxi C_{1-5} alquilo C_{1-5}-; -alquilo C_{1-5}-NR^6- alquilo C_{1-5}-; - alquilo C_{1-5}-NR^7-CO- alquilo C_{1-5}-; - alquilo C_{1-6}-CO-NH-; - alquilo C_{1-6}-NH-CO-; - alquilo C_{1-3}-NH-CS-Het^9-;- alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^3-; alquilo C_{1-2}-CO-Het^{10}-CO-; -Het^4-alquilo C_{1-3}-CO-NH- alquilo C_{1-3}-; - alquilo C_{1-7}-CO-; - alquilo C_{1-6}-CO- alquilo C_{1-6}-; - alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-; -NH-CO-L^2-NH-; - alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-; - alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-CO- alquilo C_{1-3}-; - alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-CO-; -CO-NH-L^2-CO-; - alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-NH- alquilo C_{1-3}-; - alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-NH-;- alquilo C_{1-2}-CO-NR^{10}- alquilo C_{1-3}-CO-; - alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2-CO-NH- alquilo C_{1-3}-;-NR^{12}-CO- alquilo C_{1-3}-NH-; Het^5-CO- alquilo C_{1-2}-; - alquilo C_{1-5}-CO-NH- alquilo C_{1-3}-CO-NH-; - alquilo C_{1-5}-NR^{13}-CO- alquilo C_{1-3}-NH-; - Het^6-CO-Het^7-; -Het^8-NH- alquilo C_{1-3}-CO-NH-; - alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^{32}-CO- o alquilo C_{1-3}-CO-Het^{33}-CO-NH-;

X^1 representa un enlace directo, O, -O- alquilo C_{1-2}-, CO, -CO- alquilo C_{1-2}-, NR^{16}, -NR^{16}- alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{17}-, -Het^{23}-, -Het^{23}- alquilo C_{1-2}-, -O-N=CH- o – alquilo de C_{1-2}-;

X^2 representa un enlace directo, O, -O- alquilo C_{1-2}-, CO, -CO- alquilo C_{1-2}-, NR^{18}, -NR^{18}- alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{19}-, -Het^{24}-, -Het^{24}- alquilo C_{1-2}-, -O-N=CH- o alquilo de C_{1-2}-;

R^1 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxi de C_{1-6}-, alquilo de C_{1-6}-, halo-fenil-carbonilamino-, Het^{20}, alcoxi de C_{1-6}- sustituido con halo, Het^1 o alquiloxi de C_{1-4}-, o R^1 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{18} o halo;

R^2 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonilo-, alquiloxicarbonilo de C_{1-4}-, alquilcarbonilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo-, mono-o dialquilaminocarbonilo de C_{1-4} -, alquilo de C_{1-4}-, alquinilo de C_{2-6}-, cicloalquiloxi de C_{3-6}, aminosulfonilo, mono-o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}-sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-6}-;

R^3 representa hidrógeno, ciano, nitro, alquilo de C_{1-4}, o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquiloxi de C_{1-4}-, amino-, mono-o dialquilamino de C_{1-4}-, alquilsulfonilo de C_{1-4} – o fenilo;

R^4 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonilo-, alquiloxicarbonilo de C_{1-4}-, alquilcarbonilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo-, mono- o dialquilaminocarbonilo de C_{1-4}, alquilo de C_{1-4}-, alquinilo de C_{2-6}-, cicloalquiloxi de C_{3-6}-, aminosulfonilo, mono-o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-6}-;

R^5 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxi de C_{1-6}-, alquilo de C_{1-6} -, halo-fenil-carbonilamino-, Het^{21}, alcoxi de C_{1-6} - sustituido con halo, Het^2 o alquiloxi de C_{1-4} -, o R^5 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o

cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{19} o halo;

R^6 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{11}, Het^{12}- alquilo C_{1-4}- fenilalquilo C_{1-4}- o fenilo donde dicho R^6 está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino o alquiloxi de C_{1-4}-;

R^7 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{13}- alquilo C_{1-4}- o alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}-;

R^{10}, R^{12} y R^{13} cada uno independientemente, representan hidrógeno, o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxi, amino, mono- o dialquilamina de C_{1-4}, fenilo, Het^{26} o alquiloxi de C_{1-4};

R^{11} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o representa mono-o dialquilamino C_{1-4}-alquilcarbonilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxi, pirimidinilo, mono- o dialquilamina de C_{1-4} o alquiloxi de C_{1-4};

R^{16} y R^{18} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, alquiloxicarbonilo de C_{1-4}-, Het^{16}, Het^{17}- alquilo C_{1-4}- o fenilalquilo de C_{1-4}-;

R^{17} y R^{19} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{14}, Het^{15}- alquilo C_{1-4}- o fenilalquilo de C_{1-4}-;

R^{22} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, ciano y fenilo;

L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo,

piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, ciano, tiazolilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, hidroxifenilo, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4} -, imidazoilo o guanidino; en particular L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, ciano, tiazolilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, hidroxifenilo, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4} -, imidazoilo o guanidino;

L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituído con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, ciano, tiazolilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, hidroxifenilo, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4} -, imidazoilo o guanidino; en particular L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, imidazoilo o guanidino;

L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, ciano, tiazolilo, polihaloalquilfenilo de

C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, hidroxifenilo, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4} -, imidazoilo o guanidino; en particular L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, indolilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, ciano, hidroxifenil-, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}, alquiloxi de C_{1-4}, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, imidazoilo o guanidino;

Het^1 representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^1 está opcionalmente sustituido con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}- o amino-carbonilo-;

Het^2 representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^2 está opcionalmente sustituido con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}- o amino-carbonilo-;

Het^3 y Het^4 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^3 y Het^4 están

opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{22}-carbonilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}- o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^5 y Het^6 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^5 y Het^6 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}- o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^7 y Het^8 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^7 y Het^8 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}- o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^9 y Het^{10} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, pirrolilo, azetidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo, o piperidinilo donde dichos Het^9 y Het^{10} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}-, hidroxialquilo de C_{1-4} o o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{11} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het^{11} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{12} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{12} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{13} representa un heterociclo seleccionado pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo, están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{14} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{15} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{15} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{16} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, o piperidinilo donde dicho Het^{16} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de

C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{17} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{17} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{18} y Het^{19} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het^{18} o Het^{19} están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4} -alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, o aminocarbonilo-;

Het^{20} y Het^{21} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het^{20} o Het^{21} están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, fenilo, fenilalquilo C_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4} alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, o aminocarbonilo-;

Het^{22} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de

hidroxi, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloC_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^{23} o Het^{24} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{25}, Het^{22}-carbonilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-; y

Het^{25} y Het^{26} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^{25} y Het^{26} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-; Het^{32} y Het^{33} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^{32} y Het^{33} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-.

2.- Un compuesto de fórmula (I), donde:

Z^1 y Z^2, cada una independientemente representa NR^{22};

Y representa -alquilo de C_{3-9}-; -alquenilo de C_{3-9}-; -alquinilo de C_{3-9}-; alquilo C_{3-7}-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4},

aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, o alquiloxicarbonilamino de C_{1-4}-; -alquenilo C_{3-7}-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o -dialquilamino de C_{1-4}, aminosulfonilo, mono-or dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o alquiloxicarbonilamino de C_{1-4}-; -alquinilo C_{3-7}-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, aminosulfonilo, mono-o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o alquiloxicarbonilamino de C_{1-4}-; -alquilo C_{1-5}-oxialquilo C_{1-5}-; - alquilo C_{1-5}-NR^6-alquilo C_{1-5}-;- alquilo C_{1-5}-NR^7-CO- alquilo C_{1-5}-; - alquilo C_{1-6}-CO-NH-; - alquilo C_{1-6}-NH-CO-; - alquilo C_{1-3}-NH-CS-Het^9-;-alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^3-; alquilo C_{1-2}-CO-Het^{10}-CO-; -Het^4-CH_2-CO-NH-alquilo C_{1-3}-, -alquilo C_{1-7}-CO-, -alquilo C_{1-6}-CO-alquiloC_{1-6}-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-CR^8R^9-NH-, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-$CR^{20}R^{21}$-CO-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-$CR^{23}R^{24}$-NH-CO-, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-$CR^{25}R^{26}$-CO-NH -alquilo C_{1-2}-CO-NR^{10}-alquilo C_{1-3}-CO-, -alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2-CO-NH-alquiloC_{1-3}-, -NR^{12}-CO-alquilo C_{1-3}-NH-, Het^5-CO-alquilo C_{1-2}-, -NH-CO-$CR^{27}R^{28}$-NH-alquilo C_{1-5}-CO-NH-alquilo C_{1-3}-CO-NH-, -alquilo C_{1-5}-NR^{13}-CO-alquiloC_{1-3}-NH-, -CO-NH-$CR^{14}R^{15}$-CO-, -Het^6-CO-Het^7-, o -Het^8-NH-alquilo C_{1-3}-CO-NH- ;

X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, CO, -CO- alquilo C_{1-2}, NR^{16}, -NR^{16}-alquilo C_{1-2}-, -CH_2-, -CO-NR^{17}-, -Het^{23}-, -Het^{23}-alquilo C_{1-2}-, -O-N=CH- o -alquilo C_{1-2}-;

X^2 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, CO, -CO- alquilo C_{1-2}-, NR^{18}, -NR^{18}-alquilo C_{1-2}-, -CH_2-, -CO-NR^{19}-, -Het^{23}-, -Het^{23}-alquilo C_{1-2}-, -O-N=CH- o alquilo C_{1-2}-;

R^1 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxi de C_{1-6}-, alquilo de C_{1-6}-, halo-fenil-carbonilamino-, Het^{20}, alcoxi de C_{1-6}- sustituido con halo, Het^1 o alquiloxi de C_{1-4}-, o R^1 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{18} o halo;

R^2 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonilo-, alquiloxicarbonilo de C_{1-4}-, alquilcarbonilo de C_{1-4}-, aminocarbonil-, mono-o dialquilaminocarbonilo de C_{1-4}-, alquilo de C_{1-4}-, alquinilo de C_{2-6}-, cicloalquiloxi de C_{3-6}-, aminosulfonilo, mono-o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}- sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-6}-;

R^3 representa hidrógeno, ciano, nitro, alquilo de C_{1-4}, o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquiloxi de C_{1-4}-, amino-, mono-o dialquiloamino de C_{1-4}-, alquilsulfonilo de C_{1-4} – o fenilo;

R^4 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonilo-, alquiloxicarbonilo de C_{1-4}-, alquilcarbonilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo-, mono-o dialquilaminocarbonilo de C_{1-4}, alquilo de C_{1-4}-, alquinilo de C_{2-6}-, cicloalquiloxi de C_{3-6}-, aminosulfonilo, mono-o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-6}-;

R^5 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxi de C_{1-6}-, alquilo de C_{1-6} -, halo-fenil-carbonilamino-, Het^{21}, alcoxi de C_{1-6} - sustituido con halo, Het^2 o alquiloxi de C_{1-4} -, o R^5 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{19} o halo;

R^6 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{11}, Het^{12}- alquilo C_{1-4}-, fenilalquilo de C_{1-4}- o fenilo donde dicho R^6 está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino o alquiloxi de C_{1-4}-;

R^7 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{13}- alquilo C_{1-4}- o alquiloxi C_{1-4}- alquilo C_{1-4}-;

R^8, R^9, R^{23} y R^{24} cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, hidroxifenilo, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o di-alquilamina de C_{1-4}-, imidazoilo o guanidino;

R^{10}, R^{12} y R^{13} cada uno independientemente, representan hidrógeno, o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxi, amino, mono- o dialquilamina de C_{1-4}, fenilo, o alquiloxi de C_{1-4};

R^{11} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o representa mono-o dialquilamino C_{1-4}-alquilo C_{1-4}-carbonilo- opcionalmente sustituido con hidroxi, pirimidinilo, mono- o dialquilamina de C_{1-4} o alquiloxi de C_{1-4};

R^{14}, R^{15}, R^{27} y R^{28} cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, sulfuro de metilo,

hidroxi, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o di-alquilamino de C_{1-4}-, imidazoilo o guanidino;

R^{16} y R^{18} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, alquiloxicarbonilo de C_{1-4}-, Het^{16}, Het^{17}- alquilo de C_{1-4}- o fenilalquilo de C_{1-4}-;

R^{17} y R^{19} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{14}, Het^{15}- alquilo C_{1-4}- o fenilalquilo de C_{1-4}-;

R^{20}, R^{21}, R^{25} y R^{26} cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, hidroxifenil, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o di-alquilamino de C_{1-4}-, imidazoilo o guanidino;

R^{22} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, ciano y fenilo;

Het^1 representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^1 está opcionalmente sustituido con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}- o amino-carbonilo-;

Het^2 representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^2 está opcionalmente sustituido con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}-,

fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}- o amino-carbonilo-;

Het^3 y Het^4 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^3 y Het^4 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{22}-carbonilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}- o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^5 y Het^6 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^5 y Het^6 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}- o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^7 y Het^8 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^7 y Het^8 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}- o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^9 y Het^{10} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo, o piperidinilo donde dichos Het^9 y Het^{10} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}-, hidroxialquilo de C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{11} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het^{11} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{12} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{12} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{13} representa un heterociclo seleccionado pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het^{13} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{14} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het^{14} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{15} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{15} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo

de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{16} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, o piperidinilo donde dicho Het^{16} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{17} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{17} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{18} y Het^{19} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het^{18} o Het^{19} están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}-alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, o aminocarbonilo-;

Het^{20} y Het^{21} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het^{20} o Het^{21} están opcionalmente sustituidos con

amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, fenilo, fenilalquilo C_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4} -alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, o aminocarbonilo-;

Het^{22} representa un heterociclo seleccionado morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^{23} o Het^{24} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{25}, Het^{22}-carbonilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-; y

Het^{25} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{25} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-.

3.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque:

Z^1 y Z^2 representan NH;

Y representa –alquilo de C_{3-9}-; - alquenilo de C_{3-9}-; - alquilo C_{3-7}-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4} o

alquiloxicarbonilamino de C_{1-4}-; -alquiloxi C_{1-5}-alquilo C_{1-5}-; -alquilo C_{1-5} -NR^6-alquilo C_{1-5}-; -alquilo C_{1-5}-NR^7-CO-alquilo C_{1-5}-; -alquilo C_{1-6}-CO-NH-; -alquilo C_{1-6}-NH-CO-;- alquilo C_{1-3}-NH-CS-Het^9-; - alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^3-; alquilo C_{1-2}-CO-Het^{10}-CO-; -Het^4-CH_2-CO-NH- alquilo C_{1-3}-; -alquilo C_{1-7}-CO-; -alquilo C_{1-6} -CO-alquilo C_{1-6}-; - alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-; - alquilo C_{1-2} -CO-NH-L^3-CO-; -CO-NH-L^2-CO-;-alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-CO-; - alquilo C_{1-2} -NH-CO-L^1-NH-CO- alquilo C_{1-3} -CO-; - alquilo C_{1-2} -CO-NR^{10}- alquilo C_{1-3}-CO-; - alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2-CO-NH- alquilo C_{1-3}-; -NR^{12}-CO- alquilo C_{1-3}-NH-; Het^5-CO- alquilo C_{1-2}-; - alquilo C_{1-5}-CO-NH- alquilo C_{1-3}-CO-NH-; - alquilo C_{1-5}-NR^{13}-CO- alquilo C_{1-3}-NH-; -Het^6-CO-Het^7-; -Het^8-NH- alquilo C_{1-3}-CO-NH-; alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^{32}-CO- o alquilo C_{1-3}-CO-Het^{33}-CO-NH-;

X^1 representa un enlace directo, O, -O- alquilo C_{1-2}-, CO, -CO- alquilo C_{1-2}-, NR^{16}, -NR^{16}- alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{17}-, -Het^{23}-, -Het^{23}- alquilo C_{1-2}-, -O-N=CH- o – alquilo de C_{1-2}-;

X^2 representa un enlace directo, O, -O- alquilo C_{1-2}-, CO, -CO- alquilo C_{1-2}-, NR^{18}, -NR^{18}- alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{19}-, -Het^{24}-, -Het^{24}- alquilo C_{1-2}-, -O-N=CH- o – alquilo de C_{1-2}-;

R^1 representa hidrógeno, halo, alcoxi de C_{1-6}-, Het^{20} o R^1 representa alcoxi de C_{1-6}- sustituido con halo, Het^1 o alquiloxi de C_{1-4}-;

R^2 representa hidrógeno, halo o hidroxi;

R^3 representa hidrógeno, nitro o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo, alcoxi de C_{1-6}-, Het^{21} o R^5 representa alcoxi de C_{1-6}- sustituido con halo, Het^2 o alquiloxi de C_{1-4}-;

R^6 representa hidrógeno;

R^7 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, o Het^{13}- alquilo C_{1-4}-;

R^8 y R^9 , cada uno independientemente, representan hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}- o imidazoilo;

R^{10}, R^{12} y R^{13} cada uno independientemente, representan hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxi o alquiloxi de C_{1-4};

R^{11} representa hidrógeno, o alquilo de C_{1-4};

R^{16} y R^{18} cada uno independientemente, representan hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, alquiloxicarbonilo de C_{1-4} - , Het^{16}, Het^{17}- alquilo C_{1-4}- o fenilaquilo de C_{1-4}-;

R^{17} y R^{19} cada uno independientemente, representan hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , Het^{14}, Het^{15}- alquilo C_{1-4}- o fenilaquilo de C_{1-4}-;

L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituído con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}, alquiloxifenilo de C_{1-4}, aminocarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamina de C_{1-4} -, o imidazoilo;

L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituído con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquilfenilo

de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-,alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamina de C_{1-4} -, o imidazoilo;

L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituído con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o dialquilamina de C_{1-4} -, o imidazoilo;

Het^1 y Het^2 cada uno independientemente, representan morfolinilo o piridinilo, donde dichos Het^1 y Het^2 están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo de de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}- o aminocarbonilo-;

Het^3 y Het^4 cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo, donde dichos Het^3 y Het^4 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes hidroxi o Het^{22}-carbonilo;

Het^5 y Het^6 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^5 y Het^8 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes hidroxi;

Het^7 y Het^8 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde

dichos Het^7 y Het^6 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes hidroxi;

Het^9 y Het^{10} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, pirrolilo, azetidinilo 2-pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^9 y Het^{10} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes hidroxi o alquilo de C_{1-4};

Het^{11} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo, donde dicho Het^{11} está opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{12} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{12} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}; cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{13} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}; cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{14} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho pirrolidinilo o piperidinilo está opcionalmente sustituido con uno o

cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}; cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{15} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{15} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}; cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{15} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{15} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}; cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{16} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het^{16} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}; cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{17} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{17} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}; cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{20} y Het^{21} cada uno independientemente representan morfolinilo o pirrolidinilo; Het^{22} representa piperazinilo opcionalmente sustituído con alquilo de C_{1-4} o hidroxi;

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representan pirrolidinilo, decahidroquinolinilo o piperidinilo, donde dichos Het^{23} o Het^{24} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{22} –carbonilo- o alquilo de C_{1-4};

Het^{32} y Het^{33} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

4.- Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 o 3, caracterizado además porque:

Z^1 y Z^2 representan NH;

Y representa -alquilo de C_{3-9}-; -alquenilo de C_{3-9}-; - alquilo C_{1-5}-NR^6- alquilo C_{1-5}-, alquilo C_{1-5}-NR^7-CO- alquilo C_{1-5}-, alquilo C_{1-6} - CO-NH-, - alquilo C_{1-6} - NH-CO- , -alquilo C_{1-2}-CO-Het^{10}-CO-, - alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^3-, -Het^4- alquilo C_{1-3}-CO-NH-alquilo C_{1-3}-, - alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-, -NH-CO-L^2-NH-, - alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-CO-alquilo C_{1-3}-, - alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-NH-alquilo C_{1-3}-, - alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2-CO-NH-alquilo C_{1-3}-, Het^5-CO- alquilo C_{1-2}-, - alquilo C_{1-5}- CO-NH- alquilo C_{1-3}-CO-NH-, - alquilo C_{1-5}-NR^{13}-CO-alquilo C_{1-3}-NH-, –alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^{32}-CO-, o - alquilo C_{1-3}-CO-Het^{33}-CO-NH-;

X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, -CO-alquilo C_{1-2}-, -NR^{16}- alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{17}-, Het^{23}- alquilo C_{1-2}- o alquilo de C_{1-2};

X^2 representa un enlace directo, O, -O- alquilo C_{1-2}-, -CO- alquilo C_{1-2}-, -NR^{18}- alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{19}-, Het^{24}- alquilo C_{1-2}- o alquilo de C_{1-2};

R^1 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6}- o alquiloxi de C_{1-6}- sustituido con Het^1 o alquiloxi de C_{1-4};

R^2 representa hidrógeno o halo;

R^3 representa hidrógeno o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6}- o alquiloxi de C_{1-6}- sustituido con Het^2 o alquiloxi de C_{1-4}-;

R^6 representa hidrógeno;

R^7 representa hidrógeno;

R^{11} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4};

R^{13} representa hidrógeno;

R^{16} y R^{18} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o Het^{17}- alquilo C_{1-4}-;

R^{17} y R^{19} representan hidrógeno;

L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, sulfuro de metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, mono- o dialquilamino de C_{1-4} - o cicloalquilo de C_{3-6};

L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, sulfuro de metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, mono- o dialquilamino de C_{1-4} - o cicloalquilo de C_{3-6};

L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, sulfuro de metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, mono- o dialquilamino de C_{1-4} - o cicloalquilo de C_{3-6};

Het^1 representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo; en particular Het^1 representa morfolinilo o piperazinilo; más particularmente Het^1 representa morfolinilo;

Het^2 representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo; en particular Het^2 representa morfolinilo o piperazinilo; más particularmente Het^2 representa morfolinilo;

Het^3 representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo; en particular Het^3 representa piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo;

Het^4 representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo; en particular Het^3 representa piperazinilo o piperidinilo;

Het^5 representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, en particular Het^5 representa piperazinilo o piperidinilo, más particularmente Het^5 representa piperazinilo;

Het^{10} representa piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o azetidinilo; en particular Het^{10} representa pirrolidinilo, piperazinilo o azetidinilo, más particularmente Het^{10} representa azetidinilo;

Het^{17} representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo; en particular Het^{17} representa morfolinilo o piperazinilo;

Het^{22} representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4}; en particular Het^{22} representa morfolinilo o piperazinilo donde dicho morfolinilo o piperazinilo está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4}; más particularmente Het^{22} representa piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4};

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representa a heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{23} o Het^{24} están opcionalmente sustituidos con Het^{22}-carbonilo;

Het^{32} y Het^{33} cada uno independientemente representa a heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, en particular Het^{32} y Het^{33} están cada uno independientemente seleccionados de morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo, más particularmente Het^{32} y Het^{33} está cada uno independientemente seleccionado de morfolinilo o piperidinilo.

5.- Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque el sustituyente X^2 está en la posición 3', el sustituyente R^1 representa hidrógeno o halo y está en la posición 4', el sustituyente R^2 representa halo y está en la posición 5', el sustituyente X^1 está en la posición 3', el sustituyente R^5 está en la posición 4' y representa hidrógeno o alquiloxi de C_{1-4} y el sustituyente R^4 está en la posición 5' de la estructura de fórmula (I).

6.- Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque el sustituyente X^2 está en la posición 2', el sustituyente R^1 representa hidrógeno o halo y está en la

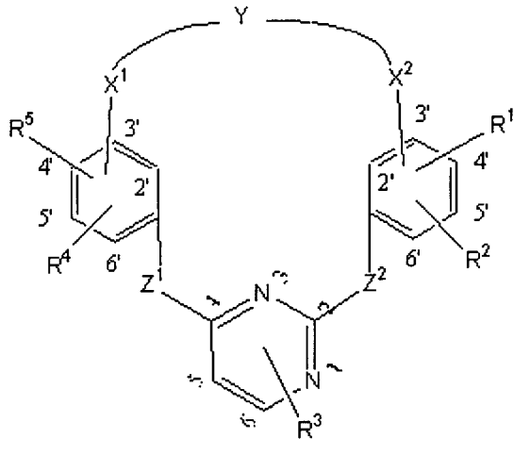
posición 4', el sustituyente R^2 representa halo y está en la posición 5', el sustituyente X^1 está en la posición 3', el sustituyente R^5 está en la posición 4' y representa hidrógeno o alquiloxi de C_{1-4} y el sustituyente R^4 está en la posición 5' de la estructura de fórmula (I).

7.- Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para ser usado como un medicamento.

8.- Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como ateroesclerosis, restenosis o cáncer.

9.- Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad eficaz de un inhibidor de quinasa de un compuesto descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

10.- Un compuesto que tiene la fórmula (Ia)



(I^a)

las formas de N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, donde:

Z^1 y Z^2, cada una independientemente representa NR^{22} ;

Y representa -alquilo de C_{3-9}-; -alquenilo de C_{3-9}; -alquinilo de C_{3-9}-; alquilo C_{3-7}-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, o alquiloxicarbonilamino de C_{1-4}-; -alquenilo C_{3-7}-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o -dialquilamino de C_{1-4}, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o alquiloxicarbonilamino de C_{1-4}-; -alquinilo C_{3-7}-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, aminosulfonilo, mono-o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, alquiloxicarbonilamino de C_{1-4}-; -alquilo C_{1-5}-oxialquilo C_{1-5}-; - alquilo C_{1-5}-NR^6-alquilo C_{1-5}-; - alquilo C_{1-5}-NR^7-CO- alquilo C_{1-5}-; - alquilo C_{1-6}-CO-NH-; - alquilo C_{1-6}-NH-CO-; - alquilo C_{1-3}-NH-CS-Het^9-; -alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^3-; alquilo C_{1-2}-CO-Het^{10}-CO-; -Het^4-CH_2-CO-NH-alquilo C_{1-3}-, -alquilo C_{1-7}-CO-, - alquilo C_{1-6}-CO-alquilo C_{1-6}-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-CR^8R^9-NH-, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-$CR^{20}R^{21}$-CO-, -alquilo C_{1-2}-CO-NR^{10}-alquilo C_{1-3}-CO-, -alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2-CO-NH-alquilo C_{1-3}-, -NR^{12}-CO-alquilo C_{1-3}-NH-, Het^5-CO-alquilo C_{1-2}-, -alquilo C_{1-5}-CO-NH-alquilo C_{1-3}-CO-NH-, -alquilo C_{1-5}-NR^{13}-CO-alquilo C_{1-3}-NH-, -CO-NH-$CR^{14}R^{15}$-CO-, -Het^6-CO-Het^7-, o -Het^8-NH-alquilo C_{1-3}-CO-NH- ;

X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, CO, -CO- alquilo C_1-, NR^{16}, -NR^{16}-alquilo C_{1-2}-, -CH_2-, -CO-NR^{17}-, -Het^{23}-, -Het^{23}-alquilo C_{1-2}-, -O-N=CH- o -alquilo de C_{1-2}-;

X^2 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, CO, -CO- alquilo C_{1-2}-, NR^{18}, -NR^{18}-alquilo C_{1-2}-, -CH_2-, -CO-NR^{19}-, -Het^{23}-, -Het^{23}-alquilo C_{1-2}-, -O-N=CH- o -alquilo de C_{1-2}-;

R^1 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxi C_{1-6}-, C_{1-6}alquilo-. halo-fenil-carbonilamino-, Het^{20}, alcoxi de C_{1-6}- sustituido con halo, Het^1 o alquiloxi de C_{1-4}-, o R^1 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{18} o halo;

R^2 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonil-, alquiloxicarbonilo de C_{1-4}, alquilcarbonilo de C_{1-4}, aminocarbonil, mono-o dialquilaminocarbonilo de C_{1-4} -, alquilo de C_{1-4}-, alquinilo de C_{2-6}-, cicloalquiloxi de C_{3-6}-, aminosulfonilo, mono-o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}-sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-6}-;

R^3 representa hidrógeno, ciano, nitro, alquilo de C_{1-4}, o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquiloxi de C_{1-4}-, amino-, mono-o dialquiloamino de C_{1-4}-, alquilsulfonilo de C_{1-4} – o fenilo;

R^4 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonilo -, alquiloxicarbonilo de C_{1-4}-, alquilcarbonilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo-, mono-o dialquilaminocarbonilo de C_{1-4}, alquilo de C_{1-4}-, alquinilo de C_{2-6}-, cicloalquiloxi de C_{3-6}-, aminosulfonilo, mono-o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de

alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-6}-;

R^5 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxi de C_{1-6}-, alquilo de C_{1-6} -, halo-fenil-carbonilamino-, Het^{21}, alcoxi de C_{1-6} - sustituido con halo, Het^2 o alquiloxi de C_{1-4} -, o R^5 representa alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{19} o halo;

R^6 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{11}, Het^{12}- alquilo C_{1-4}-, fenilalquilo de C_{1-4}- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxi, amino o alquiloxi de C_{1-4}-;

R^7 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{13}- alquilo C_{1-4}- o alquiloxi C_{1-4}- alquilo C_{1-4}-;

R^8, y R^9 cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, hidroxifenilo, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o di-alquilamino de C_{1-4}-, imidazoilo o guanidino;

R^{10}, R^{12} y R^{13} cada uno independientemente, representan hidrógeno, o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxi o alquiloxi de C_{1-4},

R^{11} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o representa mono-o dialquilamino C_{1-4}-alquilo C_{1-4}-carbonilo- opcionalmente sustituido con hidroxi, pirimidinilo, dimetilamina o alquiloxi de C_{1-4};

R^{14} y R^{15} cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o di-alquilamino de C_{1-4}-, imidazoilo o guanidino;

R^{16} y R^{18} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, alquiloxicarbonilo de C_{1-4}-, Het^{16}, Het^{17}- alquilo C_{1-4}- o fenilalquilo de C_{1-4}-;

R^{17} y R^{19} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{14}, Het^{15}- alquilo C_{1-4}- o fenilalquilo de C_{1-4}-;

R^{20} y R^{21} cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono- o di-alquilamino de C_{1-4}-, imidazoilo o guanidino;

R^{22} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, ciano y fenilo;

Het^1 representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^1 está opcionalmente sustituido con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}- o amino-carbonilo-;

Het^2 representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo,

isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^2 está opcionalmente sustituido con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}- o amino-carbonilo-;

Het^3 y Het^4 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^3 y Het^4 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{22}-carbonilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}- o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^5 y Het^6 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^5 y Het^6 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}- o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^7 y Het^8 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^7 y Het^8 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}- o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^9 y Het^{10} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo, o piperidinilo donde dichos Het^9 y Het^{10} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es

posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}-, hidroxialquilo de C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{11} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het^{11} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{12} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{12} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{13} representa un heterociclo seleccionado pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het^{13} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{14} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het^{14} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{15} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{15} está opcionalmente sustituido con

uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo de C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{16} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, o piperidinilo donde dicho Het^{16} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{17} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{17} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{18} y Het^{19} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het^{18} o Het^{19} están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}-, alquiloxiC_{1-4}-alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, o aminocarbonilo-;

Het^{20} y Het^{21} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het^{20} o Het^{21} están opcionalmente sustituidos con

amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}-, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, o aminocarbonilo-;

Het^{22} representa un heterociclo seleccionado morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^{23} o Het^{24} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{25}, Het^{22}-carbonilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-; y

Het^{25} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{25} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, o polihidroxialquilo de C_{1-4}-.

11.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque Z^1 y Z^2 representan NH;

Y representa –alquilo de C_{3-9}-, -alquenilo de C_{3-9}-, -alquilo C_{1-6}-CO-NH-, -alquilo C_{1-5}-NR^7-CO-alquilo C_{1-5}, -alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^3- o -alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2-CO-NH-alquilo C_{1-3}-;

X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, -NR^{16}-alquilo C_{1-2}-, Het^{23}-alquilo C_{1-2} o -CO-NR^{17}-;

X^2 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, -NR^{18}-alquilo C_{1-2}-, Het^{24}-alquilo C_{1-2} o –CO-NR^{19}-;

R^1 representa hidrógeno, halo, alcoxi de C_{1-6}-, o R^1 representa alcoxi C_{1-6}-sustituido con halo, Het^1 o alquiloxi de C_{1-4};

R^2 representa hidrógeno o halo;

R^3 representa hidrógeno o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo, alcoxi de C_{1-6}-, o R^5 representa alcoxi de C_{1-6}-sustituido con halo, Het^2 o alquiloxi de C_{1-4}-;

R^7 representa hidrógeno;

R^{11} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4}-;

R^{16} y R^{18} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o Het^{17}-alquilo C_{1-4}-;

R^{17} representa hidrógeno;

R^{19} representa hidrógeno; Het^3 representa pirrolidinilo;

Het^{17} representa morfolinilo o piperazinilo donde dicho Het^{17} está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4};

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperazinilo.

12.- Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 10 u 11, caracterizado además porque

Z^1 y Z^2 representa NH;

Y representa –alquilo de C_{3-9}-, -alquenilo de C_{3-9}-, -alquilo C_{1-5}-NR^7-CO-alquilo C_{1-5}-, -alquilo C_{1-6}-NH-CO-, -alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^3- o -alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2CO-NH-alquilo C_{1-3}-;

X^1 representa un enlace directo, O, -NR^{16}-alquilo C_{1-2}- o alquilo de C_{1-2};

X^2 representa un enlace directo, O, -NR^{18}-alquilo C_{1-2}- o alquilo de C_{1-2};

R^1 representa hidrógeno, halo o alquiloxi de C_{1-6}-;

R^2 representa hidrógeno o halo;

R^3 representa hidrógeno o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo o alquiloxi de C_{1-6}-;

R^6 representa hidrógeno;

R^7 representa hidrógeno;

R^{11} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4};

R^{16} y R^{18} representan hidrógeno; y

R^{17} y R^{19} representan hidrógeno;

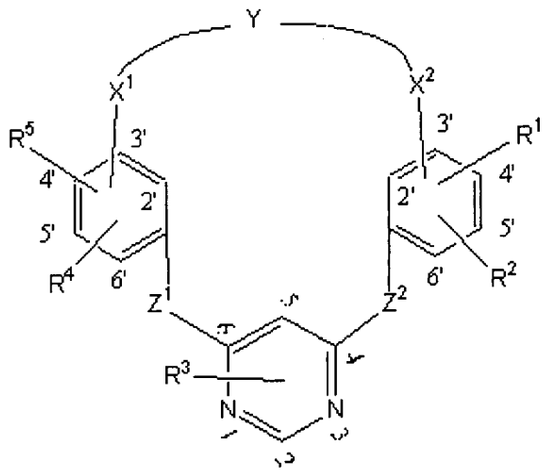
Het^3 representa pirrolidinilo.

13.- Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, para ser usado como un medicamento.

14.- Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 en la manufactura de un medicamento para tratar trastornos hiperproliferativos tales como ateroesclerosis, restenosis y cáncer.

15.- Una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad eficaz de inhibidor de quinasa de un compuesto descrito en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12.

16.- Un compuesto que tiene la fórmula (I^b)



(I^b)

las formas de *N*-óxido, las sales farmacéuticamente aceptables de adición, y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, donde

Z^1 y Z^2 representa NH;

Y representa -alquilo de C_{3-9}-, -alquenilo de C_{3-9}-, -alquilo C_{3-7}-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4} o alquiloxicarbonilamino de C_{1-4}-, -alquiloxi C_{1-5} -alquilo C_{1-5}-, -alquilo C_{1-5}-NR^6-alquilo C_{1-5}-, -alquilo C_{1-5}-NR^7-CO-alquilo C_{1-5}-, -alquilo C_{1-6}-CO-NH-, -alquilo C_{1-6}-NH-CO-, -alquilo C_{1-3}-NH-CS-Het^9-, -alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^3-, alquilo C_{1-2}-CO-Het^{10}-CO-, -Het^4-CH_2-CO-NH-alquilo C_{1-3}-, -alquilo C_{1-7}-CO-, -alquilo C_{1-6}-CO-alquilo C_{1-6}-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^3-CO-, -

CO-NH-L^2-CO-,-alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-CO-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^1-NH-CO-alquilo C_{1-3}-CO-, -alquilo C_{1-2}-CO-NR^{10}-alquilo C_{1-3}-CO-, -alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2-CO-NH-alquilo C_{1-3}-, -NR^{12}-CO-alquilo C_{1-3}-NH-, Het^5-CO-alquilo C_{1-2}-, -alquilo C_{1-5}-CO-NH-alquilo C_{1-3}-CO-NH-, -alquilo C_{1-5}-NR^{13}-CO-alquilo C_{1-3}-NH-, -Het^6-CO-Het^7-, -Het^8-NH-alquilo C_{1-3}-CO-NH- , alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^{32}-CO-, o alquilo C_{1-3}-CO-Het^{33}-CO-NH-;

X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, CO, -CO- alquilo C_{1-2}-, NR^{16}, -NR^{16}-alquilo C_{1-2}-, -CO- NR^{17}-, -Het^{23}-, -Het^{23}-alquilo C_{1-2}-, -O-N=CH- o –alquilo de C_{1-2}-; en particular X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, CO, -CO- alquilo C_{1-2}-, NR^{16}, -NR^{16}-alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{17}-, -Het^{23}-, -Het^{23}-alquilo C_{1-2}-, -O-N=CH- o -alquilo de C_{1-2}-;

X^2 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, CO, -CO- alquilo C_{1-2}-, NR^{18}, -NR^{18}-alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{19}-, -Het^{24}-, -Het^{24}-alquilo C_{1-2}-, -O-N=CH- o –alquilo de C_{1-2}-; en particular X^2 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, CO, -CO- alquilo C_{1-2}-, NR^{18}, -NR^{18}-alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{19}-, -Het^{24}-, -Het^{24}-alquilo C_{1-2}-, -O-N=CH- o -alquilo de C_{1-2}-;

R^1 representa hidrógeno, halo, alcoxi de C_{1-6}-, Het^{20} o R^1 representa alcoxi de C_{1-6} substituido con halo, Het^1 o alquiloxi de C_{1-4}-; en particular R^1 representa hidrógeno halo o alquiloxi C_{1-4}-;

R^2 representa hidrógeno, halo o hidroxi; en particular R^2 representa hidrógeno o halo;

R^3 representa hidrógeno, nitro o ciano; en particular R^3 representa hidrógeno o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo, alcoxi C_{1-6}-, Het^{21} o R^5 representa alcoxi de C_{1-6}- substituido con halo, Het^2 o alquiloxi de C_{1-4}-; en particular R^5 representa hidrógeno, halo o alquiloxi de C_{1-6}-;

R^6 representa hidrógeno;

R^7 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, o Het^{13}-alquilo C_{1-4}-; en particular R^7 representa hidrógeno o Het^{13}-alquilo C_{1-4}-;

R^8 y R^9 cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4} o imidazoilo; en particular R^7 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, o Het^{13}-alquilo C_{1-4}-; aún más particularmente R^7 representa hidrógeno o Het^{13}-alquilo C_{1-4}-;

R^{10}, R^{12} y R^{13} cada uno independientemente representan hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxi o alquiloxi de C_{1-4}; en particular R^{13} representa hidrógeno, o alquilo de C_{1-4};

R^{11} representa hidrógeno, o alquilo de C_{1-4};

R^{16} y R^{18} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, alquiloxicarbonilo de C_{1-4}- , Het^{16}, Het^{17}-alquilo C_{1-4}- o fenilalquilo de C_{1-4}-;

R^{17} y R^{19} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{14}, Het^{15}-alquilo C_{1-4}- o fenilalquilo de C_{1-4}-;

L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquilfenilo

de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o di-alquilamina de C_{1-4}, o imidazoilo;

L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o di-alquilamina de C_{1-4}-, o imidazoilo;

L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, tienilo, piridinilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, tiazolilo, ciano, hidroxifenilo, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}-, alquiloxifenilo de C_{1-4}-, aminocarbonilo, cicloalquilo de C_{3-6}, amino, mono- o di-alquilamina de C_{1-4}-, o imidazoilo;

Het^1 y Het^2 cada uno independientemente representa morfolinilo, piridinilo, donde dicho Het^1 o Het^2 están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}- mono- o di-alquilamino de C_{1-4}- o aminocarbonilo-; en particular Het^1 y Het^2 cada uno independientemente representa morfolinilo;

Het^3 y Het^4 cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^3 y Het^4 están opcionalmente sustituidos con uno o donde es posible con dos o más hidroxi o sustituyentes Het^{22}-carbonilo-; en particular Het^3 y Het^4 cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-

pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^3 y Het^4 están opcionalmente sustituidos con uno o donde es posible dos o más sustituyentes hidroxi;

Het^5 y Het^6 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^5 y Het^6 están opcionalmente sustituidos con uno o donde es posible dos o más sustituyentes hidroxi;

Het^7 y Het^8 cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^7 y Het^8 están opcionalmente sustituidos con uno o donde es posible dos o más sustituyentes hidroxi;

Het^9 y Het^{10} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, pirrolilo, azetidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^9 y Het^{10} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes hidroxi o alquilo de C_{1-4};

Het^{11} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het^{11} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{12} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{12} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de

alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{13} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{14} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dichos pirrolidinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{15} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{15} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{16} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het^{16} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{17} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{17} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}-;

Het^{20} y Het^{21} cada uno independientemente representa morfolinilo o piridinilo;

Het^{22} representa piperazinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} o hidroxi;

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representa pirrolidinilo, decahidroquinolinilo o piperidinilo donde dichos Het^{23} o Het^{24} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{22}-carbonilo- o alquilo de C_{1-4}; en particular Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representa pirrolidinilo, decahidroquinolinilo o piridinilo donde dichos Het^{23} o Het^{24} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi o alquilo de C_{1-4}; Het^{32} y Het^{33} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

17.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque:

Z^1 y Z^2 representan NH;

Y representa -alquilo de C_{3-9}-, -alquenilo de C_{3-9}-, -alquilo C_{1-5}-NR^6-alquilo C_{1-5}-, alquilo C_{1-5}-NR^7-CO-alquilo C_{1-5}-, -alquilo C_{1-6}-CO-NH-, -alquilo C_{1-6}-NH-CO-, -

alquilo C_{1-2}-CO-Het^{10}-CO-, -alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^{3}-, -Het^{4}-alquilo C_{1-3}-CO-NH-alquilo C_{1-3}-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^{1}-NH-, -NH-CO-L^{2}-NH-, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^{3}-CO-, -alquilo C_{1-2}-NH-CO-L^{1}-NH-CO-alquilo C_{1-3}-, -alquilo C_{1-2}-CO-NH-L^{3}-CO-NH-alquilo C_{1-3}-, -alquilo C_{1-2}-NR^{11}-CH_2-CO-NH-alquilo C_{1-3}-, Het^{5}-CO-alquilo C_{1-2}-, -alquilo C_{1-5}-CO-NH-alquilo C_{1-3}-CO-NH-, -alquilo C_{1-5}-NR^{13}-CO-alquilo C_{1-3}-NH-, –alquilo C_{1-3}-NH-CO-Het^{32}-CO-, o -alquilo C_{1-3}-CO-Het^{33}-CO-NH-;

X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}-, -CO-alquilo C_{1-2}-, -NR^{16}-alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{17}-, Het^{23}-alquilo C_{1-2}- o alquilo de C_{1-2};

X^2 representa un enlace directo O, -O-alquilo C_{1-2}-, -CO-alquilo C_{1-2}-, -NR^{18}-alquilo C_{1-2}-, -CO-NR^{19}-, Het^{24}-alquilo C_{1-2}- o alquilo de C_{1-2};

R^1 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6}- o alquiloxi de C_{1-6}- substituido con Het^1 o alquiloxi de C_{1-4}-;

R^2 representa hidrógeno o halo; R^3 representa hidrógeno o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6}- o alquiloxi de C_{1-6}- substituido con Het^2 o alquiloxi de C_{1-4}-;

R^6 representa hidrógeno;

R^7 representa hidrógeno;

R^{11} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4};

R^{13} representa hidrógeno;

R^{16} y R^{18} representan hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o Het^{17}-alquilo C_{1-4}-; en particular R^{16} y R^{18} representan hidrógeno;

R^{17} y R^{19} representan hidrógeno;

L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados fenilo, sulfuro de metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, mono- o di-alquilamino de C_{1-4}, o cicloalquilo de C_{3-6};

L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, sulfuro de metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, mono- o di-alquilamino de C_{1-4}- o cicloalquilo de C_{3-6};

L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de fenilo, sulfuro de metilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}-, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, mono- o di-alquilamino de C_{1-4}- o cicloalquilo de C_{3-6};

Het^1 representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo;

Het^2 representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo;

Het^3 representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo;

Het^4 representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo;

Het^5 representa morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo,

Het^{10} representa piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o azetidinilo;

Het^{17} representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo;

Het^{22} representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo o piperazinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4};

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{23} o Het^{24} están opcionalmente sustituidos con Het^{22}-carbonilo;

Het^{32} y Het^{33} cada uno independientemente representan un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo.

18.- Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 17, para su uso como un medicamento.

19.- Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 17 en la manufactura de un medicamento para tratar trastornos hiperproliferativos tales como ateroesclerosis, restenosis y cáncer.

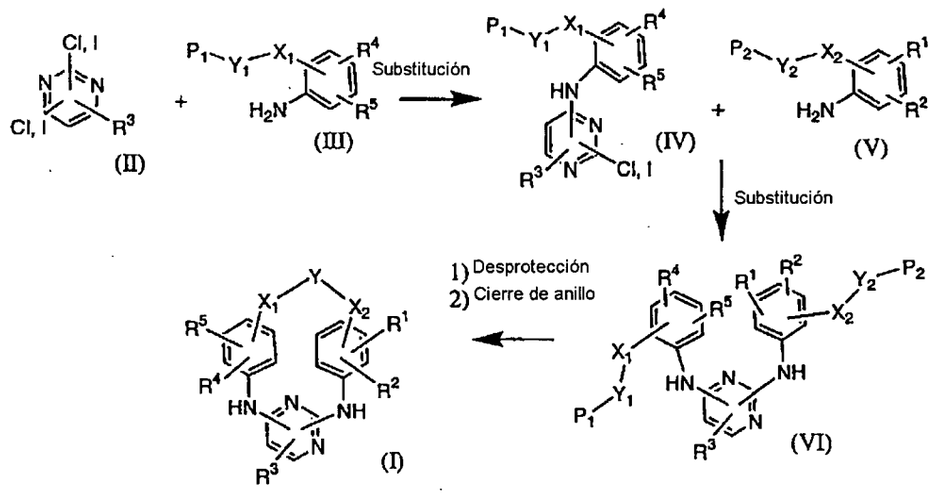
20.- Una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad eficaz de inhibidor de quinasa de un compuesto descrito en cualquiera de las reivindicaciones 16 a 17.

21.- Un procedimiento para preparar un compuesto de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende:

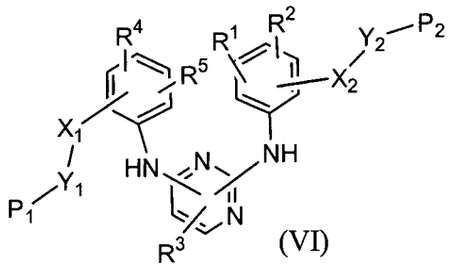
(a) aminación en una primera etapa de una 2,4 o 4,6-di-I o di-Cl-pirimidina (II) con una anilina apropiada de fórmula (III) para proveer la anilinopirimidina de fórmula general (IV),

(b) sustituir adicionalmente dicha anilinopirimidina con una anilina adicional de formula general (V) la cual provee las bis(anilina)pirimidinas de formula (VI), y

(c) desprotección y cierre de anillo provee los compuestos de la presente invención.



22.- Un intermediario de fórmula (VI)



las sales farmacéuticamente aceptables de adición y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, donde P_1 y P_2 cada uno independientemente representa hidroxi, halo, hidroxicarbonilo-, halocarbonilo-, amino o $-NHR^{29}$;

Y_1 y Y_2 cada uno independientemente representa alquilo de C_{1-7}, alquenilo de C_{3-7}, Het^{27}, Het^{28}-CO, Het^{29}-alquilo C_{1-5}, L^2-NH, L^1-NH-CO, L^3-CO, L^3-CO-NH, CO-alquilo C_{1-6}, NH-CO-alquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-3}-NR^{11}-CH_2, o CH_2-CO-NH-alquilo C_{1-3}; en particular Y_1 y Y_2 cada uno independientemente representa

alquilo de C_{1-7}, alquenilo de C_{3-7}, Het^{27}, Het^{28}-CO, L^1-NH, CO-alquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-3}-NR^{11}-CH_2 o CH_2-CO-NH-alquilo C_{1-3}; en una modalidad más particular Y_1 y Y_2 cada uno independientemente representa Het^{27}, Het^{28}-CO, L^1-NH, CO-alquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-3}-NR^{11}-CH_2 o CH_2-CO-NH-alquilo C_{1-3};

X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}, CO, CO-alquilo C_{1-2}, NR^{16}-alquilo C_{1-2}, CO-NR^{17}, Het^{23}-alquilo C_{1-2}, o alquilo de C_{1-2};

X^2 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}, CO, CO-alquilo C_{1-2}, NR^{18}-alquilo C_{1-2}, CO-NR^{16}, Het^{24}-alquilo C_{1-2}, o alquilo de C_{1-2};

R^1 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6} o alquiloxi de C_{1-6} substituido con Het^1 o alquiloxi de C_{1-4};

R^2 representa hidrógeno o halo;

R^3 representa hidrógeno o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6} o alquiloxi de C_{1-6} substituido con Het^2 o alquiloxi de C_{1-4};

R^{11} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} o Het^{17}-alquilo C_{1-4};

R^{16} y R^{18} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o Het^{17}-alquilo C_{1-4};

R^{17} y R^{19} cada uno independientemente representa hidrógeno;

L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo, mono-o di-alquilamino de C_{1-4}, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, imidazolilo o cicloalquilo de C_{3-6}; en particular L^1

representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, amino, mono- o dialquilamina de C_{1-4} o imidazoilo,

L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo, mono-o di-alquilamino de C_{1-4}, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, imidazolilo o cicloalquilo de C_{3-6};

L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, imidazolilo o cicloalquilo de C_{3-6};

Het^1 representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het^1 representa morfolinilo o piperazinilo; más particularmente Het^1 representa morfolinilo; Het^2 representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo; en particular Het^2 representa morfolinilo o piperazinilo; más en particular Het^2 representa morfolinilo;

Het^{22} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, o piperidinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4};

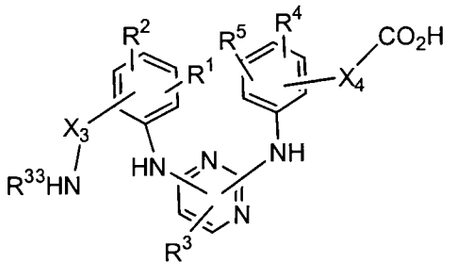
Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representa a heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^{23} y Het^{24} están opcionalmente sustituidos con Het^{22}-carbonilo;

Het^{27} y Het^{29} cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^{27} y Het^{29} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible

con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{22}-carbonilo-, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}; en particular Het^{27} y Het^{29} están cada uno independientemente seleccionados de morfolinilo, piperazinilo o pirrolidinilo; más particularmente Het^{27} y Het^{29} están cada uno independientemente seleccionados de piperazinilo o pirrolidinilo;

Het^{28} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{28} está opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}; en particular Het^{28} está seleccionado de morfolinilo, piperazinilo o pirrolidinilo; más particularmente Het^{27} y Het^{29} están seleccionados de piperazinilo o pirrolidinilo.

23.- Un intermediario de fórmula (VII)



(VII)

las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, donde:

X_3 y X_4 cada uno independientemente representa un enlace directo, alquilo de C_{1-7}, alquenilo de C_{3-7}, alquinilo de C_{3-7}, donde dicho alquilo de C_{1-7}, alquenilo de C_{3-7}, alquinilo de C_{3-7} están opcionalmente sustituidos con uno o cuando es

posible con dos o más sustituyentes seleccionados de amino, mono- o di-alquilamino de C_{1-4}, aminosulfonilo, mono- o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, alquilsulfonilo de C_{1-4} y alquiloxicarbonilamino de C_{1-4};

o X_3 y X_4 cada uno independientemente representa alquilo C_{1-5}-O-alquilo C_{1-5}, alquilo C_{1-5}-NR^{30}-alquilo C_{1-5}, alquilo C_{1-2}-CO-Het^{10}, Het^{23}, CR^8R^9 o O-alquilo C_{1-2} con el átomo de oxígeno unido al anillo de fenilo;

R^1 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, halo-fenil-carbonilamino-, Het^{20}, alcoxi de C_{1-6} substituido con halo, Het^1 o alquiloxi de C_{1-4}, o R^1 representa alquilo de C_{1-6} substituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{18} o halo;

R^2 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo de C_{1-4}, alquilcarbonilo de C_{1-4}, aminocarbonilo, mono-o dialquilaminocarbonilo de C_{1-4}, alquilo de C_{1-4}, alquinilo de C_{2-6}, cicloalquiloxi de C_{3-6}, aminosulfonilo, mono-o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-6};

R^3 representa hidrógeno, ciano, nitro, alquilo de C_{1-4}, o alquilo de C_{1-4} substituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquiloxi de C_{1-4}, amino-, mono-o dialquilamino de C_{1-4}, alquilsulfonilo de C_{1-4}, o fenilo;

R^4 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo de C_{1-4}, alquilcarbonilo de C_{1-4}, aminocarbonil-, mono-o dialquilaminocarbonilo de C_{1-4}, alquilo de C_{1-4}, alquinilo de C_{2-6}, cicloalquiloxi

de C_{3-6}, aminosulfonilo, mono-o dialquilaminosulfonilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4}, sulfóxido de alquilo de C_{1-4}, sulfuro de alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-6};

R^5 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxi, formilo, alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, halo-fenil-carbonilamino-, Het^{21}, alcoxi de C_{1-6}- substituido con halo, Het^2 o alquiloxi de C_{1-4}-, o R^5 representa alquilo de C_{1-6} substituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{19} o halo;

R^8 y R^9 cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, indolilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, hidroxifenilo, alquiloxifenilo de C_{1-4}, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino, mono-o dialquilamina de C_{1-4}, imidazoilo, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, cicloalquilo de C_{3-6} o guanidino;

R^{30} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{11}, Het^{12}-alquilo C_{1-4}, fenilalquilo de C_{1-4}, fenilo o mono- o dialquilamino C_{1-4}-alquilocarbonilo C_{1-4} donde dicho R^{30} está opcionalmente sustituido con hidroxi, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, pirimidinilo o alquiloxi de C_{1-4};

R^{33} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, Het^{14} o alquilo de C_{1-4} substituido con uno o cuando es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino, mono- o dialquilamino de C_{1-4}, fenilo, Het^{15} o alquiloxi de C_{1-2};

Het^1 representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^1 está

opcionalmente sustituido con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, mono- o dialquilamino de C_{1-4} o aminocarbonilo,

Het^2 representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^2 está opcionalmente sustituido con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}-mono- o dialquilamino C_{1-4}, o aminocarbonilo;

Het^{10} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{10} está opcionalmente sustituido con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}- o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{11} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho Het^{11} está opcionalmente sustituido con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4} – alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{12} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{12} está opcionalmente sustituido con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{14} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo o piperidinilo donde dicho pirrolidinilo o piperazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}-, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{15} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{15} está opcionalmente sustituido con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{18} y Het^{19} cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het^{18} o Het^{19} están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} mono- o dialquilamino C_{1-4} o aminocarbonilo;

Het^{20} y Het^{21} cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dichos Het^{20} o Het^{21} están opcionalmente sustituidos con amino, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4}, fenilo, fenilalquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} mono- o dialquilamino C_{1-4} o aminocarbonilo;

Het^{22} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{23} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{23} está opcionalmente sustituido con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{25}, Het^{22}-carbonilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}; y

Het^{25} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{25} está opcionalmente sustituido con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}; con la condición de que dicho intermediario de fórmula (VII) sea diferente a ácido 2-[[2-[(3-aminofenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-benzóico.

24.- Los intermediarios de conformidad con la reivindicación 23, caracterizados además porque; P_1 y P_2 cada uno independientemente representa hidroxi, halo, hidroxicarbonilo-, halocarbonilo-, amino o $-NHR^{29}$;

Y_1 y Y_2 cada uno independientemente representa alquilo de C_{1-7}, alquenilo de C_{3-7}, Het^{27}, Het^{28}-CO, L^1-NH, CO-alquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-3}-NR^{11}-CH_2 o CH_2-CO-NH-alquilo C_{1-3};

X^2 representa un enlace directo, O, -O-alquilo C_{1-2}, CO, CO-alquilo C_{1-2}, NR^{18}-alquilo C_{1-2}, CO-NR^{16}, Het^{24}-alquilo C_{1-2}, o alquilo de C_{1-2};

R^1 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6} o alquiloxi de C_{1-6} substituido con Het^1 o alquiloxi de C_{1-4};

R^2 representa hidrógeno o halo;

R^3 representa hidrógeno o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6} o alquiloxi de C_{1-6} substituido con Het^2 o alquiloxi de C_{1-4};

R^{11} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} o Het^{17}-alquilo C_{1-4};

R^{16} y R^{18} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o Het^{17}-alquilo C_{1-4};

R^{17} y R^{19} cada uno independientemente representa hidrógeno;

L^1 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo, mono-o dialquilamino de C_{1-4}, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, imidazolilo o cicloalquilo de C_{3-6};

L^2 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo, mono-o dialquilamino de C_{1-4}, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, imidazolilo o cicloalquilo de C_{3-6};

L^3 representa alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo, mono-o dialquilamino de C_{1-4}, ciano, polihaloalquilfenilo de C_{1-4}, alquiloxi de C_{1-4}, piridinilo, imidazolilo o cicloalquilo de C_{3-6};

Het^1 representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo;

Het^2 representa morfolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o piperazinilo;

Het^{22} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{22} está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4};

Het^{23} y Het^{24} cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, donde dichos Het^{23} y Het^{24} están opcionalmente sustituidos con Het^{22}-carbonilo;

Het^{27} y Het^{29} cada uno independientemente representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dichos Het^{27} y Het^{29} están opcionalmente sustituidos con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, Het^{22}-carbonilo, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4};

Het^{28} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het^{28} está opcionalmente sustituido con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}.

25.- Los intermediarios de conformidad con la reivindicación 23, caracterizados además porque;

X_3 y X_4 cada uno independientemente representa un enlace directo, alquilo de C_{1-7}, alquenilo de C_{3-7}, alquilo C_{1-5}-NR^{30}-alquilo C_{1-5}, Het^{23}, CR^8R^9 u O-alquilo C_{1-2} con el átomo de oxígeno unido al anillo fenilo;

R^1 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6}, o alquiloxi de C_{1-6} substituido con Het^1 o alquiloxi de C_{1-4};

R^2 representa hidrógeno o halo;

R^3 representa hidrógeno, ciano o nitro; en particular hidrógeno o ciano;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa hidrógeno, halo, alquiloxi de C_{1-6}, o alquiloxi de C_{1-6} substituido con Het^2 o alquiloxi de C_{1-4};

R^8 y R^9 cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo, sulfuro de metilo, hidroxi, tiol, amino, mono- o dialquilamina de C_{1-4}, o imidazoilo;

R^{30} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o Het^{12}-alquilo C_{1-4};

R^{33} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o Het^{15}-alquilo C_{1-4};

Het^1 representa morfolinilo;

Het^2 representa morfolinilo;

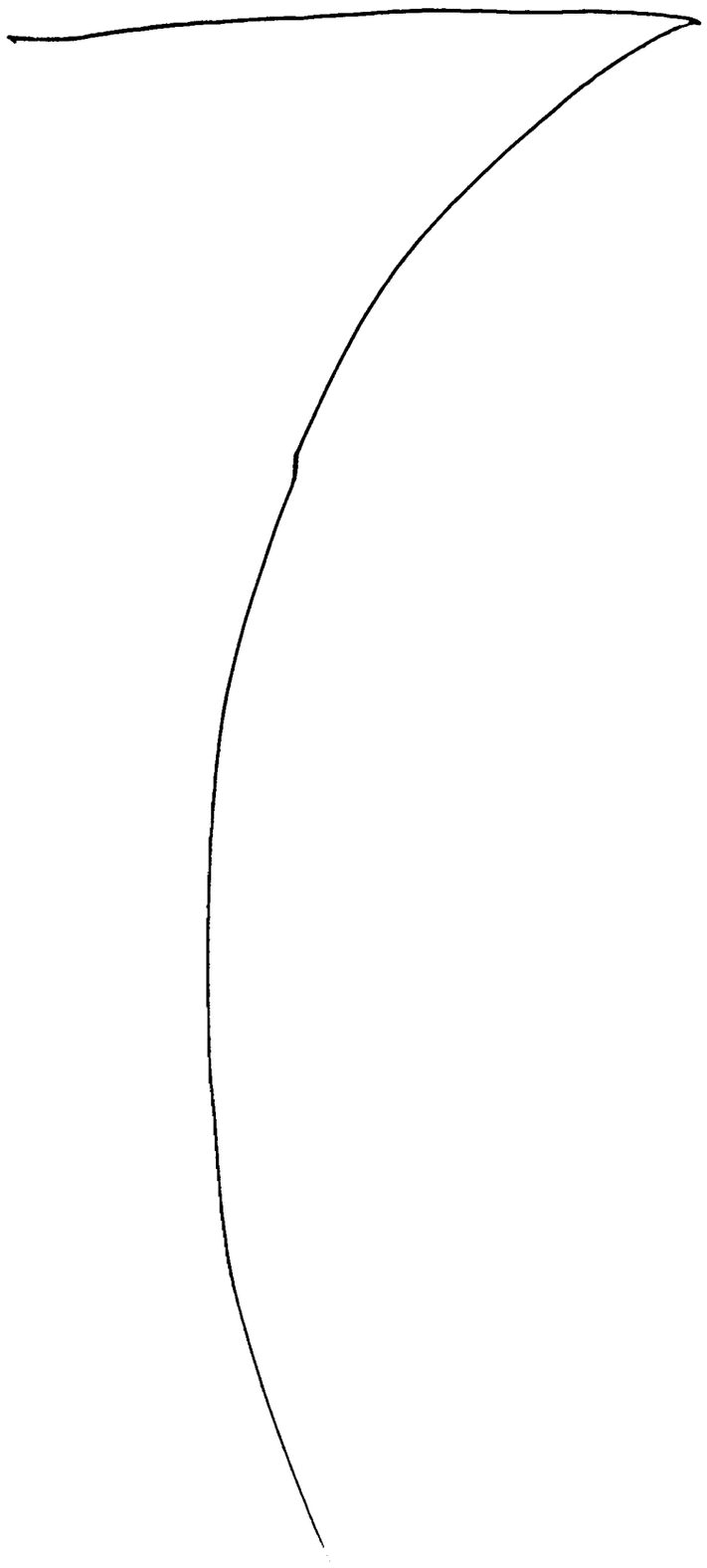
Het^{12} representa pirrolidinilo o piperazinilo donde dicho Het^{12} está opcionalmente sustituido con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}; en particular Het^{12} representa pirrolidinilo o piperazinilo;

Het^{15} representa pirrolidinilo o piperazinilo donde dicho Het^{15} está opcionalmente sustituido con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6},

hidroxialquilo de C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4}; en particular Het^{15} representa pirrolidinilo o piperazinilo; y

Het^{23} representa un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, decahidroquinolinilo o piridinilo donde dicho Het^{23} está opcionalmente sustituido con uno o donde es posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi o alquilo de C_{1-4}.

26.- Uso de un intermediario de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25 en la síntesis de un compuesto de fórmula (I).



TRADUCCION OFICIAL No. 2007-06-13-437
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PCT 1/7

Copia en papel (No para presentación)

VIII 2-1	Declaración: Derecho para solicitar y que se otorgue una patente Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de presentación internacional, de solicitar y que se otorgue una patente (Reglas 4.17(ii) y 51bis,1(a)(ii), en un caso en que la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no es apropiada: Nombre (APELLIDO, Nombre)	en relación con la solicitud internacional No. PCT/EP2005/056606 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho a solicitar y que se le otorgue una patente en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, FREYNE, Eddy Jean Edgard
VIII-2-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, WILLEMS, Marc
VIII-2-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, EMBRECHTS, Werner, Constant, Johan
VIII-2-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, VAN EMELEN, Kristof

VIII-2-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-2-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, ROMBOUTS, Frederik, Jan, Rita
VIII-2-1(ix)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América

Copia en papel (No para presentación)

VIII 3-1	Declaración: Derecho a reivindicar prioridad Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de presentación internacional, de reivindicar la prioridad de la solicitud anterior que se especifica más adelante, donde el solicitante no es el solicitante que presentó la solicitud anterior o donde el nombre del solicitante ha cambiado desde la presentación de la solicitud anterior (Reglas 4.17(iii) y 51bis.1(a)(iii) Nombre:	en relación con la solicitud internacional No. PCT/EP2005/056606 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior No. 60/634.291 en virtud de lo siguiente:
VIII-3-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, FREYNE, Eddy Jean Edgard
VIII-3-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, WILLEMS, Marc
VIII-3-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, EMBRECHTS, Werner, Constant, Johan
VIII-3-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, VAN EMELEN, Kristof

361

VIII-3-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-3-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, ROMBOUTS, Frederik, Jan, Rita
VIII-3-1(ix)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones

362

Copia en papel (No para presentación)

VIII 3-2	Declaración: Derecho a reivindicar prioridad Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de presentación internacional, de reivindicar la prioridad de la solicitud anterior que se especifica más adelante, donde el solicitante no es el solicitante que presentó la solicitud anterior o donde el nombre del solicitante ha cambiado desde la presentación de la solicitud anterior (Reglas 4.17(iii) y 51bis.1(a)(iii) Nombre:	en relación con la solicitud internacional No. PCT/EP2005/056606 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior No. 04106384.3 en virtud de lo siguiente:
VIII-3-2(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, FREYNE, Eddy Jean Edgard
VIII-3-2(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, WILLEMS, Marc
VIII-3-2(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, PAPANIKOS, Alexandra
VIII-3-2(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, EMBRECHTS, Werner Constant Johan

VIII-2-2(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, VAN EMELEN, Kristof
VIII-2-2(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-2-2(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, ROMBOUTS, Frederik, Jan, Rita
VIII-3-2(ix)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones

VIII-4-1	Declaración: Inventoría (únicamente para la designación de los Estados Unidos de América) Declaración de inventoría (Reglas 4.17(iv) y 51bis.1(a)(iv) para la designación de los Estados Unidos de América:	Mediante el presente declaro que creo que soy el inventor original, primero y único (si sólo se menciona un inventor a continuación) o inventor conjunto (si se menciona más de un inventor a continuación) de la materia objeto que se reivindica y para la cual se busca una patente. Esta declaración se dirige a la solicitud internacional PCT/EP2005/056606 (si se proporciona declaración según la Regla 26ter). Mediante el presente declaro que mi residencia, dirección de correo y ciudadanía son como se declara junto a mi nombre. Mediante el presente declaro que he revisado y entiendo los contenidos de la solicitud internacional anteriormente identificada, incluyendo las reivindicaciones de dicha solicitud. He identificado en la solicitud de dicha solicitud, en cumplimiento con la Regla 4.10 del PCT, cualquier reivindicación de prioridad extranjera y he identificado a

		continuación, bajo el encabezamiento "Solicitudes Anteriores" por número de solicitud, país o Miembro de la Organización Mundial del Comercio, día, mes y año de presentación, cualquier solicitud para un certificado de patente o inventor presentado en un país diferente a los Estados Unidos de América, incluyendo cualquier solicitud internacional del PCT que designe al menos un país diferente a los Estados Unidos de América, que tiene una fecha de presentación anterior a la de la solicitud en la cual se reivindica prioridad.
VIII-4-1 -1	Solicitudes anteriores:	04106384.3, EP, 08 de diciembre de 2004 (08.12.2004); 60/634.291, US, 08 de diciembre de 2004 (08.12.2004)

366

		Mediante el presente reconozco el deber de revelar información que es conocida por mí que es importante para la patentabilidad según se define en 37 C.F.R. § 1.56, incluyendo solicitudes para continuación en parte, información importante que estuvo disponible entre la fecha de presentación de la solicitud anterior y la fecha de presentación internacional del PCT de la solicitud de continuación en parte. Mediante el presente declaro que todas las declaraciones hechas en el presente de mi propio conocimiento son verdaderas y que todas las declaraciones hechas sobre información y creencia creo que son verdaderas; y además que esas declaraciones fueron hechas con el conocimiento de que las declaraciones falsas intencionadas y semejantes son castigables con multa o prisión, o ambos, según la Sección 1001 del Título 18 del Código de los Estados Unidos y que dichas declaraciones falsas intencionadas pueden poner en

		riesgo la validez de la solicitud o patente que se expida de la misma.
VIII-4-1 -1-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	FREYNE, Eddy Jean Edgard
VIII-4-1 -1-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Rumst, Bélgica
VIII-4-1 -1-3	Dirección de correo:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1 -1-4	Ciudadanía:	BE
VIII-4-1 -1-5	Firma del inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma: ilegible)
VIII-4-1 -1-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	- 12 DIC 2005

VIII-4-1 -2-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	WILLEMS, Marc
VIII-4-1 -2-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Vosselaar, Bélgica
VIII-4-1 -2-3	Dirección de correo:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium BE
VIII-4-1 -2-4	Ciudadanía:	(firma: ilegible)
VIII-4-1 -2-5	Firma del inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	- 12 DIC 2005
VIII-4-1 -2-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	

VIII-4-1 -3-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	EMBRECHTS, Werner Constant Johan
VIII-4-1 -3-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Beerse, Bélgica
VIII-4-1 -3-3	Dirección de correo:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1 -3-4	Ciudadanía:	BE
VIII-4-1 -3-5	Firma del inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma: ilegible)
VIII-4-1 -3-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	- 12 DIC 2005

VIII-4-1 -4-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	VAN EMELEN, Kristof
VIII-4-1 -4-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Sint-Niklaas, Bélgica
VIII-4-1 -4-3	Dirección de correo:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1 -4-4	Ciudadanía:	BE
VIII-4-1 -4-5	Firma del inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma: ilegible)
VIII-4-1 -4-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	12 DIC 2005

VIII-4-1 -5-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	VAN BRANDT, Sven Franciscus, Anna
VIII-4-1 -5-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Nijlen, Bélgica
VIII-4-1 -5-3	Dirección de correo:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1 -5-4	Ciudadanía:	BE
VIII-4-1 -5-5	Firma del inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma: ilegible)
VIII-4-1 -5-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	12 DIC 2005

VIII-4-1 -6-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	ROMBOUTS, Frederik, Jan, Rita
VIII-4-1 -6-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Antwerpen, Bélgica
VIII-4-1 -6-3	Dirección de correo:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1 -6-4	Ciudadanía:	BE
VIII-4-1 -6-5	Firma del inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma: ilegible)
VIII-4-1 -6-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	12 DIC 2005

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 12 de junio de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

CA00 PCTEP2005056606

SI CA00 PR012370

JANSSEN

PCT

Paper Copy (NOT for submission)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to the international application No. PCT/EP2005/056606 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, FREYNE, Eddy, Jean, Edgard
VIII-2-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, WILLEMS, Marc
VIII-2-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, EMBRECHTS, Werner, Constant ,Johan
VIII-2-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN EMELEN, Kristof
VIII-2-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-2-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, ROMBOUTS, Frederik, Jan, Rita
VIII-2-1(ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

PCT

Paper Copy (NOT for submission)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to the international application No. PCT/EP2005/056606 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled to claim priority of earlier application No. 60/634,291 by virtue of the following:
VIII-3-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, FREYNE, Eddy, Jean, Edgard
VIII-3-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, WILLEMS, Marc
VIII-3-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, EMBRECHTS, Werner, Constant ,Johan
VIII-3-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN EMELEN, Kristof
VIII-3-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-3-1(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, ROMBOUTS, Frederik, Jan, Rita
VIII-3-1(ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations

PCT

Paper Copy (NOT for submission)

VIII-3-2	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to the international application No. PCT/EP2005/056606 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled to claim priority of earlier application No. 04106384.3 by virtue of the following:
VIII-3-2(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, FREYNE, Eddy, Jean, Edgard
VIII-3-2(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, WILLEMS, Marc
VIII-3-2(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, EMBRECHTS, Werner, Constant ,Johan
VIII-3-2(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN EMELEN, Kristof
VIII-3-2(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-3-2(ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, ROMBOUTS, Frederik, Jan, Rita
VIII-3-2(ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations

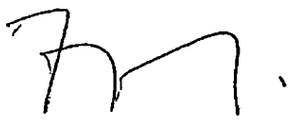
PCT

Paper Copy (NOT for submission)

VIII-4-1	Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to international application PCT/EP2005/056606 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications", by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month, and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1-1	Prior applications:	04106384.3, EP, 08 December 2004 (08.12.2004) ;60/634,291, US, 08 December 2004 (08.12.2004)

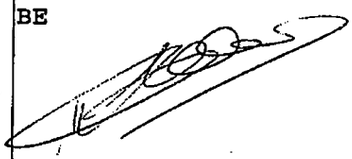
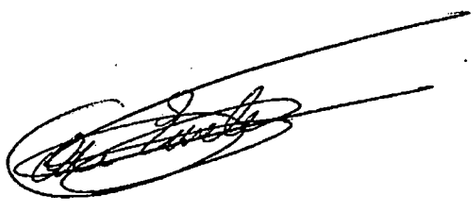
PCT

Paper Copy (NOT for submission)

		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VIII-4-1-1-1	Name (LAST, First)	FREYNE, Eddy, Jean, Edgard
VIII-4-1-1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Rumst, Belgium
VIII-4-1-1-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1-1-4	Citizenship:	BE
VIII-4-1-1-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-1-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	12 DEC 2005

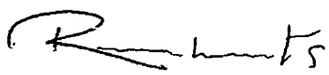
PCT

Paper Copy (NOT for submission)

VIII-4-1-2-1	Name (LAST, First)	WILLEMS, Marc
VIII-4-1-2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Vosselaar, Belgium
VIII-4-1-2-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1-2-4	Citizenship:	BE
VIII-4-1-2-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-2-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	12 DEC 2005
VIII-4-1-3-1	Name (LAST, First)	EMBRECHTS, Werner, Constant ,Johan
VIII-4-1-3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Beerse, Belgium
VIII-4-1-3-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1-3-4	Citizenship:	BE
VIII-4-1-3-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-3-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	12 DEC 2005
VIII-4-1-4-1	Name (LAST, First)	VAN EMELEN, Kristof
VIII-4-1-4-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Sint-Niklaas, Belgium
VIII-4-1-4-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1-4-4	Citizenship:	BE
VIII-4-1-4-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-4-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	12 DEC 2005

PCT

Paper Copy (NOT for submission)

VIII-4-1-5-1	Name (LAST, First)	VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-4-1-5-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Nijlen, Belgium
VIII-4-1-5-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1-5-4	Citizenship:	BE
VIII-4-1-5-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-5-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	12 DEC 2005
VIII-4-1-6-1	Name (LAST, First)	ROMBOUTS, Frederik, Jan, Rita
VIII-4-1-6-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Antwerpen, Belgium
VIII-4-1-6-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1-6-4	Citizenship:	BE
VIII-4-1-6-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-6-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	12 DEC 2005

381

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-062938- -00000-0000

Fecha: 2007-06-21 17:04:57 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 380

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de 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 [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado I [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 21 JUN. 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia