

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

PCT
SOLICITUD



PATENTE DE INVENCION

07-629391

EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS DE QUINAZOL MACROCICLICOS Y SU USO COMO MTKI"

54. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 498/08; A61K 31/529; D6-1 P35/00

20. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO BEERSE, BELGICA

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

22. BOGOTÁ, D.C.

80/73/

44

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062939- -00000-0000

Fecha: 2007-06-21 17:05:39 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PAIENTEYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 218

FORMULARIO ÚNICO 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; TEN HOLTE, Peter;
PAPANIKOS, Alexandra; EMBRECHTS, Werner Constant Johan; STORCK,
Pierre Henri y PONCELET, Virginie Sophie.

Dirección: Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse y
Janssen-Cilag, Campus De Maigremont, BP 615, F-27106 Val De Reuil Cedex.

Nacionalidad o Domicilio: Bélgica y Francia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/056609

Fecha: 08/12/05

Publicación Internacional No. WO 2006/061417 A3

Fecha: 15/06/06

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE QUINAZOL MACROCÍCLICOS Y SU USO COMO MTKI"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 498/08; A61K 31/529; A61P 35/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

EP

(32) Fecha

08/12/04

08/12/04

(31) Número de Solicitud

60/634,228

04106383.5

⑨

Comprobante de Pago No. 07-39,411

Fecha: 16 de Mayo de 2007

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

CANT. CONTABILITADO

CONCEPTO

TOTAL CONCEPTO

1 00000 01 01 SOLICITUDES

1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN

482,000.00

TOTAL : \$ 482,000.00

CON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaraciones. (Declaración bajo las Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii) que acreditan el traspaso de los inventores al solicitante).
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ 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.
- ☒ 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.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción y declaración bajo las Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii) con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

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)

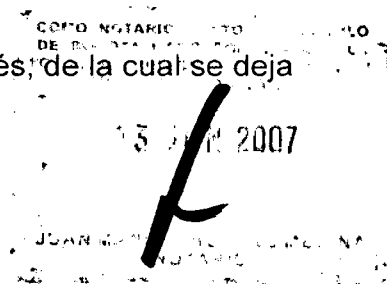
Certificación por la cual se certifica la firma precedente.

(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



Martha Lucia Arciniegas
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
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1995

COMO MUESTRA
DE BOGOTÁ
FOTOCOPIA
15 JUN 2007

JUAN LUIS
N. TALA
N. TALA

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 departamento 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

SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTORA E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1998

COPIA AUTENTICA DEL DOCUMENTO
DE QUE SE HA HECHO LA TRADUCCION
FOTOCOPIADA EN EL REGISTRO DE LA
CANCERIA DE JUSTICIA

13 JUN 2007

COPIA AUTENTICA DEL DOCUMENTO
DE QUE SE HA HECHO LA TRADUCCION
FOTOCOPIADA EN EL REGISTRO DE LA
CANCERIA DE JUSTICIA

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

SYLVIA E. VAN UPTEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1998

COMO NO ABOGADO DEL CIRCULO
DE ABOGADOS ASO CONS ASO QUE LA
FOTOCOPIA SE LEA CON EL ORIGINAL
QUE TIENE A LA VISTA

3 JUN 2007

JUAN MANUEL MEDINA

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

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

COMO NOT...
DE BO...
FOT...
3 10.1 2007

JUAN...
...

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. 1118
MINJUSTICIA 1998

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ PARA CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONFIERE CUAL ORIGINAL
QUE SE LE PRESENTA
13 JUN 2007
JUAN PABLO VILLALBA

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

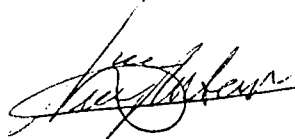
con domicilio en Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Bélgica.

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 creyeran 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



LUC QUAGHEBEUR
PROXY HOLDER

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.

Given and signed this

COM. N. DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
FOTOCOPIA
13 JUN 2007

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

AD

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Belgica

(ss)

Beerse de 200, compareció
Hoy de a quien conozco y
él es

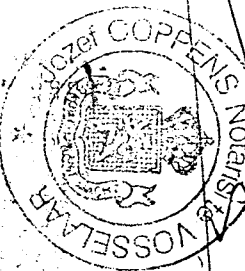
de

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 aun 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.

Notary Public (Notario Público).

Gerien door ons, Jozef COPPENS, notaris
verblijvende te B-2350 Vosselaar, België
voor echverklaring van de handtekening
van de Gereguleerde
Vosselaar, de 24/12/2004
Vij par nous, Jozef COPPENS, notaire,
résident à B-2350 Vosselaar, Belgique, pour
certification de la signature de
Vosselaar, le 24/12/2004



13 JUN 2007
T

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

certifies that under the laws of said County the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

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. 9805040831267560
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 laboratoriumbenodigdheden, van elektronische apparatuur en hun onderdelen, waaronder begrepen computers, bestemd voor commerciële, financiële en industriële ondernemingen, van textielwaren, voedingswaren, plasticwaren en verpakkingen; 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 Reet Gustaaf, geboren op 02.10.1945, wonende te Populierenlaan 14, B-2460 Kasterlee

Van Waeyenberge 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 oorkonde waarvan het tegenwoordig getuigschrift wordt afgeleverd, te Turnhout op 23 augustus 2004

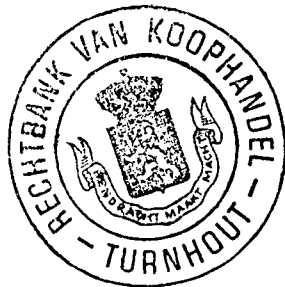
de griffier,

J. Meyvis



Wij, G. Somers, Rechter wnd. Voorzitter van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende te Turnhout, 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

AA

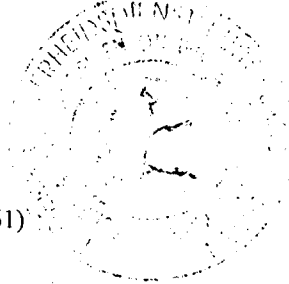
Gezien in de FEDERALE OVERHEIDSDIENST
JUSTITIE voor legalisatie van de handtekening
van G. Somers

Brussel, ...

30-08-2004

De gemachtigde ambtenaar,

Y. Van Hauwaert
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

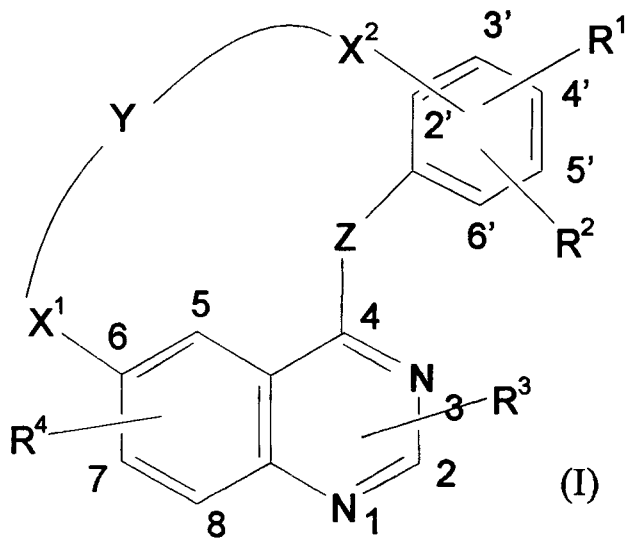
10. Ondertekening

C. Melard
C. Melard

13 JUL 2004

F

Rechtsb. 13 u / 6
Extrakt - Tsjelov



REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/056609

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

INV. C07D498/08 A61K31/529 A61P35/00
ADD. C07D273/00 C07D239/00

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

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-Internacional, WPI Dato, CHEM ABS Dato, BEILSTEIN Dato, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X	WO 2004/105765 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; FREYNE, EDDY, JEAN, EDGARD; PERERA, TIMOTHY) 9 de Diciembre de 2004 (2004-12-09) el documento completo	1-10
A	WO 96/33980 A (ZENECA LIMITED; GIBSON, KEITH, HOPKINSON) 31 de Octubre de 1996 (1996-10-31) el documento completo	1-10
A	US 6 344 459 B1 (BRIDGES ALEXANDER JAMES Y COL) 5 de Febrero de 2002 (2002-02-05) el documento completo	1-10

☒ 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 10 de Mayo de 2006	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 26/05/2006
Nombre y dirección de correo de la ISA/ Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Gavriliu, D

AA

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/056609

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	“DERIVADOS DE 4-ANILINOQUINAZOLINA” OPINIÓN EXPERTA EN PATENTES TERAPÉUTICAS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 8, no. 4, 1998, páginas 475-478, XP000999463 ISSN: 1354-3776 el documento completo	1-10
A	WO 96/13529 A (DSM N.V; VAN BEEK, JOHANNUS, ANTONIUS, MARIA; VAN DOREMAELE, GERARDUS), 9 de Mayo de 1996 (1996-05-09) el documento completo	1-10

18

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2005/056609

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2004105765 A	09-12-2004	AU 2004243487 A1 CA 2525214 A1	09-12-2004 09-12-2004
WO 9633980 A	31-10-1996	AT 198329 T AU 699163 B2 AU 5343396 A BG 62730 B1 BG 102052 A BR 9608082 A CA 2215732 A1 CN 1182421 A CZ 9703396 A3 DE 69611361 D1 DE 69611361 T2 DK 823900 T3 EE 9700252 A EP 0823900 A1 ES 2153098 T3 GR 3035211 T3 HK 1005371 A1 HR 960204 A1 HU 9802839 A2 IL 118045 A JP 3040486 B2 JP 11504033 T NO 974940 A NZ 305444 A PL 323066 A1 PT 823900 T RO 117849 B1 RU 2153495 C2 SK 145497 A3 TW 436486 B US 5770599 A ZA 9603358 A	15-01-2001 26-11-1998 18-11-1996 30-06-2000 31-08-1998 26-01-1999 31-10-1996 20-05-1998 18-02-1998 01-02-2001 26-04-2001 02-04-2001 15-04-1998 18-02-1998 16-02-2001 30-04-2001 16-11-2001 31-08-1997 29-03-1999 31-10-2001 15-05-2000 06-04-1999 24-10-1997 29-03-1999 02-03-1998 30-04-2001 30-08-2002 27-07-2000 04-02-1998 28-05-2001 23-06-1998 28-10-1996
US 6344459 B1	05-02-2002	NINGUNO	
WO 9613529 A	09-05-1996	AT 164858 T AU 3817595 A BR 9509457 A CN 1171794 A DE 69502028 D1 DE 69502028 T2 EP 0789718 A1 ES 2116776 T3 FI 971823 A JP 10508055 T NO 971843 A RU 2135522 C1 US 5986029 A	15-04-1998 23-05-1996 06-01-1998 28-01-1998 14-05-1998 10-12-1998 20-08-1997 16-07-1998 27-06-1997 04-08-1998 26-06-1997 27-08-1999 16-11-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/056609

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D498/08 A61K31/529 A61P35/00
ADD. C07D273/00 C07D239/00

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2004/105765 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; FREYNE, EDDY, JEAN, EDGARD; PERERA, TIMOTHY) 9 December 2004 (2004-12-09) the whole document	1-10
A	WO 96/33980 A (ZENECA LIMITED; GIBSON, KEITH, HOPKINSON) 31 October 1996 (1996-10-31) the whole document	1-10
A	US 6 344 459 B1 (BRIDGES ALEXANDER JAMES ET AL) 5 February 2002 (2002-02-05) the whole document	1-10
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 May 2006

Date of mailing of the international search report

26/05/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Gavrillu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/056609

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	"4-ANILINOQUINAZOLINE DERIVATIVES" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 8, no. 4, 1998, pages 475-478, XP000999463 ISSN: 1354-3776 the whole document -----	1-10
A	WO 96/13529 A (DSM N.V; VAN BEEK, JOHANNUS, ANTONIUS, MARIA; VAN DOREMAELE, GERARDUS,) 9 May 1996 (1996-05-09) the whole document -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/056609

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004105765 A	09-12-2004	AU 2004243487 A1 CA 2525214 A1	09-12-2004 09-12-2004
WO 9633980 A	31-10-1996	AT 198329 T AU 699163 B2 AU 5343396 A BG 62730 B1 BG 102052 A BR 9608082 A CA 2215732 A1 CN 1182421 A CZ 9703396 A3 DE 69611361 D1 DE 69611361 T2 DK 823900 T3 EE 9700252 A EP 0823900 A1 ES 2153098 T3 GR 3035211 T3 HK 1005371 A1 HR 960204 A1 HU 9802839 A2 IL 118045 A JP 3040486 B2 JP 11504033 T NO 974940 A NZ 305444 A PL 323066 A1 PT 823900 T RO 117849 B1 RU 2153495 C2 SK 145497 A3 TW 436486 B US 5770599 A ZA 9603358 A	15-01-2001 26-11-1998 18-11-1996 30-06-2000 31-08-1998 26-01-1999 31-10-1996 20-05-1998 18-02-1998 01-02-2001 26-04-2001 02-04-2001 15-04-1998 18-02-1998 16-02-2001 30-04-2001 16-11-2001 31-08-1997 29-03-1999 31-10-2001 15-05-2000 06-04-1999 24-10-1997 29-03-1999 02-03-1998 30-04-2001 30-08-2002 27-07-2000 04-02-1998 28-05-2001 23-06-1998 28-10-1996
US 6344459 B1	05-02-2002	NONE	
WO 9613529 A	09-05-1996	AT 164858 T AU 3817595 A BR 9509457 A CN 1171794 A DE 69502028 D1 DE 69502028 T2 EP 0789718 A1 ES 2116776 T3 FI 971823 A JP 10508055 T NO 971843 A RU 2135522 C1 US 5986029 A	15-04-1998 23-05-1996 06-01-1998 28-01-1998 14-05-1998 10-12-1998 20-08-1997 16-07-1998 27-06-1997 04-08-1998 26-06-1997 27-08-1999 16-11-1999

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



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

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/061417 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 498/08 (2006.01) **C07D 273/00** (2006.01)
A61K 31/529 (2006.01) **C07D 239/00** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/056609

(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:

60/634,228 8 de Diciembre de 2004 (08.12.2004) US
04106383.5 8 de Diciembre de 2004 (08.12.2004) EP

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

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): **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). **TEN HOLTE, Peter** [NL/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). **PAPANIKOS, Alexandra** [AU/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). **STORCK, Pierre Henri** [FR/FR]; Janssen-Cilag, Campus De Maigremont, BP 615, F-27106 Val De Reuil Cedex (FR). **PONCELET, Virginie Sophie** [FR/FR]; Janssen-Cilag, Campus De Maigremont, BP 615, F-27106 Val De Reuil Cedex (FR).

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

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de 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, 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.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (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 según la Regla 4.17:

- en cuanto al derecho del solicitante de solicitar y obtener una patente (Regla 4.17(ii))
- en cuanto al derecho del solicitante de reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii))
- de invención (Regla 4.17(iv))

Publicada:

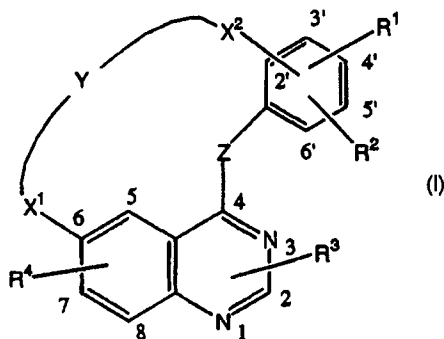
- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:

3 de Agosto de 2006

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.

(54) Título: DERIVADOS DE QUINAZOL MACROCÍCLICOS Y SU USO COMO MTKI



(57) Resumen: La presente invención se refiere a los inhibidores de cinasa de fórmula (I), las formas de N-óxidos, las formas farmacéuticamente isoméricas de los mismos, en donde Z representa NH y los otros sustituyentes están definidos según las reivindicaciones.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/061417 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 498/08 (2006.01) *C07D 273/00* (2006.01)
A61K 31/529 (2006.01) *C07D 239/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

[FR/FR]; Janssen-Cilag, Campus De Maigremont, BP 615,
F-27106 Val De Reuil Cedex (FR).

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/056609

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/634,228 8 December 2004 (08.12.2004) US
04106383.5 8 December 2004 (08.12.2004) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turn-
houtseweg 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., Turnhout-
seweg 30, B-2340 Beerse (BE). TEN HOLTE, Peter
[NL/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse (BE). PAPANIKOS, Alexandra [AU/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). STORCK, Pierre Henri [FR/FR];
Janssen-Cilag, Campus De Maigremont, BP 615, F-27106
Val De Reuil Cedex (FR). PONCELET, Virginie Sophie

(74) Common Representative: JANSSEN PHARMACEU-
TICA 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.

(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:

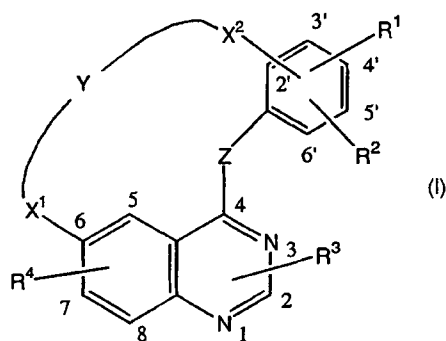
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

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

[Continued on next page]

(54) Title: MACROCYCLIC QUINAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS MTKI



(57) Abstract: The present invention concerns kinase inhibitors formula, formula (I), the N-oxide forms, the pharmaceutically isomeric forms thereof, wherein Z represents NH and the other substituents are defined as in the claims.



(88) Date of publication of the international search report:
3 August 2006

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 COOPERACIÓN DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220		PCT OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)	
		Fecha de correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)	
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/056609	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 08.12.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08.12.2004	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D498/08 A61K31/529 A61P35/00 ADD. C07D273/00 C07D239/00			
Solicitante JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.			
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases de la opinión ☐ 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 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas 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 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional. 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 la ISA: Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Fecha de terminación de esta opinión ver forma PCT/ISA/210	Funcionario Autorizado Gavriliu, D Teléfono No. +49 89 2399-8274

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 en _____, el cual es el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) 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:

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

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-10
	No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones 1-10
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-10
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Reglas 43bis .1 y 70.10)

y/o

2. Revelaciones no escritas (Reglas 43bis .1 y 70.9)

ver forma 210

Re Ítem V

Afirmación razonada respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Se hace referencia a los siguientes documentos

- D1: WO 96/33980 A (ZENECA LIMITED; GIBSON, KEITH, HOPKINSON) 31 de Octubre de 1996 (1996-10-31)
- D2: US-B1-6 344 459 (BRIDGES ALEXANDER JAMES ET AL) 5 de Febrero de 2002 (2002-02-05)
- D3: "4-ANILINOQUINAZOLINE DERIVATIVES" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 8, no. 4, 1998, páginas 475-478, XP000999463 ISSN: 1354-3776
- D4: WO 96/13529 A (DSM N.V; VAN BEEK, JOHANNUS, ANTONIUS, MARIA; VAN DOREMAELE, GERARDUS) 9 de Mayo de 1996 (1996-05-09)

2. Novedad (Artículo 33(1) y 33(3) PCT)

La materia objeto de la presente solicitud se relaciona con macrociclos de fórmula (I) (ver la presente reivindicación 1). Los presentes compuestos son novedosos sobre D1-D3 debido a la estructura central del macrociclo, donde está comprendido un anillo de quinazolina, sustituido en posición 4 con una mitad NH. Los presentes compuestos son novedosos sobre los compuestos de D4 debido al anillo de quinazolina. La presente materia objeto reivindicada parece cumplir con los requerimientos del Artículo 33(1) y 33(2) PCT.

3. Nivel Inventivo (Artículo 33(1) y 33(3) PCT)

Los presentes macrociclos son útiles como inhibidores de quinasa multi-objetivo con antiproliferativo. Ciertos ejemplos han sido preparados y examinados (ver los ejemplos farmacológicos en las páginas 68-74).

D1-D3 revela "4-anilinoquinazolininas útiles como medicamentos para tratar cáncer. D4 revela macrociclos derivados del ácido resorcíclico, útiles para tratar enfermedades proliferativas.

El problema técnico implícito en la presente solicitud debe verse en una disposición de derivados de 4-anilinoquinazolinás adicionales útiles para el tratamiento de enfermedades anti-proliferantes.

La persona versada, enfrentada al problema anteriormente mencionado hubiese estado consciente de D1-D3 que los derivados de 4-anilinoquinazoliná están asociados con la actividad deseada y de D4 que los macrociclos pueden también presentar la actividad deseada, pero no hubiesen tenido un incentivo directo de este arte anterior para preparar los macrociclos específicos de fórmula (I) esperando que tuviesen actividad. Por lo tanto, para los compuestos específicamente preparados y examinados, y una generalización razonable de los mismos, puede reconocerse nivel inventivo.

Re Ítem VI
Ciertos documentos citados

Ciertos documentos publicados

Solicitud No. Patente No.	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO 2004/105765	2004-12-09	2004-05-25	2009-09-15

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.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/EP2005/056609

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. C07D498/08 A61K31/529 A61P35/00
ADD. C07D273/00 C07D239/00

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 43bis.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 notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Gavriliu, D

Telephone No. +49 89 2399-8274



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/056609

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:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/056609

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)
and /or
2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)
see form 210

Re Item V

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

1. Referece is made to the following documents

- D1: WO 96/33980 A (ZENECA LIMITED; GIBSON, KEITH, HOPKINSON) 31 October 1996 (1996-10-31)
D2: US-B1-6 344 459 (BRIDGES ALEXANDER JAMES ET AL) 5 February 2002 (2002-02-05)
D3: "4-ANILINOQUINAZOLINE DERIVATIVES" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 8, no. 4, 1998, pages 475-478, XP000999463 ISSN: 1354-3776
D4: WO 96/13529 A (DSM N.V; VAN BEEK, JOHANNUS, ANTONIUS, MARIA; VAN DOREMAELE, GERARDUS,) 9 May 1996 (1996-05-09)

2. Novelty (Article 33(1) and 33(3) PCT

The subject-matter of the present application relates to macrocycles of formula (I) (see present claim 1). The present compounds are novel over D1-D3 compounds on the account of the macrocycle core-structure, wherein a quinazoline ring, substituted in position 4 with a NH moiety, is involved. The present compounds are novel over the D4 compounds on the account of the quinazoline ring. The present claimed subject-matter seems to comply with the requirements of Article 33(1) and 33(2) PCT.

3. Inventive step (Article 33(1) and 33(3) PCT)

The present macrocycles are useful as multi-targeting kinase inhibitors with anti-proliferative. Certain examples have been prepared and tested (see pharmacological examples pages 68-74).

D1-D3 disclose 4-anilinoquinazolines useful as medicaments for treating cancer. D4 discloses macrocycles derivated from resorcylic acid, useful to treat proliferative diseases.

The technical problem underlying the present application is to be seen in a provision of further 4-anilinoquinazoline derivatives useful for the treatment of the proliferative diseases.

The skilled person, faced with the above-mentioned problem would have been aware from D1-D3 that 4-anilinoquinazoline derivatives are associated with the desired activity and from D4 that macrocycles can also present the desired activity, but would had no direct incentive from these prior arts to prepare the specific macrocycles of formula (I) expecting them to have the activity. Thus for the compounds specifically prepared and tested, and a reasonable generalization thereof, inventive step can be acknowledged.

Re Item VI

Certain documents cited

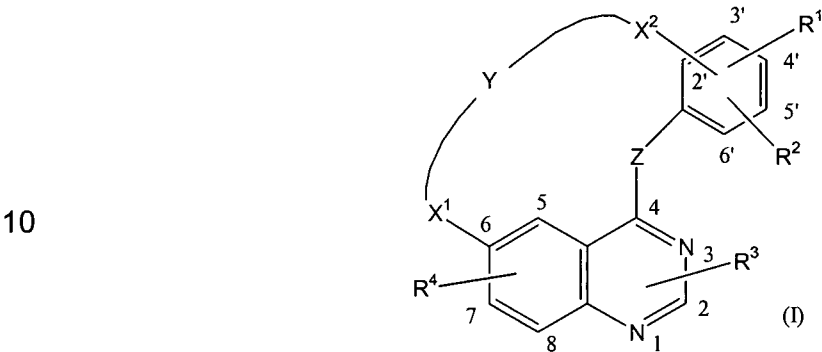
Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 2004/105765	2004-12-09	2004-05-25	2009-09-15

DERIVADOS DE QUINAZOL MACROCÍCLICOS Y SU USO COMO MTKI

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a los inhibidores de cinasa de
fórmula (I)



las formas de N-óxidos, las formas farmacéuticamente isoméricas de los
mismos, en donde Z representa NH y los otros sustituyentes están definidos
15 según las reivindicaciones.

20

DERIVADOS DE QUINAZOL MACROCÍCLICOS Y SU USO COMO MTKI

El genoma humano abarca unas 2000 proteínas que de un modo u otro utilizan adenosina-5'-trifosfato (ATP) y unas 500 de ellas codifican para proteína-cinasas, es decir, proteína-tirosina y proteína-serina/treonina-cinasas, que comparten un dominio catalítico conservado en secuencia y estructura, pero que son notablemente diferentes en cómo es regulada su catálisis. La fosforilación del sustrato mediante estas enzimas es la vía molecular predominante de la naturaleza para organizar una transducción de señal celular y regular los procesos bioquímicos en general. No resulta sorprendente, pues, que la fosforilación anormal de proteínas celulares sea un indicativo de enfermedad y que haya un creciente interés por el uso de inhibidores de cinasa como drogas para la intervención terapéutica en muchos cuadros de enfermedad, tales como cáncer, diabetes, inflamación y artritis.

Un objeto de la presente invención es el de procurar tales inhibidores de cinasa, que son macrociclos derivados de quinazolina, a los que en adelante nos referiremos aquí como inhibidores de cinasas dirigidos a múltiples blancos (MTKI), respecto de los cuales se pudo determinar que poseen una actividad anti-proliferativa, tal como una actividad anticáncer y que en consecuencia son de utilidad en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal, por ejemplo en la preparación de medicamentos para su uso en trastornos hiperproliferativos como ser aterosclerosis, restenosis y cáncer. La invención asimismo se refiere a procesos para la fabricación de

dichos derivados de quinazolina, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la preparación de medicamentos utilizados para generar un efecto anti-proliferativo.

En particular, los compuestos de la presente invención
5 demostraron inhibir las enzimas tirosina-quinasas, llamadas también tirosina-
quinasas. Las tirosina-quinasas son una clase de enzimas que catalizan la
transferencia del fosfato terminal de trifosfato de adenosina al grupo hidroxí
fenólico de un residuo de tirosina presente en la proteína blanco. Es sabido
que numerosos oncogenes que participan en la transformación de una célula
10 en una célula tumoral maligna, codifica enzimas de tirosina-kinasa, incluyendo
determinados receptores de factor de crecimiento, tales como EGF, FGF, IGF-
1R, IR, PDGF y VEGF. Esta familia de receptores de tirosina-kinasa, y
particularmente la familia EGF del receptor de tirosina-kinasa, con frecuencia
están presentes en los tipos de cáncer habituales en humanos, como ser el
15 cáncer de mama, cánceres de pulmón no microcítico, incluyendo
adenocarcinomas y cáncer de pulmón de célula escamosa, cáncer de vejiga,
cáncer de esófago, cáncer gastrointestinal como cáncer de colon, recto o
estómago, cáncer de próstata, leucemia y cáncer de ovario, cáncer bronquial
o de páncreas, los cuales son ejemplos de trastornos de proliferación celular.

20 Consecuentemente se ha reconocido que la inhibición selectiva
de tirosina-quinasas serán valiosas para el tratamiento de de los trastornos
relacionados con la proliferación de células. Esta apreciación se funda en el
desarrollo de Herceptin® (Trastuzumab) y Gleevec™ (imatinib mesilato), los

primeros ejemplos de fármacos contra el cáncer meta-orientados. Herceptin® (Trastuzumab) apunta contra Her2/*neu*, un receptor de tirosina-cinasa, cuya amplificación en hasta 100 veces se detectó en alrededor del 30% de los pacientes con cáncer de mama invasivo. En ensayos clínicos Herceptin®

5 (Trastuzumab) probó tener una acción anti-tumoral contra el cáncer de mama (Reseña de L.K. Shawer *et al*, "Smart Drugs: Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy", 2002, Cancer Cell Vol.1, 117), aportando entonces la prueba del principio terapéutico orientado hacia receptores de tirosina-cinasas. El segundo ejemplo, Gleevec™ (imatinib mesilato), está orientado contra la

10 tirosina-cinasa abelson (BcR-Abl), una tirosina-cinasa citoplásmica constitutivamente activa presente en prácticamente todos los pacientes con leucemia mielógena crónica (LMC) y en el 15% a 30% de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda. En ensayos clínicos Gleevec™ (imatinib mesilato) demostró una espectacular eficacia con efectos colaterales mínimos,

15 lo que llevó a la aprobación dentro de los tres meses de presentado. La velocidad del paso de este agente a través de los ensayos clínicos y el examen regulatorio, se tornó un caso de estudio en materia del rápido desarrollo de un medicamento. (Drucker B.J. & Lydon N., "Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic

20 myelogenous leukaemia.", 2000, J.Clin.Invest. 105, 3).

Un ulterior sustento está dado por la demostración que los inhibidores de receptores de tirosina-cinasa EGF, atenúa específicamente en ratones atímicos desnudos el crecimiento de carcinomas trasplantados, tales

como un carcinoma mamario humano o un carcinoma humano de célula escamosa (reseña de T.R. Burke Jr., *Drugs of the Future*, 1992, 17, 119). Como consecuencia, para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer ha habido considerable interés por el desarrollo de drogas que apuntan al

5 receptor EGFR. Por ejemplo, numerosos anticuerpos que se ligan con el área extracelular de EGFR, están sometidos a ensayos clínicos, incluyendo Erbitux™ (llamado también C225, Cetuximab), que fuera desarrollado por Imcluna Systems y se halla en ensayos clínicos de la fase III para el

10 tratamiento de numerosos cánceres. Asimismo, varios medicamentos promisorios de acción oral, que son inhibidoras poderosos y relativamente específicos de la tirosina-cinasa EGFR, están actualmente en un estado avanzado de ensayo clínico. El compuesto ZD 1839 de AstraZeneca, que ahora se denomina IRESSA® y fue aprobado para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico avanzado, y el compuesto OSI-774 de OSI/ Genentech/

15 Roche, que ahora se denomina Tarceva™ (erlotinib), han demostrado una notoria eficacia contra varios cánceres en ensayos clínicos humanos (Morin M.J., "From oncogene to drug: development of small molecule tyrosine kinase inhibitors as anti-tumour and anti-angiogenic agents, 2000, *Oncogene* 19, 6574).

20 Además de lo dicho precedentemente, los receptores de tirosina-cinasas EGF demuestran estar implicadas en trastornos no malignos proliferativos, tales como psoriasis (Elder *et al.*, *Science*, 1989, 243; 811). Por lo tanto se espera que los inhibidores del tipo EGF de tirosina-cinasas sean

útiles en el tratamiento de enfermedades no malignas de excesiva proliferación celular, como ser psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis y restenosis.

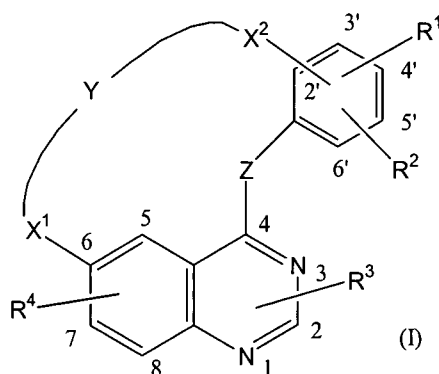
En la solicitud de patente internacional WO96/33980 y en J. Med.

- 5 Chem, 2002, 45, 3865 se revela que determinados derivados de quinazolina sustituidos por 4 anilino pueden ser útiles como inhibidores de tirosina-cinasa y en particular de receptores de tirosina-cinasas de tipo EGF. Inesperadamente se descubrió que los derivados de quinazolina de la presente fórmula (I) que son de una diferente estructura, muestran una acción
- 10 inhibitoria de tirosina-cinasa.

De modo concordante es un objeto de la presente invención proveer otros inhibidores de la tirosina-cinasa útiles para la producción de medicamentos para el tratamiento de trastornos relaciones con proliferación celular.

- 15 Esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

20



las formas de N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de las mismas, en donde

Z representa NH;

Y representa -alquilo de C₃₋₉, -alquenilo de C₂₋₉-, -alquilo-C₁₋₅-
 5 -alquilo-C₁₋₅-, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅-, -alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅-,
 -alquilo-C₁₋₆-NH-CO-, -NH-CO-alquilo-C₁₋₆-, -CO-alquilo-C₁₋₇-, -alquilo-C₁₋₇-CO-,
 -alquilo-C₁₋₆-CO-alquilo-C₁₋₆-, -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, -alquilo-C₁₋₂-
 CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-, -alquilo-C₁₋₂-CO-NR²⁰-alquilo-C₁₋₃-CO-, -alquilo-C₁₋₂-
 NR²¹-CH₂-CO-NH-alquilo-C₁₋₃-, -NR²²-CO-alquilo-C₁₋₃-NH-, -alquilo-C₁₋₃-NH-
 10 CO-Het²⁰-, -alquilo-C₁₋₂-CO-Het²¹-CO-, o -Het²²-CH₂-CO-NH-alquilo-C₁₋₃-;

X¹ representa O, -O-alquilo-C₁₋₂-, -O-N=CH-, NR¹¹ o -NR¹¹-
 -alquilo-C₁₋₂-; en una forma de realización especial X¹ representa O, -O-alquilo-
 C₁₋₂ o NR¹¹-alquilo-C₁₋₂;

X² representa un enlace directo, -alquilo-C₁₋₂-, O, -O-alquilo-C₁₋₂-,
 15 CO, -CO-alquilo-C₁₋₂-, -O-N=CH-, NR¹² o NR¹²-alquilo-C₁₋₂-; en una forma de
 realización especial X² representa un enlace directo, -O-, -O-alquilo-C₁₋₂-, -
 CO-alquilo-C₁₋₂ o NR¹²-alquilo-C₁₋₂-;

R¹ representa hidrógeno, ciano, halo o hidroxilo, preferentemente
 halo;

20 R² representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxycarbonilo,
 alquilo-C₁₋₄-, Het¹⁶-carbonilo, -alquilo-C₁₋₄-, alquilo-C₁₋₄-, alquilo-C₁₋₄-, Ar⁵,
 Het¹ o dihidroxiborano;

R^3 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi de C_{1-6} , alquilo- C_{1-6} -, alcoxi de C_{1-6} - sustituido con halo, o R^3 representa alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o halo;

5 R^4 representa Ar^4 -alquiloxi de C_{1-4} , alquiloxi de C_{1-4} o R^4 representa alquiloxi de C_{1-4} sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo, alquiloxi de C_{1-4} , alquiloxi de C_{1-4} -alquiloxi de C_{1-4} , $NR^{37}R^{38}$ -carboniloxi, Het^5 -carboniloxi, NR^7R^8 , NR^9R^{10} -carbonilo, Het^3 -carbonilo, Het^{13} -oxi o Het^2 -;

10 R^7 representa hidrógeno, hidroxilo-alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} ;
 R^8 representa cicloalquilo de C_{3-6} ; Het^6 -carbonilo; Het^7 -aminocarbonilo; Het^8 ; Het^9 -oxicarbonilo; Het^{10} -sulfonilo; alquiloxicarbonilo de C_{1-4} ; mono- o di(alquilo de C_{1-4}) aminocarbonilo; mono- o di(alquilo de C_{1-4}) aminocarbonilo sustituido con alquilsulfonilo de C_{1-4} ; o alquilcarbonilo de C_{1-4}
 15 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxilo y alquiloxi de C_{1-4} ;

R^8 representa alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , $NR^{25}R^{26}$, aminocarboniloxi, alquilcarboniloxi de C_{1-4} , aminocarbonilo, hidroxilo-alquiloxi de
 20 C_{1-4} , alquiloxi de C_{1-4} -alquiloxi de C_{1-4} , y Het^{11} ;

R^9 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R^{10} representa Het^4 o alquilo de C_{1-4} sustituido con alquilsulfonilo de C_{1-4} ;

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

R^{12} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -carbonilo de C_{1-6} o alquilo de C_{1-6} sustituido con fenilo;

5 R^{13} representa hidrógeno, Het¹⁴-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -carbonilo de C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con fenilo o R^{13} representa Ar⁶-sulfonilo o Het²⁴-alquilcarbonilo de C_{1-4} ; en particular morfolinil-alquilo de C_{1-4} ;

R^{14} y R^{15} son cada uno seleccionados en forma independiente de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , Het¹⁵-alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} -alquilo de
10 C_{1-4} ;

R^{16} y R^{17} representa cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con hidroxilo, cicloalquilo de C_{3-6} o fenilo; o R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

15 R^{18} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con hidroxilo o fenilo;

R^{19} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} , en particular hidrógeno o metilo, en forma más particular aún hidrógeno;

R^{20} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} , en particular
20 hidrógeno o metilo;

R^{21} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , Het²³-alquilcarbonilo de C_{1-4} o R^{21} representa mono-o di(alquilo de C_{1-4})amino-alquilo de C_{1-4} -carbonilo

que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, pirimidinilo, dimetilamina o alquilo de C₁₋₄;

R²² representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo de C₁₋₄;

- 5 R²³ representa alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ o Het²⁵; R²³ también puede representar hidrógeno cuando R¹⁶ y R¹⁷ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C₃₋₆;

- R²⁵ y R²⁶ cada uno en forma independiente representa
 10 hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C₁₋₄, hidroxilo y alquilo de C₁₋₄, en particular R²⁵ y R²⁶ cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄,
 15 alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo o alquilcarbonilo de C₁₋₄;

- R²⁷ y R²⁸ cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C₁₋₄, hidroxilo y alquilo de C₁₋₄; o para aquellos compuestos
 20 de fórmula (I) donde Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo pirrolidinilo o tiomorfolinilo sustituido con

NR²⁷R²⁸-alquilo de C₁₋₄ dicho R²⁷ y R²⁸ cada uno en forma independiente representa alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C₁₋₄, alquiloxicarbonilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C₁₋₄, hidroxí y alquiloxi de C₁₋₄;

R²⁹ y R³⁰ cada uno en forma independiente representa hidrógeno, aminosulfonilo, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminosulfonilo, o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de NR³¹R³², alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, hidroxí, alquiloxi de C₁₋₄, aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, o alquiloxicarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, alquiloxi de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄, o alquilcarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, alquiloxi de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄;

R³¹ y R³² cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C₁₋₄, alquiloxicarbonilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C₁₋₄, hidroxí y alquiloxi de C₁₋₄;

R³³ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R^{34} representa alquilsulfonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C_{1-4} , alquiloxicarbonilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxilo y alquilo de C_{1-4} ;

5 R^{35} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R^{36} representa alquilsulfonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C_{1-4} , alquiloxicarbonilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxilo y alquilo de C_{1-4} ;

10 R^{37} y R^{38} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , Het¹² o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxilo y alquilo de C_{1-4} ;

R^{39} y R^{40} cada uno en forma independiente representa
 15 aminosulfonilo, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminosulfonilo, o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de $NR^{31}R^{32}$, alquilsulfonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, hidroxilo, alquilo de C_{1-4} , aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente
 20 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C_{1-4} y alquilsulfonilo de C_{1-4} , o alquilcarbonilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C_{1-4} y alquilsulfonilo de C_{1-4} ;

Het¹ representa tiazolilo o 2-bora-1,3-dioxolanilo en donde dicho Het¹ está sustituido opcionalmente con uno o donde sea posible dos, tres, cuatro o más sustituyentes seleccionados de amino, alquilo de C₁₋₄, hidroxi-alquilo de C₁₋₄, fenilo, fenil-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄ mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo;

Het² representa un heterociclo seleccionado de tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinoniilo, tetrahidro-1,1-dióxido-2H-tiopiraniilo, piperidinoniilo, azetidiniilo o 2-azetidiniilo en donde dicho Het² está sustituido opcionalmente con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino, NR²⁹R³⁰, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, alquilsulfoniilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de NR²⁷R²⁸, alquilsulfoniilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄, o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfoniilo de C₁₋₄, o alquilcarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfoniilo de C₁₋₄; o

Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo o 1,1-dioxotiomorfolinilo en donde dicho Het² está sustituido opcionalmente con uno o donde sea posible

dos o más sustituyentes seleccionado de alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de $NR^{27}R^{28}$, alquilsulfonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente
 5 sustituido con alquilo de C_{1-4} , o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C_{1-4} y alquilsulfonilo de C_{1-4} , o alquilcarbonilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C_{1-4} y alquilsulfonilo de C_{1-4} ;

10 Het^3 representa un heterociclo seleccionado de tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, furanilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinonilo, tetrahydro-1,1-dióxido-2H-tiopirano, piperidinonilo, azetidinilo o 2-azetidinonilo en donde dicho Het^3 está sustituido opcionalmente con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes hidroxilo, amino, alquilo de C_{1-4} , C_{3-6} cicloalquil-alquilo de C_{1-4} ,
 15 aminosulfonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminosulfonilo, amino-alquilo de C_{1-4} , mono- o di(alquilo de C_{1-4})amino-alquilo de C_{1-4} , $NR^{35}R^{36}$, alquilo de C_{1-4} -sulfonil-alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} o hidroxilo; o

Het^3 representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, furanilo o pirrolidinilo en donde dicho Het^3 está
 20 sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de $NR^{35}R^{36}$, alquilo de C_{1-4} -sulfonil-alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} o hidroxilo;

Het⁴ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en donde dicho Het⁴ está sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes
5 seleccionados de alquilo de C₁₋₄-sulfonil-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄ o hidroxilo;

Het⁵ representa un heterociclo seleccionado de furanilo, piperazinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinonilo, piperidinilo, tetrahydro-1,1-dióxido-2H-tiopianilo, piperidinonilo, morfolinilo o pirrolidinilo en donde
10 dicho Het⁵ está sustituido opcionalmente con hidroxilo, amino, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)-amino, alquilo de C₁₋₄,

Het⁶ y Het⁷ representa cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
15 seleccionados de hidroxilo, amino, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄ y alquilo de C₁₋₄;

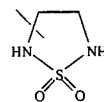
Het⁸ representa un heterociclo seleccionado de tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinonilo, tetrahydro-1,1-dióxido-2H-tiopianilo, piperidinonilo, azetidinilo o 2-azetidinonilo en donde
20 dicho Het⁸ está sustituido opcionalmente con aminosulfonilo, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄) aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminosulfonilo, o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de amino, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino,

NR³³R³⁴, alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C₁₋₄) aminocarbonilo, o alquilocarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄, o alquilcarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄; o

Het⁸ representa un heterociclo seleccionado de furanilo, piperidinilo o piperazinilo en donde dicho Het⁸ está sustituido con aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminosulfonilo, o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de NR³³R³⁴, alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, o alquilocarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄, o alquilcarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄;

Het⁹ y Het¹⁰ representa cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄ y alquilo de C₁₋₄;

Het¹¹ representa 2-imidazolidinonilo o



Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en donde dicho Het¹² está sustituido opcionalmente con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes
5 seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo de C₁₋₄;

Het¹³ representa un heterociclo seleccionado de furanilo, piperazinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinonilo, piperidinilo, tetrahydro-1,1-dióxido-2H-tiopirano, piperidinonilo, morfolinilo, piperazinilo o pirrolidinilo;

Het¹⁴ y Het¹⁵ cada uno en forma independiente representa un
10 heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en donde dicho Het¹⁴ y Het¹⁵ están opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo de C₁₋₄;

Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo o
15 pirrolidinilo;

Het²⁰ representa pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperidinilo o hidroxipirrolidinilo, preferentemente pirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo;

Het²¹ representa pirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo;

Het²² representa pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo;

Het²³ y Het²⁵ representa cada uno independientemente un
20 heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo en donde dicho Het²³ está sustituido opcionalmente con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo

de C₃₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₄, alquilo-C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄ o polihidroxi-alquilo de C₁₋₄;

Het²⁴ representa morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo;

- 5 Ar⁴, Ar⁵ o Ar⁶ cada uno en forma independiente representa fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro, ciano, alquilsulfonilo de C₁₋₄, alquilsulfonilamino C₁₋₄, aminosulfonilamino, hidroxi-alquilo de C₁₋₄, aminosulfonilo, hidroxi, alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄, preferentemente Ar⁴ o Ar⁵ cada uno en forma independiente representa fenilo que está sustituido
10 opcionalmente con ciano; adicionalmente en donde ya sea

Y representa -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-;

- Het¹ representa 2-bora-1,3-dioxolanilo que está opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos, tres, cuatro o más sustituyentes seleccionados de amino, alquilo de C₁₋₄, hidroxi-alquilo de C₁₋₄, fenilo, fenil-
15 alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄ mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo;

R¹³ representa alquiloxicarbonilo de C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con fenilo o R¹³ representa Ar⁶-sulfonilo o Het²⁴-alquilcarbonilo de C₁₋₄; o

- 20 R⁴ representa alquilo de C₁₋₄ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, NR³⁷R³⁸-carbonilo, Het⁵-carbonilo, NR⁷R⁸, NR⁹R¹⁰-carbonilo, Het³-carbonilo, Het¹³-oxi o Het²-; donde

R^8 representa Het^7 -aminocarbonilo; Het^9 -oxicarbonilo; Het^{10} -sulfonilo; alquioxicarbonilo de C_{1-4} ; mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo; mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo sustituido con alquilsulfonilo de C_{1-4} ; o alquilcarbonilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más
 5 sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxilo y alquilo de C_{1-4} ; o R^8 representa alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo alquilsulfonilo de C_{1-4} , $NR^{25}R^{26}$, aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, alquilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} , y Het^{11} ;

10 Het^{13} representa alquioxicarbonilo de C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con fenilo o R^{13} representa Ar^6 -sulfonilo o Het^{24} -alquilcarbonilo de C_{1-4} ; en particular morfolinil-alquilo de C_{1-4} ; y

Het^2 representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o tiomorfolinilo dicho Het^2 sustituido con
 15 uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionado de alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de $NR^{27}R^{28}$, alquilsulfonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo; o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} ; o alquioxicarbonilo de C_{1-4} que está opcionalmente
 20 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C_{1-4} y alquilsulfonilo de C_{1-4} ; o alquilcarbonilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C_{1-4} y alquilsulfonilo de C_{1-4} ; or Het^2 representa 1,1-dioxotiomorfolinilo que está

opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de NR²⁷R²⁸, alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo; o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄; o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄; o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄.

- 10 Como se utiliza en las definiciones anteriores y a continuación,
- halo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo;
 - alquilo de C₁₋₂ define metilo o etilo;
 - alquilo de C₁₋₃ define radicales de hidrocarburo saturados de cadena recta y ramificada que presentan de 1 a 3 átomos de carbono, tal como por ejemplo, metilo, etilo, propilo y similares;
 - alquilo de C₁₋₄ define radicales de hidrocarburo saturados de cadena recta y ramificada que presentan de 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetiletilo y similares;
 - alquilo de C₁₋₅ define radicales de hidrocarburo saturados de cadena recta y ramificada que presentan de 1 a 5 átomos de carbono, tal como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetiletilo y similares;

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

5 - alquilo de C_{1-7} significa que incluye alquilo de C_{1-6} y los homólogos superiores del mismo que presentan 7 átomos de carbono, tal como por ejemplo, 1,2,3-dimetilbutilo, 1,2-metilpentilo y similares;

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

10 - alqueno de C_{2-4} define radicales de hidrocarburo de cadena recta y ramificada que incluyen un enlace doble y presentan de 2 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo, vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo y similares;

15 - alqueno de C_{3-9} define radicales de hidrocarburo de cadena recta y ramificada que incluyen un enlace doble y presentan de 3 a 9 átomos de carbono, tal como por ejemplo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-hexenilo y similares;

20 - alquino de C_{2-6} define radicales de hidrocarburo de cadena recta y ramificada que incluyen un enlace triple y presentan de 2 a 6 átomos de carbono, tal 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 C₁₋₄ define radicales de hidrocarburo saturados de cadena recta o ramificada tal como metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, 1-metiletiloxi, 2-metilpropiloxi y similares;

5 - alquiloxi de C₁₋₆ significa que incluye alquiloxi de C₁₋₄ y los homólogos superiores tal como metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, 1-metiletiloxi, 2-metilpropiloxi y similares;

- polihidroxi-alquilo de C₁₋₄ es genérico para alquilo de C₁₋₄ como se definió precedentemente aquí, que tiene dos, tres o donde sea posible más sustituyentes hidroxilo, tal como por ejemplo trifluorometilo.

10 Como se usó en las definiciones anteriores y a continuación, el término formilo se refiere a un radical de fórmula -CH(=O) . Cuando X¹ representa el radical divalente -O-N=CH- , dicho radical está unido con el átomo de carbono a los R³, R⁴ portando un radical cíclico de los compuestos de fórmula (I) y cuando X² representa al radical divalente -O-N=CH- , dicho
15 radical está unido con el átomo de carbono a los R¹, R² portando un radical fenilo de los compuestos de fórmula (I).

Los heterociclos como se mencionaron en las definiciones anteriores y a continuación, incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo, pirrolilo también incluye 2*H*-pirrolilo; triazolilo incluye
20 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 como se mencionaron en las definiciones anteriores y a continuación, pueden estar unidos al resto de la molécula de fórmula (I) a través de cualquier carbono cíclico o heteroátomo en la forma que sea apropiada. Así, por ejemplo, cuando el heterociclo es

5 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

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

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables del modo como se mencionaron precedentemente, comprenden las formas de sales de adición no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Estos últimos pueden obtenerse convenientemente al

15 tratar la forma básica con tal ácido apropiado. Los ácidos apropiados incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tal como ácidos hidrohálicos, es decir, ácido clorhídrico o bromhídrico; ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos fosfóricos y ácidos similares; o ácidos orgánicos, tal como por ejemplo, ácido acético, ácido propanoico, ácido hidroxiacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido

20 oxálico, ácido malónico, ácido succínico (p. ej. ácido butano-dioico), ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-

toluensulfónico, ácido ciclámico, ácido salicíico, ácido *p*-aminosalicíico, ácido pamoico y ácidos similares.

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables como se mencionaron precedentemente, comprenden las formas de sales de adición de base no tóxica terapéuticamente activa que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Los ejemplos de tales formas de sales de adición, son, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, calcio y también las sales con las aminas farmacéuticamente aceptables, tal como, por ejemplo, amoníaco, alquilaminas, benzatinas, *N*-metil-D-glucaminas, hidrabaminas, aminoácidos, por ejemplo arginina, lisina.

Contrariamente, dichas formas de sales pueden ser convertidas a través de un tratamiento con una base o un ácido en la forma de ácido o base libre.

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

El término, formas estereoquímicamente isoméricas como se utilizó aquí antes, define las posibles formas isoméricas diferentes, así como las formas conformacionales que los compuestos de fórmula (I) pueden incluir. Salvo que se haya indicado o mencionado algo diferente, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente y conformacionalmente isoméricas, en donde dichas

mezclas contienen todos los diaesterómeros, enantiómeros y/o conformadores de la estructura molecular básica. Se intenta que todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I), ya sea en forma pura o mezcladas con cualquier otra, estén incluidas en el alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en sus formas tautoméricas. Tales formas, aunque no esté indicado en forma explícita en la fórmula anterior, se consideran que deben estar incluidas en el alcance de la presente invención.

Las formas de N-óxidos de los compuestos de fórmula (I) comprenden aquellos compuestos de fórmula (I) donde uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan formando el así llamado N-óxido.

Un primer grupo de compuestos según la presente invención comprende aquellos compuestos de fórmula (I) donde se aplican una o más de las siguientes restricciones;

Z representa NH;

Y representa -alquilo de C₃₋₉, -alqueno de C₂₋₉-, -alquilo-C₁₋₅-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₆-NH-CO-, -NH-CO-alquilo-C₁₋₆-, -CO-alquilo-C₁₋₇, -alquilo-C₁₋₇-CO-, -alquilo-C₁₋₆-CO-alquilo-C₁₋₆, -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, -alquilo-C₁₋₂-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-, -alquilo-C₁₋₂-CO-NR²⁰-alquilo-C₁₋₃-CO-, -alquilo-C₁₋₂-NR²¹-CH₂-CO-NH-alquilo-C₁₋₃-, -NR²²-CO-alquilo-C₁₋₃-NH-, -alquilo-C₁₋₃-NH-CO-Het²⁰-, -alquilo-C₁₋₂-CO-Het²¹-CO-, o -Het²²-CH₂-CO-NH-alquilo-C₁₋₃-;

X^1 representa O, -O-alquilo- C_{1-2} -, -O-N=CH-, NR^{11} o - NR^{11} -alquilo- C_{1-2} -; en una forma de realización especial X^1 representa O, -O-alquilo- C_{1-2} o NR^{11} -alquilo- C_{1-2} ;

X^2 representa un enlace directo, alquilo- C_{1-2} -, O, -O-alquilo- C_{1-2} -,
 5 CO, -CO-alquilo- C_{1-2} -, -O-N=CH-, NR^{12} o NR^{12} -alquilo- C_{1-2} -; en una forma de realización especial X^2 representa un enlace directo, -O-, -O-alquilo- C_{1-2} -, -CO-alquilo- C_{1-2} o NR^{12} -alquilo- C_{1-2} ;

R^1 representa hidrógeno, ciano, halo o hidroxilo, preferentemente halo;

10 R^2 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxycarbonilo, alquilo-oxycarbonilo de C_{1-4} , Het¹⁶-carbonilo, alquilo de C_{1-4} , alquino de C_{2-6} , Ar^5 , Het¹ o dihidroxiborano;

R^3 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi de C_{1-6} , alquilo- C_{1-6} -, alcoxi de C_{1-6} - sustituido con halo, o R^3 representa alquilo de
 15 C_{1-4} sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o halo;

R^4 representa Ar^4 -alquilo-oxi de C_{1-4} , alquilo-oxi de C_{1-4} o R^4 representa alquilo-oxi de C_{1-4} sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo, alquilo-oxi de C_{1-4} , alquilo-oxi de C_{1-4} -
 20 alquilo-oxi de C_{1-4} , $NR^{37}R^{38}$ -carbonilo-oxi, Het⁵-carbonilo-oxi, NR^7R^8 , NR^9R^{10} -carbonilo, Het³-carbonilo, Het¹³-oxi o Het²-;

R^7 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R^8 representa cicloalquilo de C_{3-6} , Het^6 -carbonilo, Het^7 -aminocarbonilo, Het^8 , Het^9 -oxicarbonilo, Het^{10} -sulfonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo sustituido con alquilsulfonilo de C_{1-4} , o alquilcarbonilo de C_{1-4} que está opcionalmente
 5 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxí y alquilo de C_{1-4} , o R^8 representa alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , $NR^{25}R^{26}$, aminocarbonilo, alilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} , y Het^{11} ;

R^9 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

10 R^{10} representa Het^4 o alquilo de C_{1-4} sustituido con alquilsulfonilo de C_{1-4} ;

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

R^{12} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -carbonilo de
 15 C_{1-6} o alquilo de C_{1-6} sustituido con fenilo;

R^{13} representa hidrógeno, Het^{14} -alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con fenilo o R^{13} representa Ar^6 -sulfonilo o Het^{24} -alquilo de C_{1-4} ; en particular morfolinil-alquilo de C_{1-4} ;

R^{14} y R^{15} son cada uno seleccionados en forma independiente
 20 de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , Het^{15} -alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} ;

R^{16} y R^{17} representa cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con hidroxí o fenilo; o R^{16} y R^{17}

tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C₃₋₆;

R¹⁸ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo o fenilo;

5 R¹⁹ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, en particular hidrógeno o metilo, en forma más particular aún hidrógeno;

R²⁰ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, en particular hidrógeno o metilo;

R²¹ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, Het²³-alquilcarbonilo de C₁₋₄ o R²¹ representa mono-o di(alquilo de C₁₋₄)amino-alquilo de C₁₋₄-carbonilo
10 que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, pirimidinilo, dimetilamina o alquilo de C₁₋₄;

R²² representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo de C₁₋₄;

15 R²³ representa alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ o Het²³; R²³ también puede representar hidrógeno cuando R¹⁶ y R¹⁷ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C₃₋₆;

R²⁵ y R²⁶ cada uno en forma independiente representa
20 hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C₁₋₄, hidroxilo y alquilo de C₁₋₄, en particular R²⁵ y R²⁶ cada

uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo o alquilcarbonilo de C₁₋₄;

5 R²⁷ y R²⁸ cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C₁₋₄, alquiloxicarbonilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C₁₋₄, hidroxí y alquiloxi de C₁₋₄;

10 R²⁹ y R³⁰ cada uno en forma independiente representa hidrógeno, aminosulfonilo, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄) aminosulfonilo, o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de NR³¹R³², alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, hidroxí, alquiloxi de C₁₋₄, aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, o alquiloxicarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, alquiloxi de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄, o alquilcarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, alquiloxi de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄;

20 R³¹ y R³² cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C₁₋₄, alquiloxicarbonilo de

C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C₁₋₄, hidroxí y alquiloxi de C₁₋₄;

R³³ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R³⁴ representa alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, mono- o
 5 di(alquilo de C₁₋₄) aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C₁₋₄, alquiloxicarbonilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C₁₋₄, hidroxí y alquiloxi de C₁₋₄;

R³⁵ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R³⁶ representa alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, mono- o
 10 di(alquilo de C₁₋₄) aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C₁₋₄, alquiloxicarbonilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C₁₋₄, hidroxí y alquiloxi de C₁₋₄;

R³⁷ y R³⁸ cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alquilsulfonilo de C₁₋₄, Het¹² o alquilo de C₁₋₄
 15 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C₁₋₄, hidroxí y alquiloxi de C₁₋₄;

R³⁹ y R⁴⁰ cada uno en forma independiente representa aminosulfonilo, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminosulfonilo, o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o
 20 más sustituyentes seleccionados de NR³¹R³², alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, hidroxí, alquiloxi de C₁₋₄, aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, o alquiloxicarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, alquiloxi de

C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄, o alquilcarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄;

Het¹ representa tiazolilo o 2-bora-1,3-dioxolanilo en donde dicho

- 5 Het¹ está sustituido opcionalmente con uno o donde sea posible dos, tres, cuatro o más sustituyentes seleccionados de amino, alquilo de C₁₋₄, hidroxialquilo de C₁₋₄, fenilo, fenil-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄ mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo;

- Het² representa un heterociclo seleccionado de tetrahidropirranilo, 10 tetrahidrofuranilo, furanilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinonilo, tetrahidro-1,1-dióxido-2H-tiopirranilo, piperidinonilo, azetidinilo o 2-azetidinonilo en donde dicho Het² está sustituido opcionalmente con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, NR²⁹R³⁰, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, alquilsulfonilo de C₁₋₄ o alquilo de 15 C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de NR²⁷R²⁸, alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄, o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes 20 seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄, o alquilcarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄; o

Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en donde dicho morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo están opcionalmente sustituidos con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄ que está
 5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de NR²⁷R²⁸, alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄, o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de
 10 hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄, o alquilcarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄;

Het³ representa un heterociclo seleccionado de tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinonilo, tetrahidro-
 15 1,1-dióxido-2H-tiopiranilo, piperidinonilo, azetidino o 2-azetidino en donde dicho Het³ está sustituido opcionalmente con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes hidroxilo, amino, alquilo de C₁₋₄, C₃₋₆cicloalquil-alquilo de C₁₋₄, aminosulfonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminosulfonilo, amino-alquilo de C₁₋₄, Mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino-alquilo de C₁₋₄, NR³⁵R³⁶, alquilo de C₁₋₄-
 20 sulfonil-alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄ o hidroxilo; o

Het³ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en donde dicho Het³ está sustituido

opcionalmente con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de $\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$, alquilo de C_{1-4} -sulfonil-alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} o hidroxilo;

Het⁴ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo en donde dicho Het⁴ está sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4} -sulfonil-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} o hidroxilo;

Het⁵ representa un heterociclo seleccionado de furanilo, piperazinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinonilo, piperidinilo, tetrahydro-1,1-dióxido-2H-tiopirano, piperidinonilo, morfolinilo o pirrolidinilo en donde dicho Het⁵ está sustituido opcionalmente con hidroxilo, amino, mono- o di(alquilo de C_{1-4})-amino, alquilo de C_{1-4} ,

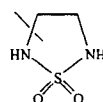
Het⁶ y Het⁷ representa cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, hidroxilo-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} y alquilo de C_{1-4} ;

Het⁸ representa un heterociclo seleccionado de tetrahidropirano, tetrahydrofuranilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinonilo, tetrahydro-1,1-dióxido-2H-tiopirano, piperidinonilo, azetidino o 2-azetidino en donde dicho Het⁸ está sustituido opcionalmente con aminosulfonilo, aminocarbonilo,

mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminosulfonilo, o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de amino, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino, NR³³R³⁴, alquilsulfonilo C₁₋₄, aminocarbonilo, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄, o alquilcarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄; o

Het⁸ representa un heterociclo seleccionado de furanilo, piperidinilo o piperazinilo en donde dicho Het⁸ está sustituido con aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminosulfonilo, o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de NR³³R³⁴, alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄, o alquilcarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄;

Het⁹ y Het¹⁰ representa cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en donde



dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ y alquilo de C₁₋₄;

Het¹¹ representa 2-imidazolidinonilo o ;

5 Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo en donde dicho Het¹² está sustituido opcionalmente con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo de C₁₋₄;

10 Het¹³ representa un heterociclo seleccionado de furanilo, piperazinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinonilo, piperidinilo, tetrahydro-1,1-dióxido-2H-tiopianilo, piperidinonilo, morfolinilo, piperazinilo o pirrolidinilo

Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo o pirrolidinilo;

15 Het²⁰ representa pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperidinilo o hidroxilo-pirrolidinilo, preferentemente pirrolidinilo o hidroxilo-pirrolidinilo;

Het²¹ representa pirrolidinilo o hidroxilo-pirrolidinilo;

Het²² representa pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo;

20 Het²³ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo en donde dicho Het²³ está sustituido opcionalmente con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo de C₁₋₄;

Ar⁴, Ar⁵ o Ar⁶ cada uno en forma independiente representa fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro, ciano, alquilsulfonilo de C₁₋₄, alquilsulfonilamino C₁₋₄, aminosulfonilamino, hidroxialquilo de C₁₋₄, aminosulfonilo, hidroxialquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄, preferentemente Ar⁴ o Ar⁵ cada uno en forma independiente representa fenilo que está sustituido opcionalmente con ciano; adicionalmente en donde ya sea

Y representa -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-;

Het¹ representa 2-bora-1,3-dioxolanilo que está opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos, tres, cuatro o más sustituyentes seleccionados de amino, alquilo de C₁₋₄, hidroxialquilo de C₁₋₄, fenilo, fenilalquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-oxialquilo de C₁₋₄ mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo;

R¹³ representa alquiloxycarbonilo de C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con fenilo o R¹³ representa Ar⁶-sulfonilo o Het²⁴-alquilcarbonilo de C₁₋₄; o

R⁴ representa alquilo de C₁₋₄ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, NR³⁷R³⁸-carbonilo, Het⁵-carbonilo, NR⁷R⁸, NR⁹R¹⁰-carbonilo, Het³-carbonilo, Het¹³-oxi o Het²-.

Otro grupo de compuestos según la presente invención comprende aquellos compuestos de fórmula (I) donde se aplican una o más de las siguientes restricciones;

Z representa NH;

Y representa -alquilo de C₃₋₉, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -
 alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅, alquilo-C₁₋₆-CO-NH-, alquilo-C₁₋₆-NH-CO-, -
 alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, -alquilo-C₁₋₂-NR²¹-CH₂-CO-NH-alquilo de
 C₁₋₃ o alquilo-C₁₋₃-NH-CO-Het²⁰; en particular Y representa -alquilo de C₃₋₉, -
 5 alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅, alquilo-C₁₋₆-
 CO-NH-, alquilo-C₁₋₆-NH-CO-, -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH- o alquilo-C₁₋₃-
 NH-CO-Het²⁰-

X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo-C₁₋₂-, NR¹¹, o -
 NR¹¹-alquilo-C₁₋₂-;

10 X² representa un enlace directo, -alquilo-C₁₋₂-, CO-alquilo de C₁₋₂
 o NR¹²-alquilo-C₁₋₂-; en particular X² representa un enlace directo, -alquilo-C₁₋₂
 o NR¹²-alquilo-C₁₋₂-;

R¹ representa hidrógeno, ciano, halo o hidroxí;

R² representa hidrógeno, halo, ciano, alquínilo de C₂₋₆, hidroxí,
 15 hidroxycarbonilo, alquiloxy-carbonilo de C₁₋₄ o Het¹; en particular R² representa
 hidrógeno, halo, ciano, acetileno (-C≡CH), hidroxí, hidroxycarbonilo,
 alquiloxy-carbonilo de C₁₋₄ o Het¹; más en particular R² representa hidrógeno,
 halo, ciano, hidroxí, hidroxycarbonilo, alquiloxy-carbonilo de C₁₋₄ o Het¹

R³ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxí, formilo, alquiloxy de
 20 C₁₋₆ o alquiloxy de C₁₋₆ sustituido con halo;

R⁴ representa Ar⁴-alquiloxy de C₁₋₄, alquiloxy de C₁₋₄, o alquiloxy de
 C₁₋₄ sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes
 seleccionados de hidroxí, alquiloxy de C₁₋₄, alquiloxy de C₁₋₄-alquiloxy de C₁₋₄,

NR^7R^8 o Het^2 ; en particular R^4 representa Ar^4 -alquiloxi de C_{1-4} , alquiloxi de C_{1-4} , o alquiloxi de C_{1-4} sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquiloxi de C_{1-4} , alquiloxi de C_{1-4} -alquiloxi de C_{1-4} o NR^7R^8

5 R^7 representa hidrógeno, hidroxialquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} ;

R^8 representa alquiloxycarbonilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , alquilcarbonilo de C_{1-4} o $\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$; en particular R^8 representa alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de

10 C_{1-4} o $\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$;

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

R^{12} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R^{13} representa alquiloxycarbonilo de C_{1-6} que está opcionalmente
15 sustituido con fenilo o R^{13} representa Ar^6 -sulfonilo o Het^{24} -alquilcarbonilo de C_{1-4} ;

R^{14} y R^{15} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ; en particular R^{14} y R^{15} cada uno en forma independiente representa hidrógeno;

20 R^{16} y R^{17} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C_{3-6} o R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ; en una forma de realización especial R^{16} y R^{17} tomados

junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^{21} representa hidrógeno o alquilocarbonilo de C_{1-4} ; en particular R^{21} representa alquilocarbonilo de C_{1-4}

5 R^{23} representa alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo de C_{1-4} o Het^{25} ; R^{23} también puede representar hidrógeno cuando R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^{25} y R^{26} cada uno en forma independiente representa
10 hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , alquilocarbonilo de C_{1-4} o alquilcarbonilo de C_{1-4} ; en particular R^{25} y R^{26} representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilcarbonilo de C_{1-4} ;

R^{27} y R^{28} cada uno en forma independiente representa
15 hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , alquilocarbonilo de C_{1-4} o alquilcarbonilo de C_{1-4} ; en particular R^{27} y R^{28} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilcarbonilo de C_{1-4} ;

Het^1 representa 2-bora-1,3-dioxolanilo que está opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos, tres, cuatro o más sustituyentes seleccionados de amino, alquilo de C_{1-4} , hidroxilo-alquilo de C_{1-4} , fenilo, fenil-
20 alquilo de C_{1-4} , alquilo-C $_{1-4}$ -alquilo de C_{1-4} , mono- o di(alquilo de C_{1-4})amino- o aminocarbonilo;

Het^2 representa 1,1-dioxotiomorfolinilo que está opcionalmente sustituido con alquilocarbonilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} - $NR^{27}R^{28}$; o Het^2

representa piperidinilo o piperazinilo sustituido con alquiloxicarbonilo de C_{1-4} o -alquilo de C_{1-4} -NR²⁷R²⁸;

Het²⁰ representa pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperidinilo o hidroxi-pirrolidinilo; en particular Het²⁰ representa pirrolidinilo, piperidinilo o
5 hidroxi-pirrolidinilo; más en particular Het²⁰ representa pirrolidinilo;

Het²⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo o piperazinilo en donde dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con alquilo de C_{1-4} , hidroxi-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} o polihidroxi-alquilo de C_{1-4} ; o

10 Ar⁴, Ar⁵ o Ar⁶ representa cada uno independientemente fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro, ciano, hidroxi, hidroxialquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} ; adicionalmente en donde

Y representa -alquilo- C_{1-2} -NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-; o

R⁴ representa alquilo de C_{1-4} sustituido con al menos un
15 sustituyente seleccionado de alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , NR⁷R⁸ o Het².

Otro grupo de compuestos según la presente invención comprende aquellos compuestos de fórmula (I) donde se aplican una o más de las siguientes restricciones;

Z representa NH;

20 Y representa -alquilo de C_{3-9} , -alquilo- C_{1-5} -NR¹³-alquilo- C_{1-5} , -alquilo- C_{1-5} -NR¹⁴-CO-alquilo- C_{1-5} , alquilo- C_{1-6} -CO-NH-, alquilo- C_{1-6} -NH-CO-, -alquilo- C_{1-2} -NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, -alquilo- C_{1-2} -NR²¹-CH₂-CO-NH-alquilo de C_{1-3} o alquilo- C_{1-3} -NH-CO-Het²⁰-; en particular Y representa -alquilo de C_{3-9} , -

alquilo- C_{1-5} - NR^{13} -alquilo- C_{1-5} , -alquilo- C_{1-5} - NR^{14} -CO-alquilo- C_{1-5} , alquilo- C_{1-6} -CO-NH-, alquilo- C_{1-6} -NH-CO-, -alquilo- C_{1-2} - NR^{23} -CO- $CR^{16}R^{17}$ -NH- o alquilo- C_{1-3} -NH-CO-Het²⁰-

X^1 representa un enlace directo, O, -O-alquilo- C_{1-2} -, NR^{11} , o -
5 NR^{11} -alquilo- C_{1-2} -;

X^2 representa un enlace directo, -alquilo- C_{1-2} -, CO-alquilo de C_{1-2} o NR^{12} -alquilo- C_{1-2} -; en particular X^2 representa un enlace directo, -alquilo- C_{1-2} o NR^{12} -alquilo- C_{1-2} -;

R^1 representa hidrógeno o halo;

10 R^2 representa hidrógeno, halo, alquilo de C_{2-6} , ciano o Het¹; en particular R^2 representa hidrógeno, halo, alquilo de C_{2-6} o Het¹; más en particular R^2 representa hidrógeno, halo, acetileno o Het¹; o R^2 representa hidrógeno, halo, ciano o Het¹;

R^3 representa hidrógeno;

15 R^4 representa Ar^4 -alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} , NR^7R^8 o Het²; en particular R^4 representa Ar^4 -alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o donde sea posible, dos o más
20 sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} o NR^7R^8

R^7 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R^8 representa alquilocarbonilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxí, alquilcarbonilo de C_{1-4} o $NR^{25}R^{26}$; en particular R^8 representa alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} o $NR^{25}R^{26}$;

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

R^{12} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R^{13} representa Ar^6 -sulfonilo o alquilocarbonilo de C_{1-6} que está sustituido opcionalmente con fenilo;

R^{14} y R^{15} representa hidrógeno;

R^{16} y R^{17} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C_{3-6} o R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ; en una forma de realización especial R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^{21} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} -carbonilo;

R^{23} representa alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con hidroxí, alquilo de C_{1-4} o Het^{25} ; R^{23} también puede representar hidrógeno cuando R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^{25} y R^{26} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilcarbonilo C_{1-4} ;

R^{27} y R^{28} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilcarbonilo C_{1-4} ;

Het¹ representa 2-bora-1,3-dioxolanilo;

Het² representa 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo o piperazinilo
 5 donde dicho Het² está sustituido opcionalmente con alquiloxicarbonilo de C_{1-4} o -alquilo de C_{1-4} -NR²⁷R²⁸;

Het²⁰ representa pirrolidinilo;

Het²⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo o piperazinilo en donde dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con
 10 alquilo de C_{1-4} , hidroxialquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4} ;

Ar⁴ representa fenilo;

Ar⁵ representa fenilo; o

Ar⁶ representa fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro;
 15 adicionalmente en donde

Y representa -alquilo- C_{1-2} -NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-; o

R⁴ representa alquilo de C_{1-4} sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} , NR⁷R⁸ o Het²;
 en particular alquilo de C_{1-4} sustituido con alquilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} o
 20 NR⁷R⁸.

Un grupo interesante de compuestos comprende aquellos compuestos de fórmula (I) donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

Z representa NH;

Y representa -alquilo de C₃₋₉, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₂-NR²¹-H₂-CO-NH-alquilo-C₁₋₃- o -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-; en particular Y representa -alquilo de C₃₋₉, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅- o -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-

X¹ representa O o -O-alquilo-C₁₋₂-; en particular X¹ representa O

X² representa un enlace directo, alquilo-C₁₋₂-, -CO-alquilo de C₁₋₂ o NR¹²-alquilo-C₁₋₂; en particular X² representa un enlace directo o NR¹²-alquilo-C₁₋₂-;

R¹ representa hidrógeno o halo; en particular R¹ representa hidrógeno;

R² representa halo, alquilo de C₂₋₆, ciano o Het¹; en particular R² representa halo, acetileno o Het¹; más en particular R² representa halo o Het¹;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa Ar⁴-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de Het², NR⁷R⁸, hidroxi y alquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄-; en particular R⁴ representa Ar⁴-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con alquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄-;

R⁷ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R⁸ representa alquilo de C₁₋₄ sustituido con NR²⁵R²⁶ o alquilsulfonilo de C₁₋₄;

R^{12} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R^{13} representa Ar^6 -sulfonilo o alquilocarbonilo de C_{1-6} que está sustituido opcionalmente con fenilo;

R^{16} y R^{17} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o R^{16} y R^{17} tomados en conjunto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^{23} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ; en particular R^{23} representa alquilo de C_{1-4} y R^{23} representa hidrógeno cuando R^{16} y R^{17} tomados en conjunto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^{25} y R^{26} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilcarbonilo C_{1-4} ;

R^{27} y R^{28} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilcarbonilo C_{1-4} ;

Het^1 representa 2-bora-1,3-dioxolanilo;

Het^2 representa piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o 1,1-dioxotiomorfolinilo donde dicho Het^2 está sustituido opcionalmente con alquilocarbonilo de C_{1-4} o $NR^{27}R^{28}$ -alquilo de C_{1-4} ; en particular Het^2 representa 1,1-dioxotiomorfolinilo; piperidinilo sustituido con alquilocarbonilo de C_{1-4} ; o piperazinilo sustituido con alquilocarbonilo de C_{1-4} o $NR^{27}R^{28}$ -alquilo de C_{1-4} ;

Ar^4 representa fenilo;

Ar^5 representa fenilo; o

Ar⁶ representa fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro.

Un grupo interesante de compuestos comprende aquellos compuestos de fórmula (I) donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

5 Z representa NH;

Y representa -alquilo de C₃₋₉, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -
alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₂-NR²¹-CH₂-CO-NH-alquilo-C₁₋₃-,
alquilo-C₁₋₆-NH-CO- o -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-; en particular Y
representa -alquilo de C₃₋₉, -alquilo-C₁₋₆-NH-CO-alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -
10 -alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅, o -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-

X¹ representa O o -O-alquilo-C₁₋₂-; en particular X¹ representa O

X² representa un enlace directo, -alquilo-C₁₋₂-, -CO-alquilo de C₁₋₂
o NR¹²-alquilo-C₁₋₂; en particular X² representa -CO-alquilo de C₁₋₂ o NR¹²-
alquilo-C₁₋₂-;

15 R¹ representa hidrógeno, ciano o halo; en particular R¹
representa hidrógeno o halo, más en particular R¹ representa hidrógeno,
fluoro o bromo;

R² representa halo, alquilo de C₂₋₆, ciano o Het¹; en particular
R² representa halo, acetileno o Het¹; más en particular R² representa halo o
20 Het¹;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa Ar⁴-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ o alquilo de
C₁₋₄ sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes

seleccionados de Het², NR⁷R⁸, hidroxí y alquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄; en particular R⁴ representa Ar⁴-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de Het², NR⁷R⁸ o hidroxí;

5 R⁷ representa hidrógeno, hidroxí-alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄;

R⁸ representa alquilcarbonilo de C₁₋₄, alquilo carbonilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con hidroxí-alquilo de C₁₋₄, NR²⁵R²⁶, alquilcarbonilo de C₁₋₄ o alquilsulfonilo de C₁₋₄;

R¹² representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

10 R¹³ representa Ar⁶-sulfonilo o alquilo carbonilo de C₁₋₆ que está sustituido opcionalmente con fenilo;

R¹⁶ y R¹⁷ representa cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o R¹⁶ y R¹⁷ tomados en conjunto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C₃₋₆;

15 R²³ representa alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con Het²⁵; R²³ también puede representar hidrógeno cuando R¹⁶ y R¹⁷ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C₃₋₆;

R²⁵ y R²⁶ cada uno en forma independiente representa hidrógeno
20 o alquilcarbonilo C₁₋₄;

R²⁷ y R²⁸ cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilcarbonilo C₁₋₄;

Het¹ representa 2-bora-1,3-dioxolanilo;

Het² representa piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o 1,1-dioxotiomorfolinilo en donde dicho Het² está sustituido opcionalmente con alquilocarbonilo de C₁₋₄ o NR²⁷R²⁸-alquilo de C₁₋₄; en particular Het² representa 1,1-dioxotiomorfolinilo; piperidinilo sustituido con alquilocarbonilo de C₁₋₄; o piperazinilo sustituido con alquilocarbonilo de C₁₋₄ o NR²⁷R²⁸-alquilo de C₁₋₄;

Het²⁵ representa morfolinilo;

Ar⁴ representa fenilo;

Ar⁵ representa fenilo; o

Ar⁶ representa fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro.

Otro grupo interesante de compuestos comprende aquellos compuestos de fórmula (I) en donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

Z representa NH; Y representa -alquilo de C₃₋₉,-alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₂-NR²¹-H₂-CO-NH-alquilo-C₁₋₃- o -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-;

X¹ representa O o -O-alquilo-C₁₋₂-; X² representa un enlace directo, alquilo-C₁₋₂-, -CO-alquilo de C₁₋₂ o NR¹²-alquilo-C₁₋₂;

R¹ representa hidrógeno o halo; R² representa halo, acetileno o

Het¹

R³ representa hidrógeno o ciano; R⁴ representa Ar⁴-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o donde sea

posible, dos o más sustituyentes seleccionados de Het², NR⁷R⁸, hidroxilo y alquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄;

R⁷ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; R⁸ representa alquilo de C₁₋₄ sustituido con NR²⁵R²⁶ o alquilsulfonilo de C₁₋₄;

5 R¹² representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; R¹³ representa Ar⁶-sulfonilo o alquilo de C₁₋₆ que está sustituido opcionalmente con fenilo;

R¹⁶ y R¹⁷ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o R¹⁶ y R¹⁷ tomados en conjunto con el átomo de carbono al que están unidos forman un
10 cicloalquilo de C₃₋₆;

R²³ representa alquilo de C₁₋₄ y R²³ representa hidrógeno cuando R¹⁶ y R¹⁷ tomados en conjunto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C₃₋₆;

R²⁵, R²⁶, R²⁷ y R²⁸ cada uno en forma independiente representa
15 hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

Het¹ representa 2-bora-1,3-dioxolanilo; Het² representa piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o 1,1-dioxotiomorfolinilo donde dicho Het² está sustituido opcionalmente con alquilo de C₁₋₄ o NR²⁷R²⁸-alquilo de C₁₋₄;

20 Ar⁴ y Ar⁵ representa fenilo; Ar⁶ representa fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro.

Otro grupo especial de compuestos son:

aquellos compuestos de fórmula (I) en donde $-X^1-$ representa $-O-$;

aquellos compuestos de fórmula (I) en donde $-X^1-$ representa alquilo- C_{1-2} ;

5 aquellos compuestos de fórmula (I) en donde $-X^1-$ representa $-NR^{11}-$, en particular $-NH-$;

aquellos compuestos de fórmula (I) en donde $-X^2-$ representa $-NR^{12}$ -alquilo- C_{1-2} -, en particular $-N(CH_3)$ -alquilo- C_{1-2} -;

10 aquellos compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es flúor, cloro o bromo;

aquellos compuestos de fórmula (I) en donde R^2 es flúor, cloro o bromo;

aquellos compuestos de fórmula (I) en donde R^2 es Het^1 , en particular 2-bora-1,3-dioxolanilo;

15 aquellos compuestos de fórmula (I) en donde R^4 está en posición 7 of the structure de fórmula (I).

- aquellos compuestos de fórmula (I) en donde R^4 representa alquiloxi de C_{1-4} sustituido con hidroxilo y un sustituyente seleccionado de NR^7R^8 o Het^2 -;

20 - aquellos compuestos de fórmula (I) en donde R^7 es hidrógeno o metilo y R^8 representa aminocarbonil-alquilo de C_{1-4} , $NR^{25}R^{26}$, alquilsulfonilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} , alquilcarbonilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} o Het^{11} -alquilo de C_{1-4} ; en particular aquellos compuestos de fórmula (I) en

donde R^7 es hidrógeno o metilo y R^8 representa aminocarbonil-alquilo de C_{1-4} , $NR^{25}R^{26}$, alquilsulfonilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} o Het^{11} -alquilo de C_{1-4}

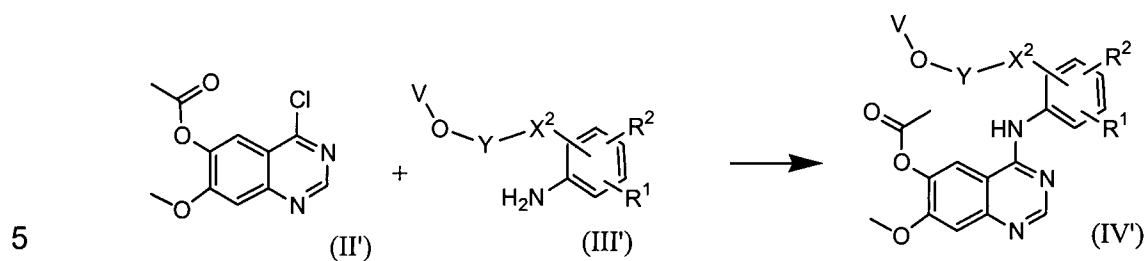
- aquellos compuestos de fórmula (I) en donde Het^2 representa piperidinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo o piperazinilo y dicho Het^2 está sustituido opcionalmente con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de $NR^{39}R^{40}$, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo o alquilsulfonilo de C_{1-4} ; en particular aquellos compuestos de fórmula (I) en donde Het^2 representa piperidinilo o piperazinilo y dicho Het^2 está sustituido opcionalmente con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de $NR^{39}R^{40}$, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo o alquilsulfonilo de C_{1-4} .

En otra forma de realización de la presente invención 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 s representa halo y está en posición 5', el sustituyente R^3 está en posición 2 y el sustituyente R^4 está en posición 7 de la estructura de fórmula (I). Alternativamente, el sustituyente X^2 está en posición 3', 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 R^3 está en posición 2 y el sustituyente R^4 está en posición 7 de la estructura de fórmula (I).

Los compuestos de esta invención puede prepararse por cualquiera de los distintos procesos estándar de síntesis usados habitualmente por aquellos especialistas de química orgánica y que, por ejemplo, se describen en las siguientes referencias: "Heterocyclic
5 Compuestos" – Vol. 24 (parte 4) p 261-304 Fused pirimidines, Wiley – Interscience; Chem. Pharm. Bull., Vol 41(2) 362-368 (1993); J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 130-137.

Como se ejemplifica luego en la parte experimental de la descripción, un grupo particular de compuestos son aquellos compuestos de
10 fórmula (I) donde $-X^1-$ representa $-O-$ a los que se refiere a continuación como los compuestos de fórmula (3). Dichos compuestos generalmente se prepararon partiendo de la conocida 6-acetoxi-4-cloro-7-metoxi quinazolina (II') que puede ser preparada a partir del ácido verátrico que puede obtenerse comercialmente y el ácido 4-hidroxi-3-metoxi benzoico, respectivamente.

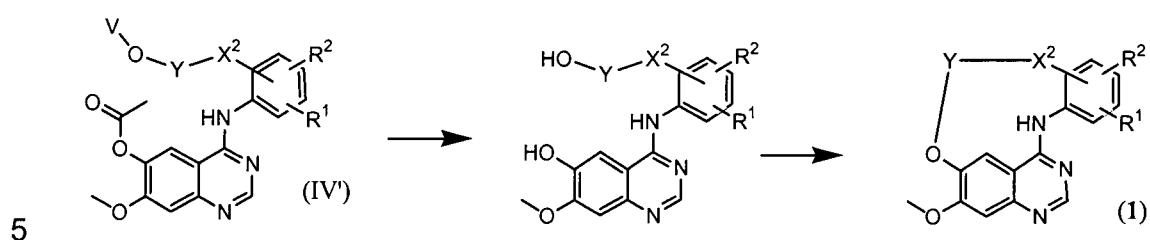
15 El acoplamiento de estos últimos con anilinas sustituidas en forma adecuada (III') en condiciones estándar, por ejemplo agitando en 2-propanol a una elevada temperatura que oscila entre 40-100°C durante 3-12 h, suministra los compuestos intermediarios (IV') (Esquema 1).

ESQUEMA 1

V = hidrógeno o un grupo protector tal como, por ejemplo, los grupos metilcarbonilo, t-butilo, metilo, etilo, bencilo o trialquilsililo

X², R¹ y R² se definen como para los compuestos de fórmula (I)

La desprotección de los intermediarios de fórmula (IV') como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis by T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 3rd edition, 1998* seguida del cierre de anillo en condiciones de Mitsunobu proporciona los compuestos macrocíclicos (1) que se utilizan como compuestos de partida en la síntesis de los compuestos finales de la presente invención. (Esquema 2 – donde V se define como precedentemente).

ESQUEMA 2A

V = hidrógeno o un grupo protector tal como por ejemplo, los grupos metilcarbonilo, t-butilo, metilo, etilo, bencilo o trialquilsililo

X^2 , R^1 y R^2 se definen como para los compuestos de fórmula (I)

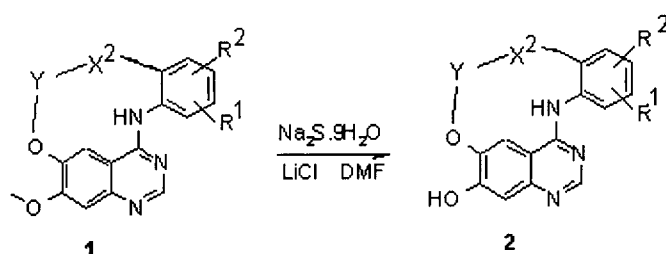
En resumen, dichos compuestos macrocíclicos de fórmula (1)

10 son desmetilados usando las condiciones conocidas en el arte, tal como por ejemplo las indicadas en los Esquemas 3 y 4 a continuación, seguido de una alquilación con un alcohol apropiado, tal como por ejemplo se describe en el Esquema 5 más adelante.

15

ESQUEMA 3**Desmetilación de quinazolininas**

20

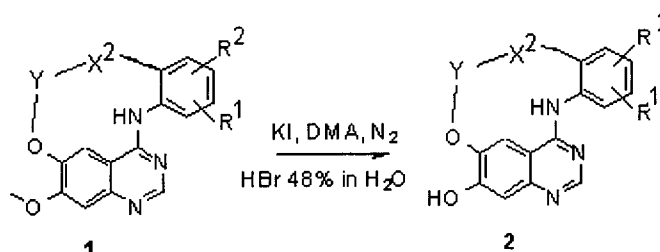


Una suspensión agitada de 1 (1 equiv), LiCl (7 equiv.) y $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (7 equiv) en DMF, se calentó en condiciones de microondas a

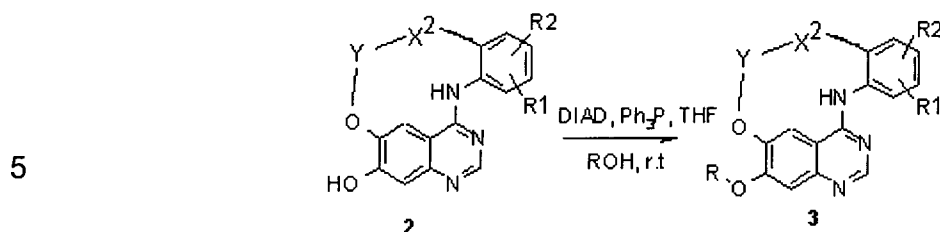
140° C hasta su finalización (30 minutos). Se permitió que la mezcla de reacción se enfríe a temperatura ambiente y luego se vertió sobre agua helada. La mezcla se filtró y la precipitación amarilla se redisolvió en DCM/MeOH (9:1) con poca cantidad de HCOOH y se purificó sobre un filtro de gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 9.5/0.5). Las fracciones puras se recolectaron, evaporaron y se co-evaporaron con tolueno para dar **2** puro (rendimiento: 70 %).

ESQUEMA 4

Desmetilación de quinazolininas



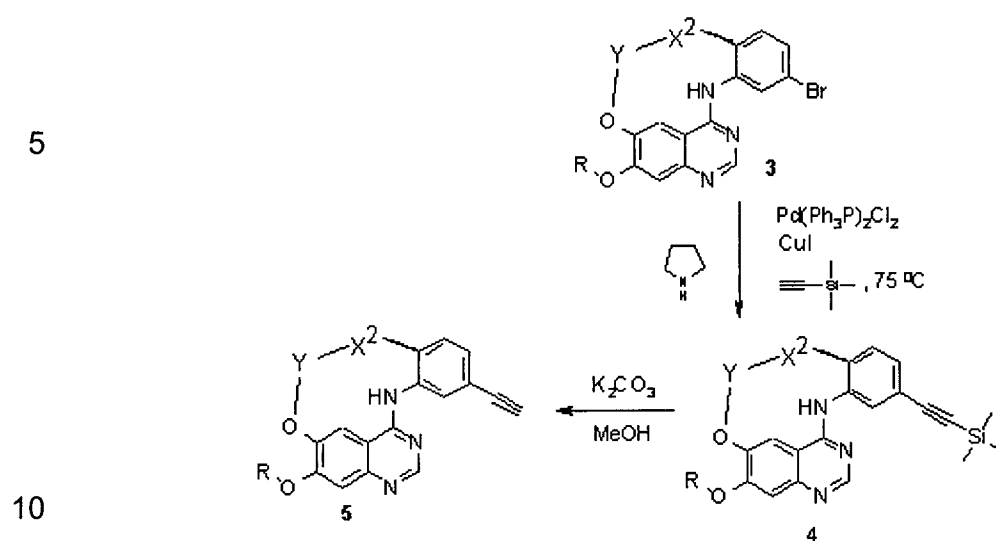
A una suspensión agitada de **1** (1 equiv) y KI (10 equiv) en DMA, se agregó HBr (48 % en H₂O) mientras se burbujeó N₂ a través de la mezcla de reacción. La mezcla se calentó rápidamente a 130° C y se agitó a esta temperatura hasta su finalización ($\pm$ 2h). Se permitió que la mezcla de reacción se enfríe a 70° C y se vertió sobre hielo/H₂O/NH₃. La mezcla se filtró y la precipitación amarilla se redisolvió en THF/MeOH (2:1), se concentró y se co-evaporó con tolueno. La cristalización de 2-propanol suministró **2** puro (rendimiento: 42 – 78 %).

ESQUEMA 5**Alquilación de quinazolina**

en donde R representa Ar^4 -alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} o R representa alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo, alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -
 10 alquilo de C_{1-4} , NR^7R^8 o Het^2 -. Ar^4 , Het^2 , R^7 y R^8 se definen como para los compuestos de fórmula (I) anteriores.

A una suspensión agitada de **2** (1 equiv), alcohol (8 equiv) y trifenilfosfina (2 equiv) en THF, DIAD (2 equiv) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla de
 15 reacción se concentró bajo presión reducida, y el producto en bruto se trituró a partir de acetonitrilo para suministrar **3** puro.

Para aquellos compuestos de fórmula (3) donde R^1 o R^2 representa acetileno, generalmente se aplica el siguiente esquema de síntesis (Esquema 6). En resumen, la forma halogenada de los compuestos de
 20 fórmula (3) es acetilada usando trimetilsilil acetileno seguido de la desprotección del grupo acetileno para dar los compuestos de fórmula general (5).

ESQUEMA 6**Incorporación del residuo acetileno**

en donde R se define como en el Esquema 5 anterior

A una solución agitada de **3** (1 equiv) en pirrolidina se agregó cloruro de bis(trifenil fosfina)paladio(II) (20 moles%) seguido de CuI (cat). La

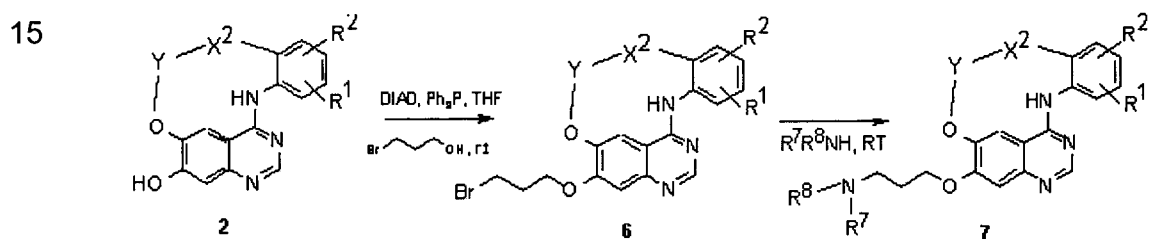
15 mezcla de reacción se calentó a 75°C y se agregó trimetilsilil acetileno (2.5 equiv). La mezcla se agitó a esta temperatura hasta que la reacción esencialmente se había completado y luego se filtró a través de un taco fino de celite y se concentró a sequedad. El residuo se redisolvió en EtOAc y se repartió entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas combinadas se

20 concentraron bajo presión reducida y el residuo se trató con MP-TMT en acetonitrilo hasta el día siguiente. Luego se filtró, la resina se lavó con acetonitrilo seguido de DCM y el filtrado se concentró para dar **4**.

El compuesto **4** y K_2CO_3 acuoso (sat.) en MeOH (1:1) se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, El residuo se redisolvió en DCM y se lavó con agua. Se separó la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se purificó ya sea por cromatografía en columna o HPLC de fase reversa para dar **5** puro.

Un grupo particular de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (3) donde R representa alquilo de C_{1-4} sustituido con NR^7R^8 o Het^2 donde dicho Het^2 es unido al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno. Dichos compuestos de fórmula general (7) generalmente se preparan de acuerdo con el esquema de síntesis 7 partiendo de los compuestos intermediarios de fórmula general (2).

ESQUEMA 7



en donde R^7 y R^8 se definen como para los compuestos de fórmula (I), o R^7 y R^8 considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo, en donde dicho heterociclo se define como Het^2 para los compuestos de fórmula (I) anterior.

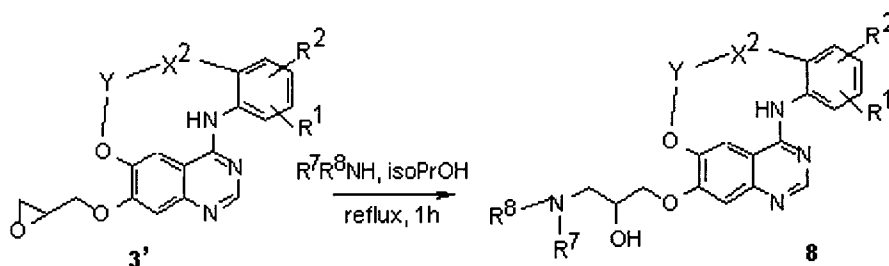
20

A una suspensión agitada de **2** (1 equiv), alcohol bromopropílico (2 equiv) y trifenilfosfina (2 equiv) en THF, se agregó DIAD (2 equiv) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el producto en bruto se trituró a partir de acetoniitrilo para dar **6** puro.

A una suspensión agitada de **6** (1 equiv), en acetoniitrilo se agregó la amina (20 equiv) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el producto en bruto se trituró a partir de acetoniitrilo para dar **7** puro.

En forma alternativa a la anterior, y en particular para aquellos compuestos de fórmula (7) donde el residuo alquilo de C₁₋₄ es luego sustituido con hidroxí, dichos compuestos se preparan usando una reacción de adición nucleofílica partiendo del análogo de oxirano **3'** (Esquema 8).

ESQUEMA 8



en donde R^7 y R^8 se definen como para los compuestos de fórmula (I), o R^7 y R^8 considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman

un heterociclo, en donde dicho heterociclo se define como Het² para los compuestos de fórmula (I) anterior.

A una suspensión agitada de **3'** (1 equiv), en 2-propanol se agregó la amina (20 equiv) y la mezcla se agitó a 70° C durante 2 horas. La
5 mezcla de reacción se enfrió y el producto se cristalizó a partir 2-propanol para dar **8** puro.

Cuando sea necesario o se desee, puede efectuarse cualquiera de los siguientes pasos adicionales o varios de ellos:

- (i) eliminar cualquier grupo(s) de protección remanentes;
- 10 (ii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en otro compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;
- (iii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en un *N*-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;
- 15 (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 en un compuesto de fórmula (I) o 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 en otro *N*-óxido,
20 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 enantiómeros (R) y (S) disolviendo la mezcla para obtener el enantiómero deseado.

Los compuestos de fórmula (I), *N*-óxidos, sales de adición, 5 aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas de éstos pueden ser convertidos en otros compuestos de acuerdo con la invención aplicando procedimientos conocidos en el arte.

Un especialista en el arte apreciará que en los procesos que se describieron antes, puede ser necesario bloquear los grupos funcionales de 10 los compuestos intermediarios mediante grupos de protección.

Los grupos funcionales que son deseables para protección, incluyen hidroxil, amino y ácido carboxílico. Los grupos de protección adecuados para hidroxil incluyen grupos trialquilsililo (p. ej. ter-butil dimetilsililo, ter-butil difenil sililo o trimetilsililo), bencilo y tetrahydro-piranilo. Los grupos de 15 protección adecuados amino incluyen ter-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo. Los grupos de protección adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres alquilo de C₍₁₋₆₎ o bencilo.

La protección y desprotección de grupos funcionales puede producirse antes o después del paso de reacción.

20 Adicionalmente, los N-átomos en compuestos de fórmula (I) puede ser metilados mediante métodos conocidos en el arte usando CH₃-I en un solvente adecuado, tal como por ejemplo 2-propanona, tetrahydrofurano o dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser convertidos en cualquiera de los demás, siguiendo procedimientos conocidos en el arte, de transformación de grupos funcionales, de los cuales se mencionan a continuación algunos ejemplos.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser convertidos en las correspondientes formas de *N*-óxido siguiendo procedimientos conocidos en el arte para convertir un nitrógeno en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación puede generalmente ser llevada a cabo haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con 3-fenil-2-(fenil
- 10 sulfonil)oxaziridina o con un peróxido orgánico o inorgánico adecuado. Los peróxidos inorgánicos apropiados incluyen, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxido de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, p. ej. peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden incluir peroxiácidos, tal como, por ejemplo, ácido
- 15 bencencarboperoxoico o ácido bencencarboperoxoico halosustituido, p. ej. ácido 3-clorobencencarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoico, p. ej. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, p. ej. hidroperóxido de *t*-butilo. Los solventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, p. ej. etanol y similares, hidro-carburos, p. ej. tolueno, cetonas, p. ej. 2-butanona,
- 20 hidrocarburos halogenados, p. ej. diclorometano y mezclas de tales solventes.

Las formas estereoquímicas puras de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse mediante la aplicación de procedimientos conocidos en el arte. Los diaesterómeros pueden ser separados mediante métodos físicos,

tal como cristalización fraccional y técnicas cromatográficas, p. ej. distribución contra la corriente, cromatografía líquida y similares.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los intermediarios en la presente invención pueden contener un átomo de carbono
5 asimétrico. Las formas estereoquímicamente puras de dichos compuestos y de dichos intermediarios pueden obtenerse mediante la aplicación de procedimientos conocidos en el arte. Por ejemplo, pueden separarse los diaesterómeros utilizando métodos físicos tal como cristalización fraccional y técnicas cromatográficas, p. ej. distribución contra la corriente, cromatografía
10 líquida y similares. Los enantiómeros pueden obtenerse a partir de mezclas racémicas al convertir en primer lugar dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados, tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diaesteroméricos; separando luego físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diaesteroméricos
15 mediante, por ejemplo, cristalización fraccional y técnicas cromatográficas, p. ej. distribución contra la corriente, cromatografía líquida y similares, y finalmente convertir dichas sales o compuestos diaesteroméricos en los correspondientes enantiómeros. Las formas estereoquímicamente puras pueden obtenerse a partir de las formas estereoquímicas isoméricas de los
20 intermediarios y material de partida apropiados, siempre que las reacciones intervinientes se produzcan en forma estereoespecífica.

Un modo alternativo para separar las formas enantioméricas de los compuestos de la fórmula (I) e intermediarios, emplea la cromatografía

líquida, particularmente la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quirál.

Algunos de los materiales intermediarios e iniciales, como los usados en los procedimientos de reacción mencionados precedentemente, son compuestos conocidos y pueden obtenerse en el comercio o prepararse de acuerdo a los procedimientos conocidos en el arte.

Tal como se describe en la parte experimental más adelante, el efecto inhibitorio de crecimiento y la acción antitumoral de los presentes compuestos, ha sido demostrada in vitro, en ensayos enzimáticos sobre los receptores de tirosina-cinasas, como por ejemplo EGFR, Abl, Fyn, FIT1, HcK o la familia de cinasas Sar, como por ejemplo Lyn, Yes y cSRC. En un ensayo alternativo, el efecto inhibitorio de crecimiento de los compuestos fue verificado en un número de líneas celulares de carcinoma, en particular en la línea celular SKOV3 del carcinoma ovárico y la línea celular A431 del carcinoma escamoso utilizando ensayos citotóxicos conocidos en el arte, tales como MTT.

En consecuencia, la presente invención procura los compuestos de la fórmula (I) y sus N-óxidos, sales de adición, aminos cuaternarios y formas estereoquímicamente isoméricas de uso terapéutico farmacéuticamente aceptables. Más particularmente en el tratamiento o la prevención de enfermedades generadas por proliferación celular. Los compuestos de la fórmula (I) y sus N-óxidos, sales de adición, aminos

cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas farmacéuticamente aceptables, en adelante serán denominados compuestos según la invención.

Los trastornos, para los cuales los compuestos según la invención son particularmente útiles son aterosclerosis, restenosis, cáncer y
5 complicaciones diabéticas, p.ej. retinopatía.

En vista de la utilidad de los compuestos según la invención, se procura un método de tratamiento del trastorno de proliferación celular, como aterosclerosis, restenosis y cáncer, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto
10 según la presente invención a un animal necesitado de tal tratamiento, por ejemplo, un mamífero, incluyendo a los humanos, que sufran de un trastorno de proliferación celular.

Dicho método que comprende la administración sistémica o tópica de una cantidad efectiva de un compuesto según la invención a
15 animales, incluyendo a humanos. Una persona especialista en el arte reconocerá que una cantidad terapéuticamente efectiva de inhibidores EGFR de la presente invención es la cantidad suficiente para inducir el efecto inhibitorio de crecimiento y que esa cantidad varía *inter alia* dependiendo del tamaño, del tipo de la neoplasia, de la concentración del compuesto en la
20 formulación terapéutica y de la condición del paciente. Por lo general, la cantidad de inhibidor EGFR a ser administrado como agente terapéutico para tratar un trastorno de proliferación celular, tal como aterosclerosis, restenosis y cáncer, será determinada en cada caso por el médico tratante.

100
101

isótopos estables de estos elementos (^2H [deuterio], ^{13}C y ^{15}N , respectivamente). La rotulación con isótopos estables se emplea para dos propósitos principales:

La incorporación de isótopos estables a proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos facilita su determinación estructural a nivel atómico.

Los estudios metabólicos aprovechando la masa incrementada de compuestos rotulados mediante isótopos estables.

El término 'material biológico' comprende todo tipo de material que sea de origen biológico. Más específicamente, este término se refiere a muestras de tejido, plasma o fluidos corporales, pero también a animales, especialmente animales de sangre caliente, o partes de animales, tales como órganos.

Cuando se los utiliza en ensayos *in vivo*, los compuestos radorrotulados se administran en una apropiada composición a un animal y la localización de dichos compuestos radorrotulados se detecta empleando técnicas de imágenes, tales como, por caso, la Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) o la Positron Emission Tomography (PET) y similares. De esta manera, la distribución a los puntos receptores particulares a través del cuerpo, puede detectarse y los órganos que contienen dicho receptor pueden visualizarse mediante las técnicas de imágenes mencionadas aquí. Este proceso de plasmar un órgano en imágenes, administrando un compuesto radorrotulado de la fórmula (I) y

detectando las emisiones del compuesto radiactivo, constituye asimismo un aspecto de la presente invención.

En otro aspecto más, la presente invención procura el uso de los compuestos según la invención en la preparación de un medicamento para el
5 tratamiento de cualquiera de los premencionados trastornos de proliferación celular o indicaciones.

La cantidad de un compuesto según la presente invención, aquí también denominado ingrediente activo y que es menester para lograr un efecto terapéutico, variará, claro está, de acuerdo al compuesto particular, la
10 vía de administración, la edad y la condición del paciente y el particular trastorno o la enfermedad que se está tratando. Una dosis diaria adecuada sería de 0.01 mg/kg a 300 mg/kg del peso del cuerpo, en particular de 10 mg/kg a 100 mg/kg del peso del cuerpo. Un método de tratamiento puede incluir también la administración del ingrediente activo sobre la base de un
15 régimen de entre una a cuatro dosis por día.

Si bien es posible administrar sólo el ingrediente activo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. En ese sentido, la presente invención procura además una composición farmacéutica que comprenda un compuesto según la presente invención, junto con un vehículo
20 o diluyente farmacéuticamente aceptable. El vehículo o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición y no ser nocivo para quienes lo ingieran.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse mediante todo método bien conocido en el arte de la farmacia, por ejemplo, empleando métodos tales como los descritos en Gennaro *et al.* Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 5 1990, ver especialmente la Parte 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto particular en forma de base o de sal de adición como ingrediente activo, se combina en estrecha mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, el cual puede tener una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma deseada de 10 preparación para la administración. Estas composiciones farmacéuticas deseablemente se presentan en forma de dosis unitaria, de preferencia adecuada para la administración sistémica, como ser la administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica, como ser por vía de inhalación, aerosoluble nasal, gotas oftálmicas o por medio de una crema, gel, 15 champú o similares. Por ejemplo, preparando las composiciones en forma de dosis oral, podrá emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones orales líquidas, como ser suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos como ser almidones, azúcares, 20 caolin, lubricantes, ligantes, agentes desintegradores y similares, en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y grageas. Debido a su facilidad de administración, las grageas y las cápsulas constituyen la forma más ventajosa de unidad de dosis oral, en la cual obviamente se emplean los vehículos

farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo habitualmente comprenderá al menos en gran parte agua esterilizada, aunque podrán incluirse otros ingredientes, por ejemplo para promover la solubilidad. Podrán, por ejemplo, prepararse soluciones inyectables en las que el vehículo

5 incluya una solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución glucosa. Pueden también prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse apropiados vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares. En las composiciones aptas para la administración percutánea, el vehículo opcionalmente comprende un agente

10 que facilita la penetración y/o un adecuado agente humectante, opcionalmente combinado con aditivos apropiados de cualquier índole en menores proporciones, cuyos aditivos no causan efectos perjudiciales significativos en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración en la piel y/o pueden ser de ayuda para preparar las composiciones deseadas. Estas

15 composiciones pueden administrarse de varios modos, por ejemplo, como parche transdermal, como de aplicación local o como ungüento.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas premencionadas en una forma de dosis unitaria a fin de facilitar la administración y la uniformidad del dosaje. La forma de dosis unitaria, tal

20 como se la utiliza en la especificación y se la reivindica aquí, refiere a unidades físicamente discretas aptas para dosis unitarias, conteniendo cada cual una cantidad predeterminada del ingrediente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo

106

farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosis unitarias son grageas (incluyendo las grageas marcadas o recubiertas), cápsulas, comprimidos, porciones de polvo, obleas, soluciones inyectables o suspensiones, cucharadas de té, cucharadas de sopa y similares, y múltiples
 5 derivados de ellas.

Parte experimental

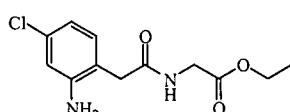
En adelante, el término 'THF' significa tetrahidrofurano, 'DIPE' significa éter diisopropílico, 'DMF' significa *N,N*-dimetilformamida,
 10 'NaBH(OAc)₃' significa triacetoxiborohidruro de sodio, 'EtOAc' significa acetato de etilo, 'EDCI' significa monohidrocloreto de *N*-(etilcarbonimidilo)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina, 'HOBT' significa 1-hidroxi-1H-benzotriazol, 'CDI' significa 1,1'-carbonil bis-1H-imidazol, 'DIPEA' significa *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina, 'NaBH₄' significa tetrahidroboreto(-1) de sodio, 'DMA' significa
 15 dimetilacetamida, 'DIAD' significa éster bis(1-metiletilico) del ácido diazendicarboxílico, 'HBTU' significa (1-)-3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazolio-hexafluorofosfato, 'HATU' significa 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio, hexafluorofosfato(1-), 'HOAT' significa 3-hidroxi-3H-1,2,3-
 20 triazol[4,5-b]piridina

A. Preparación de los intermediarios

EJEMPLO A1

5

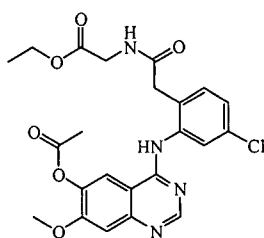
a) Preparación del intermediario (1)



Una mezcla de etiléster de *N*-[(4-cloro-2-nitrofenil)acetil]glicina
 10 (0.023 moles) en THF (250 ml) se hidrogenó con Pt/C (2.0 g) como un
 catalizador en presencia de una solución de tiofeno al 4% en DIPE (1 ml).
 Luego del ingreso de H₂ (3 equiv.), se eliminó el catalizador por filtración y se
 evaporó el filtrado. El residuo obtenido se suspendió en DIPE, luego se agitó
 la suspensión a temperatura de ebullición, se enfrió y el producto deseado se
 15 recolectó por filtración, para dar 6.2 g (100%) del intermediario (1).

b) Preparación del intermediario (2)

20

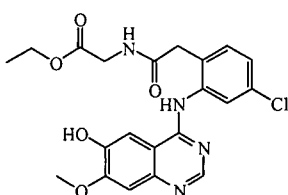


Una mezcla de acetato de 4-cloro-7-metoxi-6-quinazolinilo
 (0.00050 moles) y del intermediario (1) (0.00050 moles) en 2-propanol (5 ml)

se agitó durante 16 horas en un tubo a presión a 80°C (temperatura de baño de aceite), luego se filtró la mezcla de reacción y el residuo del filtro se secó al aire, para dar 0.165 g (67.7%) del intermediario (2).

5

c) Preparación del intermediario (3)

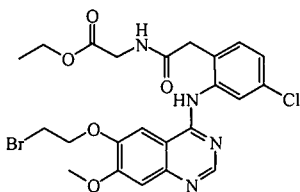


10

Una mezcla del intermediario (2) (0.0244 moles) en $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (7N) (50 ml) y CH_3OH (100 ml) se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente y luego se evaporó el solvente (Genevac.) bajo presión reducida y a temperatura ambiente. Finalmente, se secó el residuo obtenido (vac.) hasta el día siguiente a 60°C, para dar 8.2 g (75%) del intermediario (3).

15

d) Preparación del intermediario (4)



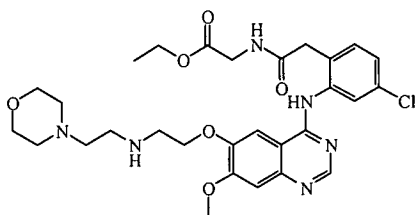
20

Una mezcla del intermediario (3) (0.0138 moles) y Cs_2CO_3 (0.0690 moles) en DMF (120 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, luego se agregó 1,2-dibromoetano (0.117 moles) y la mezcla de

reacción se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se co-evaporó con tolueno. El residuo obtenido se agitó en DIPE y el producto deseado se eliminó por filtración, para dar 6.93 g (91%) del intermediario (4).

5

e) Preparación del intermediario (5)

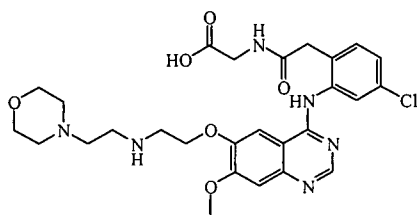


10

Una mezcla del intermediario (4) (0.00181 moles) y 4-morfolinoetanamina (0.00907 moles) en etanol (20 ml) se calentó en un horno a microondas durante 90 minutos a 100°C y luego la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase reversa.

15 Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el solvente, para dar 0.39 g (36%) del intermediario (5).

f) Preparación del intermediario (6)



20

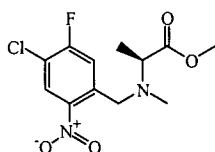
Una mezcla del intermediario (5) (0.00065 moles) e hidróxido de litio (0.0032 moles) en etanol (20 ml) y H₂O (2 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se evaporó el solvente bajo presión reducida, para dar el intermediario (6) (rendimiento cuantitativo).

5

EJEMPLO A2

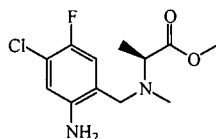
a) Preparación del intermediario (7)

10

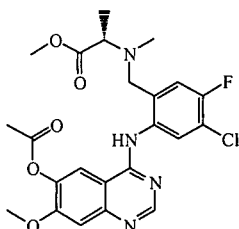


Una mezcla de 4-cloro-5-fluoro-2-nitrobenzaldehído (0.0491 moles), clorhidrato de metiléster de *N*-metil-L-alanina (0.0589 moles) y sal de propanol titanio(4+) (0.0737 moles) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó NaBH(OAc)₃ (0.0589 moles). La mezcla se agitó hasta el día siguiente, luego se diluyó en CH₂Cl₂, se detuvo la reacción con (10%) K₂CO₃ acuoso y se filtró. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente a sequedad, para dar 16.5 g (rendimiento cuantitativo) del intermediario (7) (configuración S).

20

b) Preparación del intermediario (8)

- 5 Una mezcla del intermediario (7) (0.0491 moles), Fe (0.246 moles) y NH_4Cl (0.491 moles) en $\text{THF}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (4/4/2; 500 ml) se agitó y se reflujo hasta el día siguiente, luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó en CH_2Cl_2 . Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el solvente a sequedad, para dar 13 g (96%)
- 10 del intermediario (8) (configuración S).

c) Preparación del intermediario (9)

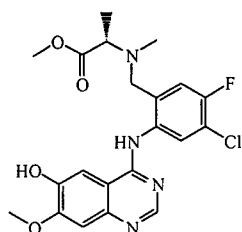
15

- Una mezcla de acetato de 4-cloro-7-metoxi-6-quinazolinilo (0.0162 moles) y del intermediario (8) (0.0162 moles) en CH_3CN (150 ml) se agitó y se reflujo durante 4 horas, luego se dejó enfriar nuevamente a
- 20 temperatura ambiente, se evaporó el solvente al vacío y el residuo se agregó a K_2CO_3 (ac.) (10%) y CH_2Cl_2 . Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el solvente a sequedad. El residuo (6.4g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0

a 99/1; 15-40 μ m). Se recolectaron las fracciones deseadas y se evaporó el solvente, para dar 3.09 g (37%) del intermediario (9) (configuración S).

d) Preparación del intermediario (10)

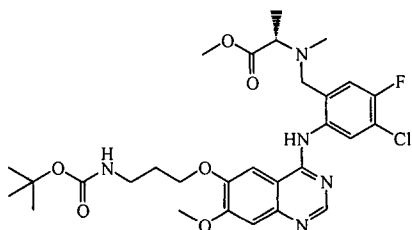
5



Una mezcla del intermediario (9) (0.0061 moles) en $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (7N) (20 ml) y CH_3OH (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas, luego se evaporó a sequedad. El residuo se agregó a $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DIPE}$. El precipitado se eliminó por filtración y se secó, para dar 1.93 g (70%) del intermediario (10) (P.F.: 234°C; configuración S).

15

e) Preparación del intermediario (11)



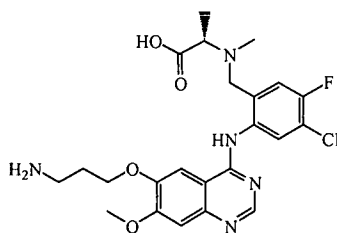
20

Cs_2CO_3 (0.0063 moles) se agregó a una solución del intermediario (10) (0.0042 moles) en DMF seco (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una solución de (3-bromopropil)-1,1-dimetiletiléster del ácido carbámico (0.0046 moles) en DMF

seco (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente a sequedad, para dar: 2.8 g (rendimiento cuantitativo) del intermediario (11) (configuración S).

5

f) Preparación del intermediario (12)

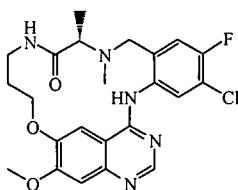


10

Una mezcla del intermediario (11) (0.0042 moles) en HCl (ac.) (6N) (20 ml) y dioxano (100 ml) se agitó a 60°C durante 3 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se agregó a etanol / éter dietílico. El precipitado se filtró bajo la corriente de N₂ y se secó al vacío, para dar 2.24 g (100%) del intermediario (12) como una sal de ácido clorhídrico (3.02 HCl, 1.88 H₂O; configuración S; P.F.: 175°C).

15

g) Preparación del intermediario (13)

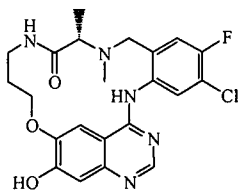


20

El intermediario (12) (0.0018 moles) se agregó en porciones a una solución caliente (50°C) de EDCI (0.0037 moles), HOBT (0.0037 moles) y trietilamina (0.008 moles) en CH₂Cl₂/THF (50/50; 1000 ml) durante un período de 3 horas, con agitación intensa a 50°C. Luego de la evaporación del solvente, el residuo se agregó a K₂CO₃ (ac.) (10%). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente a sequedad. El residuo (1g) se cristalizó a partir de etanol/DIPE. El precipitado se eliminó por filtración y se secó. Esta fracción se cristalizó nuevamente a partir de CH₃CN. El precipitado se eliminó por filtración y se secó, para dar 0.21 g (24%) del intermediario (13) (P.F.: 270°C; configuración S).

h) Preparación del intermediario (14)

15



Una mezcla del intermediario (13) (0.0001 moles), sulfuro de sodio (0.001 moles) y cloruro de litio (0.0011 moles) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, luego se calentó en un horno a microondas a 90°C durante 15 minutos, se vertió en NaHCO₃ sat. y se extrajo con éter dietílico tres veces. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente a sequedad. El residuo (1.3g)

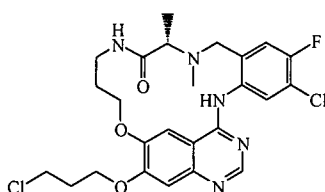
115

se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 a 90/10; 15-40 μm). Se recolectaron las fracciones deseadas y se evaporó el solvente. El residuo se cristalizó a partir de CH_3CN . El precipitado se eliminó por filtración y se secó, para dar 0.406 g (84%) del

5 intermediario (14) (P.F.: 196°C; configuración S).

i) Preparación del intermediario (15)

10



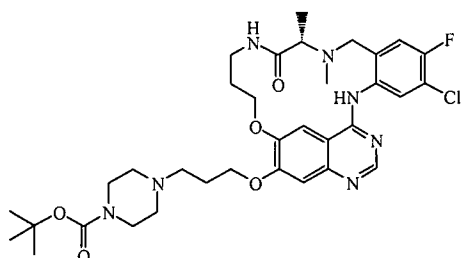
Se agregó 1-bromo-3-cloropropano (0.0012 moles) a una suspensión del intermediario (14) (0.0008 moles) y K_2CO_3 (ac.) (0.0016 moles) en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DMF}$ (8 ml). La mezcla se agitó y se reflujo durante 18 horas, luego

15 se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el solvente a sequedad. El residuo (0.85g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 a 97/3; 15-40 μm). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporó el solvente, para dar 0.24 g (58%) del

20 intermediario (15) (configuración S).

EJEMPLO A3**a) Preparación del intermediario (16)**

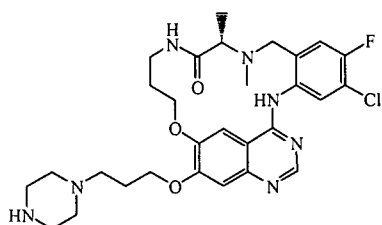
5



Una mezcla del intermediario (15) (0.0005 moles), 1,1-dimetiletiléster del ácido 1-piperazincarboxílico (0.001 moles) y K_2CO_3 (ac.) (0.0005 moles) en CH_3CN (3 ml) se agitó y se reflujo hasta el día siguiente. Se agregaron nuevamente 1,1-dimetiletiléster del ácido 1-piperazincarboxílico (0.001 moles) y K_2CO_3 (ac.) (0.0005 moles). La mezcla se agitó y se reflujo durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se separó la capa orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el solvente a sequedad. El residuo (0.487g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0.05 a 90/10/0.5; 5 μm). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporó el solvente, para dar 0.165 g (46%) del intermediario (16) (configuración S; P.F.: 140°C).

20

b) Preparación del intermediario (17)



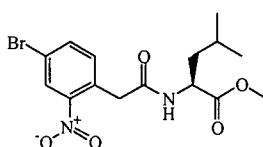
5

Se agregó HCl/2-propanol (0.3 ml) a una mezcla del intermediario (16) (0.0001 moles) en CH₃OH (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente, luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas adicionales y se evaporó a sequedad. Esta sal del ácido clorhídrico se agregó a K₂CO₃ (ac.) (10%). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente a sequedad, para dar: 0.095 g (100%) del intermediario (17) (configuración S).

15

EJEMPLO A4

a) Preparación del intermediario (18)



20

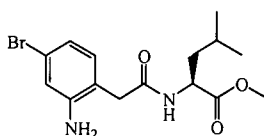
Una mezcla del ácido 4-bromo-2-nitrobenzenacético (0.077 moles) y HOBT (0.077 moles) en CH₂Cl₂ (550 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se agregó CDI (0.077 moles) y se continuó agitando durante 10

AAB

minutos. Luego se agregó DIPEA (0.077 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó clorhidrato de metiléster de L-leucina (0.077 moles) de una sola vez y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Se agregó una cantidad
 5 adicional de HOBT (0.077 moles), CDI (0.077 moles) y DIPEA (0.077 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se detuvo la reacción de la mezcla con H₂O y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con K₂CO₃ sat. (ac.) (1x) y HCl (1N) (1x), luego se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente. El producto gomoso
 10 color rojo se trituró a partir de 2-propanol. El sólido blanquecino se eliminó por filtración y se secó, para dar 7.87 g del intermediario (18) (configuración S).

b) Preparación del intermediario (19)

15



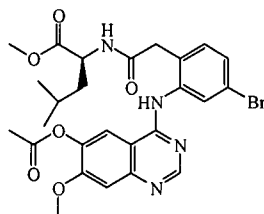
20

Una mezcla del intermediario (18) (0.056 moles) en tolueno (219 ml) se agitó (mezcla (1)). Se agregó una mezcla de NH₄Cl (0.283 moles) en H₂O (151 ml) a la mezcla (1) y en el próximo paso se agregó Fe (0.283 moles). La mezcla de reacción se reflujo hasta el día siguiente. Luego se agregó otra porción de NH₄Cl (0.283 moles) y Fe (0.283 moles) y la mezcla de reacción se reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se filtró a través de dicálice. Se separaron las capas y la

capa acuosa se lavó con tolueno. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporó el solvente, para dar 20.1 g del intermediario (19) (configuración S).

5

c) Preparación del intermediario (20)

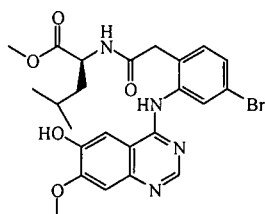


Una solución del intermediario (19) (0.055 moles) en 2-propanol (200 ml) se calentó a 70°C (solución (1)). También se calentó una solución de acetato de 4-cloro-7-metoxi-6-quinazolinilo (0.066 moles) en 2-propanol (200 ml) a 70°C y esta solución se agregó a la solución (1). Se continuó agitando a 70°C durante 75 minutos. Se agregó una cantidad adicional de acetato de 4-cloro-7-metoxi-6-quinazolinilo (0.027 moles) en 2-propanol (100 ml) y la mezcla se hizo reaccionar además durante 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99.5/0.5 till 90/10). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el solvente, para dar 13.82 g del intermediario (20) (configuración S).

20

20

d) Preparación del intermediario (21)

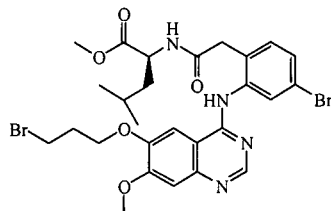


5

Una mezcla del intermediario (20) (0.081 moles) en CH_3OH (400 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se agregó $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (7N) (200 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 95 minutos. El solvente se evaporó y el residuo se trituró a partir de 2-propanol. El sólido color amarillo pálido se eliminó por filtración y se secó, para dar 43 g (99.9%) del intermediario (21) (configuración S).

10

e) Preparación del intermediario (22)



15

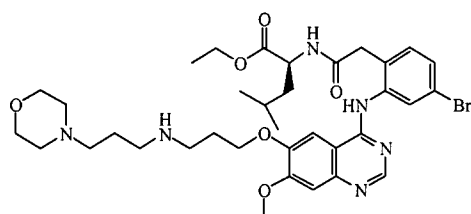
Se agitó una mezcla del intermediario (21) (0.0113 moles) en DMF (300 ml). Se agregó K_2CO_3 (ac.) (0.056 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. Luego se agregó 1,3-dibromopropano (0.113 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida hasta alcanzar ~20 ml. El concentrado se vertió en H_2O y

20

se eliminó la precipitación por filtración y se secó, para dar 7.16 g (97.1%) del intermediario (22) (configuración S).

f) Preparación del intermediario (23)

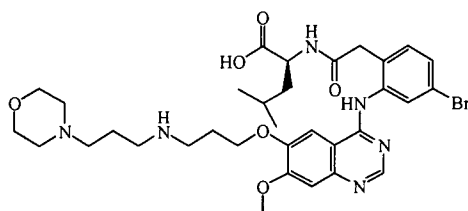
5



Una mezcla del intermediario (22) (0.003832 moles) y 4-
 10 morfolinopropanamina (0.0383 moles) en etanol (40 ml) se calentó a 100°C durante 1 hora y luego se purificó cromatografía líquida de alto rendimiento. El solvente orgánico se evaporó y la capa acuosa se concentró a ~20 ml. El concentrado se tornó alcalino con NaOH acuoso (1N) a un valor de pH de ~10 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró
 15 y la mezcla se concentró, para dar 9.14 g del intermediario (23) (configuración S).

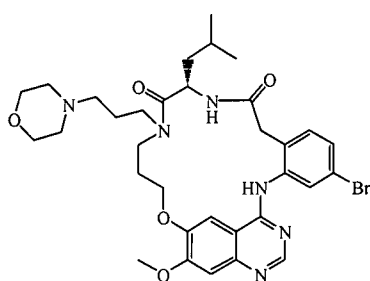
g) Preparación del intermediario (24)

20



Una mezcla del intermediario (23) (0.007909 moles) en CH₃OH (40 ml) y H₂O (4 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta su disolución. Se agregó hidróxido de litio (0.0395 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 85 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó, para dar 5.53 g (99.6%) del intermediario (24) (configuración S).

h) Preparación del intermediario (25)

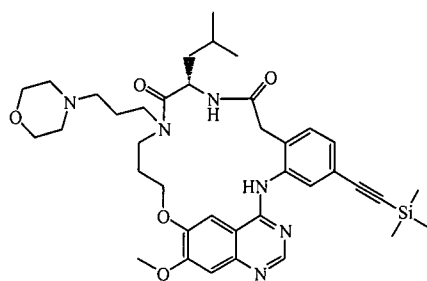


10

Una mezcla de HATU (0.002052 moles) y HOAT (0.00008551 moles) en DMA (50 ml) se agregó gota a gota a una mezcla del intermediario (24) (0.0007126 moles) y DIPEA (0.002138 moles) en DMA (50 ml). La mezcla de reacción se agitó hasta el día siguiente. Se agregó H₂O y la mezcla se concentró a ~10 ml. Se agregó EtOAc a la mezcla para obtener a solución. Se agregó H₂O y se separaron las dos capas. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (NH₄HCO₃ buffer). Se recolectaron las fracciones del producto, se evaporó el solvente y el residuo se secó, para dar el intermediario (25) (configuración S; rendimiento cuantitativo).

20

i) Preparación del intermediario (26)



5

Una mezcla del intermediario (25) (0.0007314 moles) en pirrolidina (10 ml) se agitó diclorobis(trifenil fosfina)paladio (0.00003657 moles) y se agregó yoduro de cobre (monto catalítico) y la mezcla de reacción se calentó a 75°C. Se agregó etinil trimetilsilano (0.001828 moles) y se

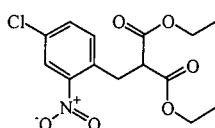
10 continuó calentando durante 30 minutos. Luego se agregó una porción adicional de diclorobis(trifenil fosfina)paladio (0.00003657 moles) y se agregó etiniltrimetilsilano (0.001828 moles) y la mezcla se hizo reaccionar durante 270 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con CH₃OH. El solvente se evaporó y el residuo se redisolvió en EtOAc y se lavó

15 2x con H₂O. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo en bruto se redisolvió en CH₃CN y se agregó resina MP-TMT (0.0003657 moles) para eliminar cualquier Pd residual. Esta mezcla se agitó durante 36 horas a temperatura ambiente y luego se filtró. Le resina se lavó con CH₃OH y se evaporó el filtrado, para dar 0.48 g del intermediario (26)

20 (configuración S).

EJEMPLO A5**a) Preparación del intermediario (27)**

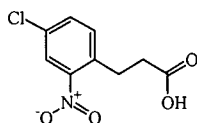
5



Se suspendieron 4-cloro-1-(clorometil)-2-nitrobenceno (0.81 moles) y dietiléster del ácido propanodioico (0.794 moles) en hexano (300 ml). Se agregó K_2CO_3 (ac.) (0.81 moles). Luego, se agregó 18-corona-6 (0.008

10 moles). La mezcla de reacción resultante se agitó y se reflujo durante 30 horas bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se enfrió a $20^\circ C$. Esta mezcla se extrajo con agua (750 ml). Se separaron las capas. La fase acuosa se lavó con tolueno. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporó el solvente, para dar 255.8 g del intermediario (27).

15

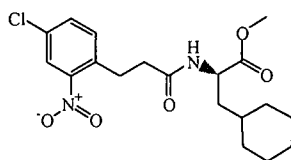
b) Preparación del intermediario (28)

El intermediario (27) (255.8g, 0.466 moles) se disolvió en ácido

20 acético (1000 ml). Se agregó una solución de HCl acuosa al 20% (1000 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó y se reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a $20^\circ C$ y se evaporó el solvente. El residuo se suspendió en agua (500 ml) y se trató con una solución acuosa al 10% de

NaOH (500 ml). Esta mezcla se agitó durante una hora. Esta mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 500 ml) y luego se acidificó con HCl concentrado resultando una precipitación de la capa acuosa enfriada. El precipitado se eliminó por filtración y se secó, para dar 109 g del intermediario (28) (P.F.: 5 109-111°C).

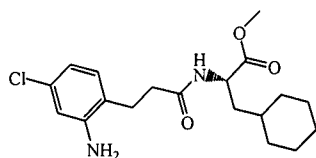
c) Preparación del intermediario (29)



10

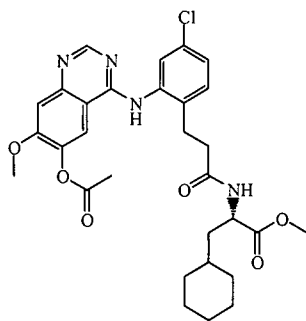
Una mezcla del intermediario (28) (0.015 moles) y HOBt (0.015 moles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó CDI (0.015 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución resultante se agregó 15 a una mezcla clorhidrato de metiléster del ácido α -aminociclohexanopropanoico (0.01875 moles) y diisopropil metilamina/resina (1 0.05 moles) en CH_2Cl_2 (70 ml) y la mezcla de reacción se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Se agregó un exceso de resinas residuales bicarbonato de (poliestiril-metil)trimetilamonio y resina MP de ácido sulfónico 20 (70-90 malla) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a temperatura ambiente, para dar el intermediario (29) (configuración S; rendimiento cuantitativo).

d) Preparación del intermediario (30)



- 5 Una mezcla del intermediario (29) (0.001 moles) en 2-propanol (20 ml) se hidrogenó con 5% Pt/C (cantidad catalítica) como un catalizador en presencia de óxido de vanadio (q.s.) y una solución de tiofeno al 4% en DIPE (q.s.). Luego del ingreso de H₂ (3 equiv), se eliminó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado, para dar el intermediario (30) (configuración S; 10 rendimiento cuantitativo).

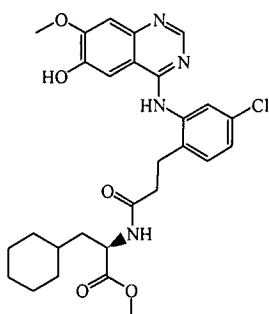
e) Preparación del intermediario (31)



- 15 Una mezcla de acetato de 4-cloro-7-metoxi-6-quinazolinolinilo (0.001 moles) y del intermediario (30) (1 equiv; 0.001 moles) en 2-propanol 20 (25 ml) se agitó durante 6 horas a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se usó como tal en el próximo paso de reacción, para dar el intermediario (31) (configuración S; rendimiento cuantitativo).

f) Preparación del intermediario (32)

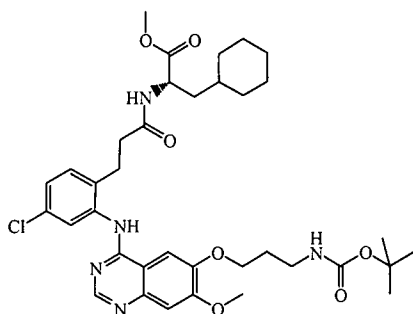
5



Una mezcla del intermediario (31) (0.0010 moles) en 2-propanol (25 ml) y $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (5 ml) se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el solvente, para dar el intermediario (32) (configuración S; rendimiento cuantitativo).

g) Preparación del intermediario (33)

15



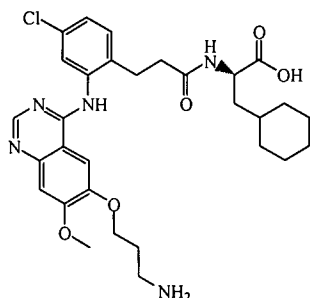
20

Una mezcla del intermediario (32) (en bruto) y Cs_2CO_3 (5 equiv.) en DMF (5 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó (3-bromopropil)-1,1-dimetiletiléster de ácido carbámico (1.1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El

solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el intermediario (33) (configuración S; rendimiento cuantitativo).

h) Preparación del intermediario (34)

5



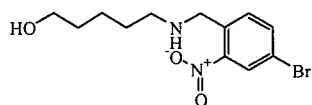
10

Una solución del intermediario (33) (en bruto) en HCl (6N) (2 ml) y dioxano (2 ml) se agitó durante 16 horas a 60°C. El solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar del intermediario (34) (configuración S; rendimiento cuantitativo).

15

EJEMPLO A6

a) Preparación del intermediario (35)

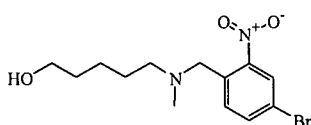


20

Una solución de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (0.013 moles), 5-amino-1-pentanol (0.013 moles) y sal de titanio(4+) 2-propanol (0.014 moles) en etanol (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego la mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó durante 30 minutos. La

mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó NaBH_4 (0.013 moles) en porciones. La mezcla de reacción se agitó hasta el día siguiente y luego se vertió sobre agua helada (50 ml). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos, el precipitado formado se eliminó por filtración (suministrando el filtrado (I)), se lavó con H_2O y se agitó en CH_2Cl_2 (para disolver el producto y para separarlo de la sal de Ti). La mezcla se filtró y luego el filtrado se secó (MgSO_4) y se filtró, finalmente se evaporó el solvente a sequedad. Se evaporó el filtrado (I) hasta eliminar el etanol, y el concentrado acuoso se extrajo 2 veces con CH_2Cl_2 . Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se separó por filtración y se evaporó a sequedad el solvente, para dar 3.8 g (93%) del intermediario (35).

b) Preparación del intermediario (36)



15

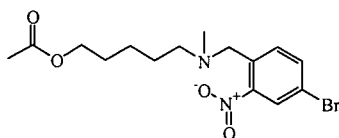
Una solución del intermediario (35) (0.0047 moles), formaldehído (0.025 moles) y sal de titanio(4+) 2-propanol (0.0051 moles) en etanol (150 ml) se calentó a 50°C y se agitó durante 1 hora, luego se agregó NaBH_4 (0.026 moles) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó hasta el día siguiente y luego se detuvo la reacción con agua (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora; el precipitado formado se eliminó por filtración y se lavó. Se concentró el filtrado orgánico, luego se extrajo el concentrado acuoso con CH_2Cl_2 y se secó. El solvente se evaporó a

20

sequedad y el residuo se filtró sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ de 98/2 a 95/5). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el solvente a sequedad, para dar 0.5 g del intermediario (36).

5

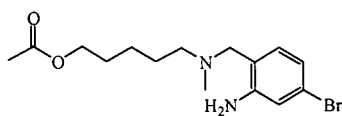
c) Preparación del intermediario (37)



Una solución del intermediario (36) (0.0015 moles) y piridina
 10 (0.015 moles) en anhídrido de ácido acético (8 ml) se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente, luego se evaporó el solvente y se co-evaporó con tolueno, para dar el intermediario (37) (rendimiento cuantitativo).

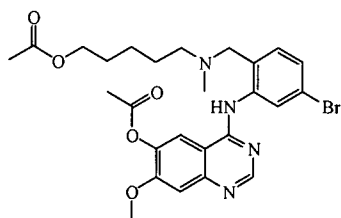
d) Preparación del intermediario (38)

15



Una mezcla del intermediario (37) (0.0015 moles) en THF (50 ml)
 se hidrogenó con 5% Pt/C (0.5 g) como un catalizador en presencia de una
 20 solución de tiofeno al 4% en DIPE (0.5 ml). Luego del ingreso de H_2 (3 equiv.), se eliminó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado, para dar 0.5 g del intermediario (38).

e) Preparación del intermediario (39)

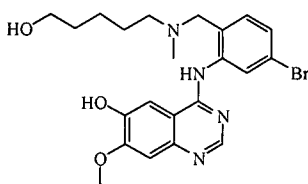


5

Una mezcla del intermediario (38) (0.0015 moles) y acetato de 4-cloro-7-metoxi-6-quinazolinilo (0.0015 moles) en 2-propanol (30 ml) se calentó a 80°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 día. El solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar 0.83 g del intermediario (39).

10

f) Preparación del intermediario (40)

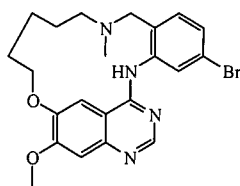


15

Una solución del intermediario (39) (0.0015 moles) en CH₃OH (25 ml) se agitó a temperatura ambiente y se agregó una solución de K₂CO₃ (0.003 moles) en H₂O (2.5 ml), luego se calentó la mezcla de reacción a 60°C y se agitó durante 18 horas. El solvente se evaporó y se agregó H₂O (20 ml), luego se neutralizó la mezcla con ácido acético y el precipitado formado se eliminó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el concentrado se extrajo con CH₂Cl₂, se filtró, luego se secó (MgSO₄) y la mezcla se concentró bajo presión reducida, para dar 0.5 g (70%) del intermediario (40).

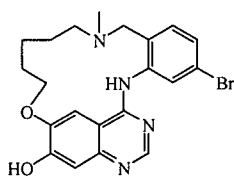
20

g) Preparación del intermediario (41)



- 5 Una solución del intermediario (40) (0.0011 moles) en THF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente y se agregó tributil fosfina (0.0016 moles), luego se agregó 1,1'-(azodicarbonil)bispiperidina (0.0016 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El solvente se evaporó hasta 1/3 del volumen inicial. El precipitado resultado se eliminó por filtración y se lavó.
- 10 El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el solvente orgánico. El concentrado acuoso se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 y se secó la capa orgánica (MgSO_4). El solvente se evaporó a sequedad y el residuo se secó (al vacío) a 50°C , para dar 0.004 g (0.8 %) del intermediario
- 15 (41).

h) Preparación del intermediario (42)



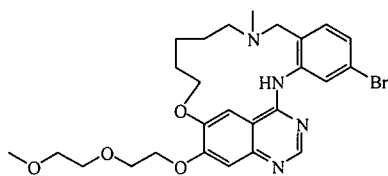
20

Una solución al 48% de bromhidrato en agua (5.5 ml) se agregó a una suspensión del intermediario (41) (0.0058 moles) y yoduro de potasio (0.044 moles) en DMA (55 ml), se agitó a temperatura ambiente bajo una

corriente de N_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 2.5 horas a $130^\circ C$. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo agua. Se separaron las capas. La capa acuosa se neutralizó con NaOH (1N) y el precipitado resultante se eliminó por filtración, luego se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con agua, se separó y la fase orgánica se secó, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se agitó en agua, se eliminó por filtración, se disolvió en THF y se evaporó el solvente (se agregó tolueno y se azeotropó en el evaporador rotativo), para dar 1.58 g (61%) del intermediario (42).

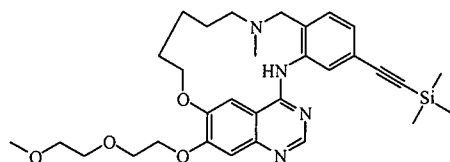
10

i) Preparación del intermediario (43)



Se agregó bis(1-metiletil)-éster del ácido diazendicarboxílico (0.0158 moles) gota a gota a una suspensión del intermediario (42) (0.007895 moles), 2-(2-metoxietoxi)etanol (0.0631 moles) y trifenilfosfina (0.0158 moles) en THF (120 ml), se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se agitó durante 10 minutos en CH_3CN a temperatura ambiente. El precipitado se eliminó por filtración, se lavó con CH_3CN y se secó, para dar 3.37 g (78%) del intermediario (43).

j) Preparación del intermediario (44)



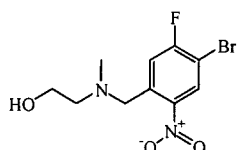
5 El intermediario (43) (0.0009166 moles) se agitó en pirrolidina (10 ml). Se agregó diclorobis(trifenil fosfina)paladio (0.00004583 moles), seguido del agregado de yoduro de cobre (cantidad catalítica). La mezcla se calentó a 70°C. Se agregó etinil trimetilsilano (0.002292 moles) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4.75 horas. La mezcla de reacción se enfrió

10 a temperatura ambiente, se filtró a través de dicalite y se lavó el residuo del filtro con CH₃OH. El filtrado se concentró. El concentrado se redisolvió en EtOAc, luego se repartió entre agua y EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se redisolvió en CH₃CN y se trató con resina MP-TMT (0.002292 moles) para eliminar

15 cualquier Pd residual. La mezcla se agitó lentamente durante el fin de semana. La mezcla se filtró. La resina se lavó con CH₃OH y el solvente del filtrado se evaporó, para dar 0.400 g del intermediario (44).

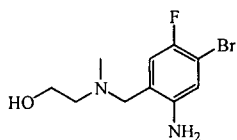
EJEMPLO A7**a) Preparación del intermediario (45)**

5



- Se agitó una solución de 2-(metilamino)etanol (0.077 moles) en CH_2Cl_2 (180 ml) a temperatura ambiente. Se agregó Tetrakis(2-metil-2-propanolato)titanato(1-) (0.077 moles) seguido de trietilamina (0.077 moles).
- 10 Se agregó 4-Bromo-5-fluoro-2-nitrobenzaldehído (0.077 moles) y la mezcla se agitó durante 90 minutos. Se agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.0847 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en una solución acuosa de NaHCO_3 . El precipitado se eliminó por filtración. Se separaron las capas. Se lavó la fase orgánica con agua (2 x), se
- 15 secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1 a 99/2). Se recolectaron las fracciones deseadas y se evaporó el solvente, para dar 18 g del intermediario (45).

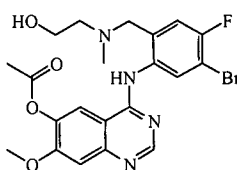
20

b) Preparación del intermediario (46)

Una mezcla del intermediario (45) (0.059 moles) en EtOAc (250 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica con 5% Pt/C (2 g) como un catalizador en presencia de óxido de vanadio (0.5 g) y una solución de tiofeno al 4% en DIPE (2 ml). Luego del ingreso de H₂ (3 equiv), se eliminó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado, para dar el intermediario (46) (rendimiento cuantitativo).

c) Preparación del intermediario (47)

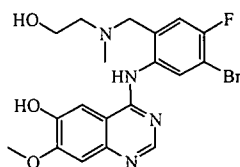
10



Una mezcla del intermediario (46) (0.0396 moles) y acetato de 4-cloro-7-metoxi-6-quinazolinilo (0.0396 moles) en 2-propanol (300 ml) se agitó durante 1 día a 75°C. Se agregó más cantidad de acetato de 4-cloro-7-metoxi-6-quinazolinilo (5 g) se agregó y la mezcla de reacción se agitó nuevamente durante 1 día a 75°C. El solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el intermediario (47) (rendimiento cuantitativo).

d) Preparación del intermediario (48)

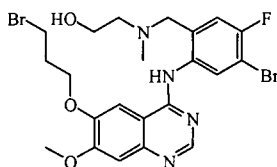
20



Una mezcla del intermediario (47) (0.0396 moles) en $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (200 ml) y CH_3OH (100 ml) se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. El precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó y se secó (al vacío, 60°C), para dar 15.7 g del intermediario (48).

5

e) Preparación del intermediario (49)

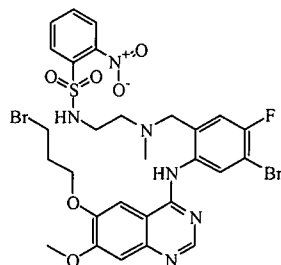


10 Una solución del intermediario (48) (0.0347 moles) en DMF (150 ml) se agitó a temperatura ambiente y se trató con K_2CO_3 (ac.) (0.16 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se agregó 1,3-dibromopropano (0.31 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre

15 hielo/agua, se agitó durante 10 minutos, y el precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó y se secó (al vacío, 60°C). El sólido se agitó en DIPE, se eliminó por filtración, se lavó, luego se secó nuevamente al vacío a 60°C , para dar 19.2 g (97%) del intermediario (49).

f) Preparación del intermediario (50)

5



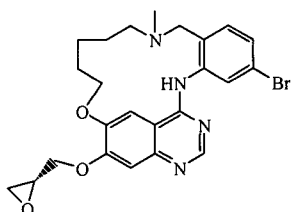
Una solución del intermediario (49) (0.033 moles), 2-nitrobencensulfonamida (0.10 moles) y trifenilfosfina (0.0495 moles) en THF (700 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se agregó una solución de bis(1-metiletil)-éster del ácido diazendicarboxílico (0.0495 moles) en THF (50 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó hasta el día siguiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el solvente, para dar el intermediario (50) (rendimiento cuantitativo).

15

EJEMPLO A8

a) Preparación del intermediario (51)

20



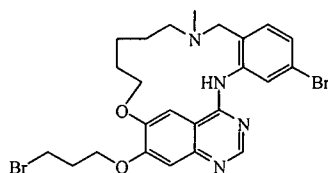
DIAD (0.005 moles) se agregó gota a gota a una mezcla del intermediario (42) (0.0017 moles), (2R)-xiranemetanol (0.0105 moles) y trifenilfosfina (0.005 moles) en THF (30 ml), se agitó a temperatura ambiente

durante 5 horas. El precipitado se eliminó por filtración, se lavó con THF, y se secó, para dar 0.545 g (64%) del intermediario (51) (Configuración R).

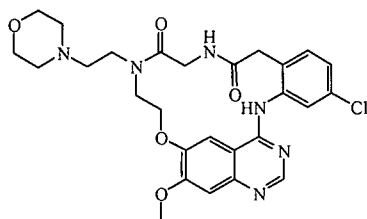
EJEMPLO A9

5

a) Preparación del intermediario (52)



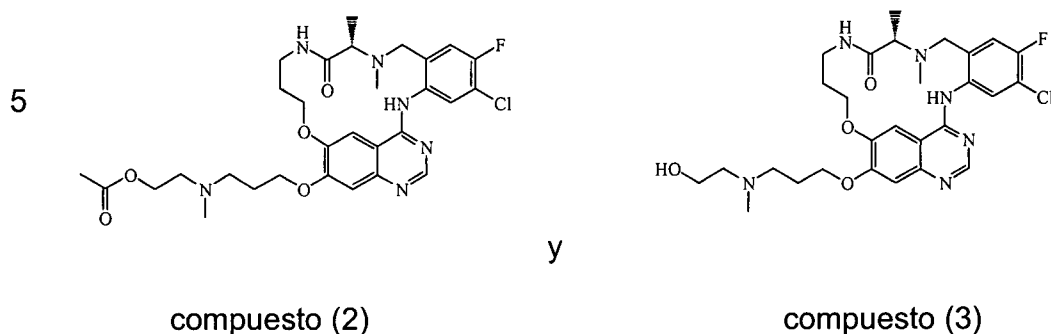
10 DIAD (0.0003 moles) se agregó gota a gota a una solución del
intermediario (42) (0.000138 moles), 3-bromo-1-propanol (0.00055 moles) y
trifenilfosfina (0.0003 moles) en THF (2 ml), se agitó a temperatura ambiente.
La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El
solvente se evaporó bajo una suave corriente de N₂, para dar el intermediario
15 (52) (rendimiento cuantitativo).

B. Preparación de los compuestosEJEMPLO B15 Preparación del compuesto (1)

10 Se agregó HBTU (0.00195 moles) a una solución agitada del intermediario (6) (0.00069 moles) y DIPEA (0.00324 moles) en *N,N*-dimetilacetamida (250 ml) a temperatura ambiente, luego la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y el solvente se co-evaporó con tolueno bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía

15 líquida de alto rendimiento de fase reversa (eluyente 1: NH_4OAc ; eluyente 2: NH_4HCO_3). Las fracciones puras del producto se recolectaron y se evaporó el solvente bajo presión reducida. El residuo obtenido (0.030 g) se cristalizó a partir de 2-propanol, luego se eliminó el precipitado resultante por filtración y se secó (al vacío), para dar 0.0165 g del compuesto (1).

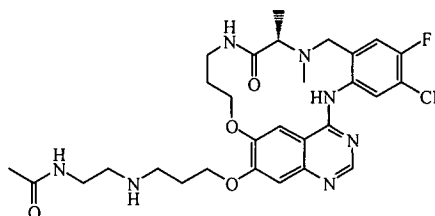
20

EJEMPLO B2**Preparación del compuesto (2) y del compuesto (3)**

Una mezcla del intermediario (15) (0.0002 moles), 2-
 10 (metilamino)etanol (0.0005 moles) y K_2CO_3 (ac.) (0.0002 moles) en CH_3CN
 (1.5 ml) se agitó y se refluxó hasta el día siguiente, luego se enfrió a
 temperatura ambiente, se vertió en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se separó la
 capa orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el solvente a
 sequedad. El residuo (0.16g) se purificó por cromatografía en columna sobre
 15 kromasil (eluyente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0.05 a 88/12/1.2; 5 μm). Se
 recolectaron dos fracciones y se evaporó el solvente, para dar 0.009 g (6%)
 del compuesto (3) (configuración S) y 0.05 g (31%) del compuesto (2)
 (configuración S).

EJEMPLO B3**Preparación del compuesto (4)**

5

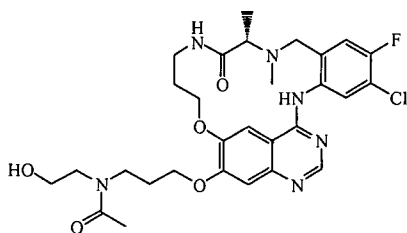


Una mezcla del intermediario (15) (0.0002 moles), *N*-(2-aminoetil)acetamida (0.0005 moles) y K_2CO_3 (ac.) (0.0002 moles) en CH_3CN (1.5 ml) se agitó y se reflujo hasta el día siguiente. Se agregaron nuevamente *N*-(2-aminoetil)acetamida y K_2CO_3 (ac.). La mezcla se agitó y se reflujo durante 5 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se separó la capa orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el solvente a sequedad. El residuo (0.146g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0.05 a 75/25/1; 5 μm). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporó el solvente. El residuo (0.042g, 27%) se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se eliminó por filtración y se secó, para dar 0.034 g (22%) del compuesto (4) (configuración S; P.F.: 112°C).

20

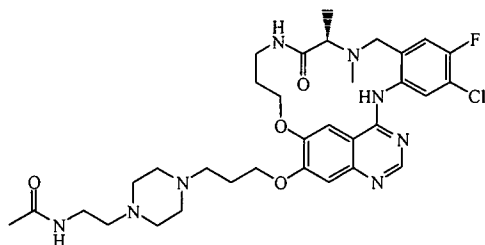
EJEMPLO B4**Preparación del compuesto (5)**

5



Una mezcla del intermediario (15) (0.0002 moles), etanolamina (0.0005 moles) y K_2CO_3 (ac.) (0.0002 moles) en CH_3CN (1.5 ml) se agitó y se
10 reflujo hasta el día siguiente. Se agregó CH_3OH . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el
15 solvente a sequedad. El residuo (0.12g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 96/4/0.4 a 86/4/1.4; 5 μm). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporó el solvente, para dar 0.048 g (33%) del compuesto (5) (configuración S).

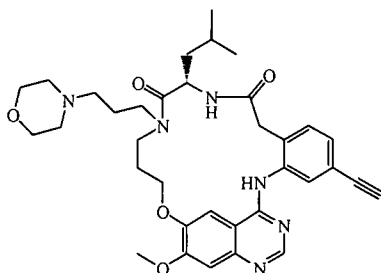
5



145

EJEMPLO B6**Preparación del compuesto (7)**

5



Una mezcla del intermediario (26) (0.0006848 moles) en una solución saturada acuosa de K_2CO_3 (60 ml) y CH_3OH (60 ml) se agitó durante

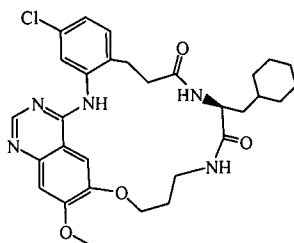
10 30 minutos a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2/H_2O . Se separaron las capas y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo en bruto se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1 hasta 95/5; la columna se eluyó con $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ 95/5). Las

15 fracciones deseadas se purificaron nuevamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ 100/0 a 97/3). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (buffer de acetato de amonio). Se recolectaron las fracciones del producto, se evaporó el

20 CH_3CN y la capa acuosa se tornó alcalina (pH=10). El producto se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica separada se secó y se evaporó el solvente, para dar 0.419 g del compuesto (7) (configuración S).

EJEMPLO B7**Preparación del compuesto (8)**

5

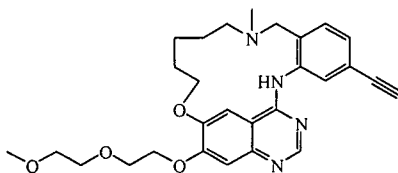


Una solución de HBTU (en exceso) y DIPEA (3 equiv) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente. Una solución del intermediario (34) (en bruto) en DMF (2 ml) se agregó gota a gota (Zymark). La mezcla de reacción resultante se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. El solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el solvente, para dar 0.016 g del compuesto (8) (configuración S).

15

EJEMPLO B8**Preparación del compuesto (9)**

20



Se agregó hidróxido de litio (0.340 g, 0.0081 moles) a una mezcla del intermediario (44) (0.0006 moles) en CH₃OH (25 ml) y H₂O (5 ml),

M7

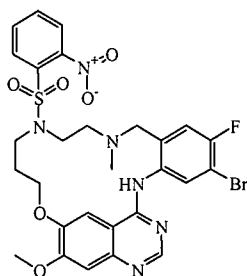
se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a 40°C. La mezcla se concentró bajo presión reducida a una quinta parte del volumen inicial. El concentrado se virtió en agua. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se eliminó por filtración, se agitó en THF (20 ml) durante una hora, luego el precipitado se eliminó nuevamente por filtración. El sólido se disolvió en THF/CH₃OH 1/1 (200 ml). El conjunto se filtró y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. El residuo se secó, luego se agitó durante una hora en CH₃CN. El precipitado se eliminó por filtración y se secó, para dar 0.142 g (48%) del compuesto (9).

10

EJEMPLO B9

Preparación del compuesto (10)

15



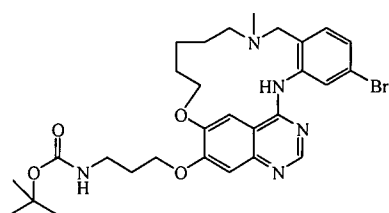
A la mezcla agitada de Cs₂CO₃ (0.018 moles), CH₃CN (100 ml) y yoduro de *N,N,N*-tributil-1-butanaminio (0.0072 moles) se agregó una solución del intermediario (50) (0.0036 moles) en CH₃CN (300 ml) a 60°C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 60°C. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto

rendimiento. Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el solvente, para dar 1.4 g del compuesto (10).

EJEMPLO B10

5

Preparación del compuesto (11)

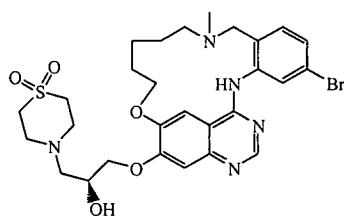


10 Una mezcla del intermediario (42) (0.0017 moles), (3-hidroxipropil)-1,1-dimetiletil-éster del ácido carbámico (0.0041 moles) y trifenilfosfina (0.0038 moles) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se agregó DIAD (0.004 moles) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se
15 agitó en CH₃CN (50 ml). El precipitado se eliminó por filtración, se lavó con CH₃CN y se secó, para dar 0.815 g (80%) del compuesto (11).

EJEMPLO B11

20

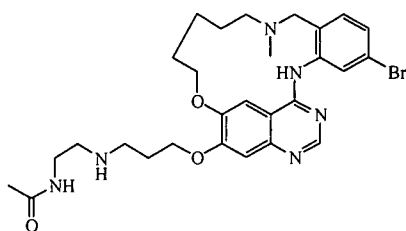
Preparación del compuesto (12)



Una mezcla del intermediario (51) (0.00032 moles) y 1,1-dioxidetiоморfolino (0.00185 moles) en 2-propanol (2 ml) se agitó durante 2 horas a 70°C. Se agregó DMF (2 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El precipitado se eliminó por filtración y se secó, para dar 0.108 g (53%) del compuesto (12) (Configuración R).

EJEMPLO B12

10 Preparación del compuesto (13)



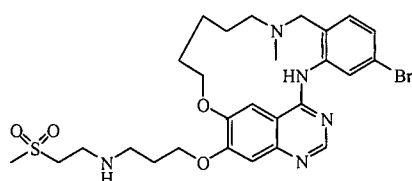
15 El intermediario (52) (0.003190 moles) se agitó en CH₃CN (20 ml). *N*-(2-aminoetil)acetamida (2 ml) se agregó y la mezcla de reacción resultante se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Se agregó K₂CO₃ (ac.) (0.009569 moles) y la mezcla de reacción se agitó y se refluxó durante 2 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el solvente al vacío. Se agregó agua al residuo y esta mezcla se agitó durante 20 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado color amarillo se eliminó por filtración y se secó. Esta fracción se purificó por cromatografía flash en columna sobre un cartucho Biotage (eluyente : CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 95/5

hasta 80/20). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el solvente, para dar 0.94 g del compuesto (13).

EJEMPLO B13

5

Preparación del compuesto (14)

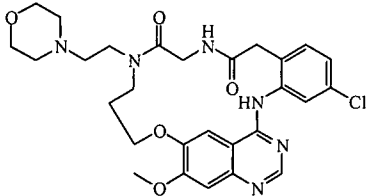
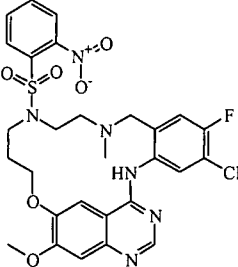
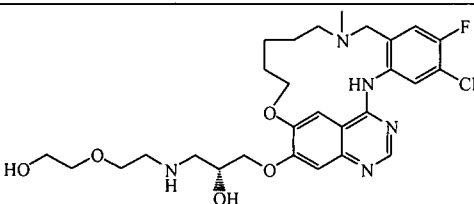
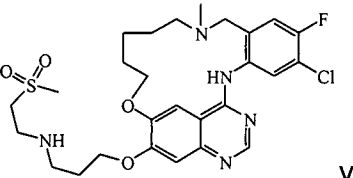
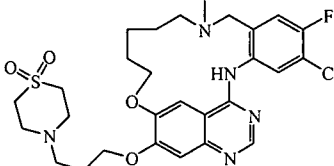
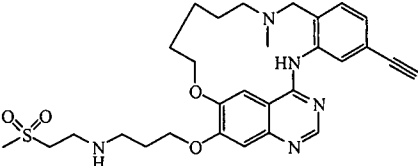
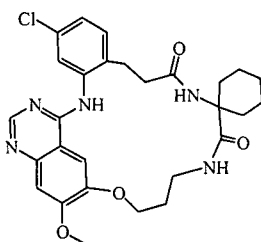
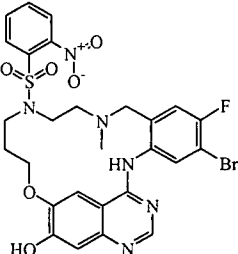


10 El intermediario (52) (0.003544 moles) se agitó en CH₃CN (20 ml). Se agregó clorhidrato de 2-(metilsulfonil)etanamina (0.007088 moles). Se agregó K₂CO₃ (ac.) (0.0106 moles) y la mezcla de reacción se agitó y se reflujo hasta el día siguiente, luego se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el solvente al vacío. Al residuo se agregó agua y esta mezcla se agitó

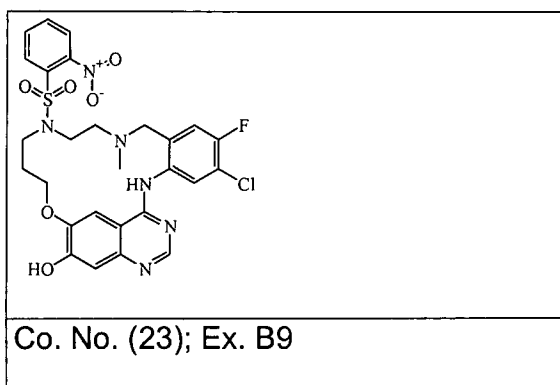
15 durante 10 minutos a temperatura ambiente. El precipitado amarillo se eliminó por filtración y se secó. Esta fracción se purificó por cromatografía flash en columna sobre un cartucho Biotage (eluyente: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) de 100/0 a 94/6). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el solvente, para dar 1.24 g (58%) del compuesto (14).

20 En el Cuadro F-1 se indican los compuestos que se prepararon de acuerdo a uno de los Ejemplos anteriores. Se utilizaron las siguientes abreviaturas en los cuadros: P.F. indica el punto de fusión.

CUADRO F-1

5		
	Co. No. (15); Ex. B1	Co. No. (16); Ex. B9
10		
	Co. No. (17); Ex. B11; configuración R	Co. No. (18); Ex. B12
15		
	Co. No. (19); Ex. B12	Co. No. (20); Ex. B13; P.F.: 197.7-199.5°C (descomposición)
20		
	Co. No. (21); Ex. B6	Co. No. (22); Ex. B9

5



Identificación del compuesto

Métodos de LCMS:

- 10 El gradiente de HPLC fue suministrado por un sistema de Waters Alliance HT 2790 con un sistema de calefacción de columna a 40°C. El caudal de la columna fue repartido a un detector de arreglo de fotodiodos Water 996 (PDA) y un espectrómetro de masa Waters-Micromass ZQ con una fuente de ionización por electroaspersación operada en modo de ionización positivo y
- 15 negativo.

Método 1:

- Se realizó la HPLC de fase reversa en una columna Xterra MS C18 (3.5 mm, 4.6 x 100 mm) con un índice de flujo de 1.6 ml/min. Se
- 20 emplearon tres fases móviles (fase móvil A 95% acetato de amonio 25 mM + 5% acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para lograr 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 reequilibrar con 100 % A durante 1.5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 ul.

Método 2:

5 Se realizó la HPLC de fase reversa a Chromolith (4.6 x 25 mm) con un índice de flujo de 3 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A 95% 25mM ammoniumacetate + 5% acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para lograr una condición de gradiente de 96 % A a 2% B y 2% C en 0.9 minutos, a 49 % B y 49 % C en 0.3 minuto, 10 100% B durante 0.2 minuto . Se utilizó un volumen de inyección de 2 uL was used.

Método 3:

 Se realizó la HPLC de fase reversa de una columna Xterra MS 15 C18 (3.5 mm, 4.6 x 100 mm) con un índice de flujo de 1.6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A metanol/H₂O; fase móvil B 0.1 % de ácido de fórmico) para lograr una condición de gradiente de 100 % B a 5 % B 12 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 ul.

20 Método 4:

 Se realizó la HPLC de fase reversa en una columna Xterra MS C18 (3.5 mm, 4.6 x 100 mm) con un índice de flujo de 1.6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A 95% acetato de amonio 25 mM +

5% acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para lograr una condición de gradiente de 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 minuto. Se utilizó un volumen de inyección de 10 ul.

5

Método 5:

Se realizó la HPLC de fase reversa en una columna Kromasil C18 (3.5 mm, 4.6 x 100 mm) con un índice 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 lograr una condición de gradiente de 30 % A, 40 % B, 30 % C durante 1 minuto a 100 % B durante 5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 ul.

CUADRO

15 Tiempo de retención (TR en minutos) y peso molecular como el MH+

20

Comp. No.	Tr	MW(MH+)	LC/GC/MS-Método
Int. 35	3.84	317	1
Int. 41	1.24	457	1
Int. 40	6.01	475	1
Int. 1	3.99	271	1
Int. 2	5.31	487	1
Int. 22	10.12	652	1
Int. 25	9.62	684	1
10	6.24	675	1
16	6.21	631	1
22	5.92	661	1
23	5.89	617	1

5

10

15

20

17	8.48	578	1
Int. 39	6.32	559	1
Int. 37	6.47	373	1
Int. 36	5.53	331	1
Int. 3	4.62	445	1
Int. 4	5.63	551	1
Int. 5	4.39	601	1
Int. 23	8.26	729	1
Int. 21	1	531	2
Int. 43	1.2	545	2
Int. 42	1.16	443	2
Int. 44	1.29	563	2
Int. 49	1.12	573	2
Int. 47	1.03	493	2
11	1.27	600	2
12	1.13	634	2
Int. 51	1.2	499	2
14	1.18	606	2
Int. 45	1.13	307	2
19	1.17	592	2
18	1.17	580	2
Int. 20	1.05	575	2
Int. 52	1.27	565	2
Int. 48	0.98	451	2
20	7.41	551	3
8	9.24	566	3
21	8.11	538	3
13	6.43	585	4
Int. 12	6.57	490	5
Int. 13	8.62	474	5
Int. 10	4.95	449	5
Int. 15	6.32	536	5
Int. 17	4.88	586	5

C. Ejemplos farmacológicos

C1 Perfilado de la cinasa

Se efectuó la inhibición *in vitro* de un panel de cinasas aplicando la tecnología de filtros de fibra de vidrio como se describe en Davies, S.P. et al., Biochem J. (2000), 351; p, 95-105.

En la tecnología de filtros de fibra de vidrio, se mide la actividad de las cinasas de interés, utilizando un sustrato apropiado que es incubado con la proteína cinasa que se mencionó antes, en presencia de (^{33}P) ATP radiorrotulado. Luego se mide la fosforilación (^{33}P) del sustrato como unión de radioactividad en un filtro de fibra de vidrio.

Descripción Detallada

Todas las cinasas se prediluyeron en una concentración de trabajo 10x previo al agregado al ensayo. La composición del buffer de dilución para cada cinasa se detalla a continuación.

Composición del buffer	Cinasa(s)
Tris 50 mM pH 7.5, EGTA 0.1 mM, 0.1 mM Na ₃ VO ₄ , 0.1% β -mercaptoetanol, 1 mg/ ml BSA	Blk, Fyn, Lck, Lyn
20 mM MOPS pH 7.0, EDTA 1 mM, 0.1% β -mercaptoetanol, 0.01% Brij-35, 5% glycerol, 1 mg/ ml BSA	Abl, Bmx, EGFR, Fes, Fgr, Fms, Flt1, CDK5/p35, CDK6/ciclinD3, ErbB4, cSRC, Ret, Yes, Hck

Todos los sustratos se disolvieron y se diluyeron para formar soluciones patrón de trabajo en agua desionizada.

Abl humano

5 En un volumen final de reacción de 25 μ l, se incubó Abl (h) (5-10 mU) con MOPS 8 mM pH 7.0, EDTA 0.2 mM, 50 μ M EAIYAAPFAKKK, acetato de Ma g 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como requerido). La reacción es iniciada mediante el agregado de La mezcla de MgATP. Luego de la incubación durante 40 minutos a
10 temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante el agregado de 5 μ l de una solución de ácido fosfórico al 3%. 10 μ l de la reacción es luego salpicado sobre un filtermat P30 y se lavó tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el conteo por escintilado.

15

Blk de ratón

En un volumen final de reacción de 25 μ l, Blk (m) (5-10 mU) es incubado con Tris 50 mM pH 7.5, EGTA 0.1 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, 0.1% β -mercaptoetanol, 0.1 mg/ ml poli(Glu, Tyr) 4:1, acetato de M g 10 mM y [γ -³³P-
20 ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como requerido). La reacción es iniciada mediante el agregado de La mezcla de MgATP. Luego de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante el agregado de 5 μ l de una solución de ácido

fosfórico al 3%. 10 µl de la reacción es luego salpicado sobre un filtermat A y se lavó tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el conteo por escintilado.

Bmx humano

5 En un volumen final de reacción de 25 µl, Bmx (h) (5-10 mU) es incubado con MOPS 8 mM pH 7.0, EDTA 0.2 mM, 0.1 mg/ ml poli(Glu, Tyr) 4:1, acetato de Mg 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como requerido). La reacción es iniciada mediante el agregado de la mezcla de MgATP. Luego de la incubación durante 40
10 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante el agregado de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. 10 µl de la reacción es luego salpicado sobre un filtermat A y se lavó tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el conteo por escintilado.

15

CDK5/p35 humano

 En un volumen final de reacción de 25 µl, CDK5/p35 humano (5-10 mU) es incubado con MOPS 8 mM pH 7.0, EDTA 0.2 mM, 0.1 mg/ ml histona H1, acetato de Mg 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox.
20 500cpm/pmol, concentración como requerido). La reacción es iniciada mediante el agregado de la mezcla de MgATP. Luego de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante el agregado de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. 10 µl de la

reacción es luego salpicado sobre un filtermat P30 y se lavó tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el conteo por escintilado.

5 CDK6/ciclinaD3 humano

En un volumen final de reacción de 25 µl, CDK6/ciclinaD3 humano (5-10 mU) es incubado con MOPS 8 mM pH 7.0, EDTA 0.2 mM, 0.1 mg/ ml histona H1, acetato de Mg 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como requerido). La reacción es iniciada
10 mediante el agregado de la mezcla de MgATP. Luego de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante el agregado de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. 10 µl de la reacción es luego salpicado sobre un filtermat P30 y se lavó tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del
15 secado y el conteo por escintilado.

cSRC humano

En un volumen final de reacción de 25 µl, cSRC (h) (5-10 mU) es incubado con MOPS 8 mM pH 7.0, EDTA 0.2 mM, 250 µM
20 KVEKIGEGTYGVVYK (Cdc2 péptido), acetato de Mg 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como requerido). La reacción es iniciada mediante el agregado de la mezcla de MgATP. Luego de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, se detiene la

reacción mediante el agregado de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. 10 µl de la reacción es luego salpicado sobre un filtermat P30 y se lavó tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el conteo por escintilado.

5

EGFR humano

En un volumen final de reacción de 25 µl, EGFR (h) (5-10 mU) es incubado con MOPS 8 mM pH 7.0, EDTA 0.2 mM, MnCl₂ 10 mM, 0.1 mg/ml poli(Glu, Tyr) 4:1, acetato de Mg 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica
10 aprox. 500 cpm/pmol, concentración como requerido). La reacción es iniciada mediante el agregado de la mezcla de MgATP. Luego de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante el agregado de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. 10 µl de la
15 reacción es luego salpicado sobre un filtermat A y se lavó tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el conteo por escintilado.

ErbB4 humano

En un volumen final de reacción de 25 µl, ErbB4 (h) (5-10 mU) es
20 incubado con MOPS 8 mM pH 7.0, EDTA 0.2 mM, MnCl₂ 10 mM, 0.1 mg/ml poli(Glu, Tyr) 4:1, acetato de Mg 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como requerido). La reacción es iniciada mediante el agregado de la mezcla de MgATP. Luego de la incubación

durante 40 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante el agregado de 5 μ l de una solución de ácido fosfórico al 3%. 10 μ l de la reacción es luego salpicado sobre un filtermat A y se lavó tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el

5 conteo por escintilado.

Fgr humano

En un volumen final de reacción de 25 μ l, Fgr humano (5-10 mU) es incubado con MOPS 8 mM pH 7.0, EDTA 0.2 mM, 0.1 mg/ml poli(Glu, Tyr)

10 4:1, acetato de Mg 10 mM y [γ - ^{33} P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como requerido). La reacción es iniciada mediante el agregado de la mezcla de MgATP. Luego de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante el agregado de 5 μ l de una solución de ácido fosfórico al 3%. 10 μ l de la reacción es luego

15 salpicado sobre un filtermat A y se lavó tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el conteo por escintilado.

Fyn humano

20 En un volumen final de reacción de 25 μ l, Fyn humano (5-10 mU) es incubado con Tris 50 mM pH 7.5, EGTA 0.1 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, 250 μ M KVEKIGEGTYGVVYK (Cdc2 péptido), acetato de Mg 10 mM y [γ - ^{33} P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como requerido). La

reacción es iniciada mediante el agregado de la mezcla de MgATP. Luego de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante el agregado de 5 μ l de una solución de ácido fosfórico al 3%. 10 μ l de la reacción es luego salpicado sobre un filtermat P30 y se lavó
 5 tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el conteo por escintilado.

Lck humano

En un volumen final de reacción de 25 μ l, Lck (h) (5-10 mU) es
 10 incubado con Tris 50 mM pH 7.5, EGTA 0.1 mM, Na_3VO_4 0.1 mM, 250 μ M KVEKIGEGTYGVVYK (Cdc2 péptido), acetato de Mg 10 mM y [γ - ^{33}P -ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como requerido). La reacción es iniciada mediante el agregado de la mezcla de MgATP. Luego de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, se detiene la
 15 reacción mediante el agregado de 5 μ l de una solución de ácido fosfórico al 3%. 10 μ l de la reacción es luego salpicado sobre un filtermat P30 y se lavó tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el conteo por escintilado.

20

Lyn humano

En un volumen final de reacción de 25 μ l, Lyn (h) (5-10 mU) es incubado con Tris 50 mM pH 7.5, EGTA 0.1 mM, Na_3VO_4 0.1 mM, 0.1% β -mercaptoetanol, 0.1 mg/ ml poli(Glu, Tyr) 4:1, acetato de Mg 10 mM y [γ - ^{33}P -

ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como requerido). La reacción es iniciada mediante el agregado de la mezcla de MgATP. Luego de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante el agregado de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. 10 µl de la reacción es luego salpicado sobre un filtermat A y se lavó tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el conteo por escintilado.

Ret humano

En un volumen final de reacción de 25 µl, Ret humano (5-10 mU) es incubado con MOPS 8 mM pH 7.0, EDTA 0.2 mM, 250 µM KKKSPGEYVNIEFG, acetato de Mg 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como requerido). La reacción es iniciada mediante el agregado de la mezcla de MgATP. Luego de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante el agregado de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3%. 10 µl de la reacción es luego salpicado sobre un filtermat P30 y se lavó tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el conteo por escintilado.

Yes humano

En un volumen final de reacción de 25 µl, Yes (h) (5-10 mU) es incubado con MOPS 8 mM pH 7.0, EDTA 0.2 mM, 0.1 mg/ ml poli(Glu, Tyr)

4:1, acetato de Mg 10 mM y [γ - ^{33}P -ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como requerido). La reacción es iniciada mediante el agregado de la mezcla de MgATP. Luego de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante el agregado de 5 μl de una solución de ácido fosfórico al 3%. 10 μl de la reacción es luego salpicado sobre un filtermat A y se lavó tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el conteo por escintilado.

10 Flt1 humano

En un volumen final de reacción de 25 μl , Flt1 humano (5-10 mU) es incubado con MOPS 8 mM pH 7.0, EDTA 0.2 mM, 250 μM KKKSPGEYVNIEFG, acetato de Mg 10 mM y [γ - ^{33}P -ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como requerido). La reacción es iniciada mediante el agregado de la mezcla de MgATP. Luego de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante el agregado de 5 μl de una solución de ácido fosfórico al 3%. 10 μl de la reacción es luego salpicado sobre un filtermat P30 y se lavó tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el conteo por escintilado.

Hck humano

En un volumen final de reacción de 25 μ l, Hck humano (5-10 mU) es incubado con MOPS 8 mM pH 7.0, EDTA 0.2 mM, 250 μ M KVEKIGEGTYGVVYK (Cdc2 péptido), acetato de Mg 10 mM y [γ - ^{33} P-ATP] 5 (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración como requerido). La reacción es iniciada mediante el agregado de la mezcla de MgATP. Luego de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante el agregado de 5 μ l de una solución de ácido fosfórico al 3%. 10 μ l de la reacción es luego salpicado sobre un filtermat P30 y se lavó 10 tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el conteo por escintilado.

Los siguientes comprimidos suministran los núcleos para los compuestos de acuerdo con la invención, obtenidos en una concentración de prueba de 10^{-6} M usando los ensayos de cinasa que se mencionaron 15 anteriormente. Rango 1 = inhibición del 10-30%, rango 2 = inhibición del 30-60%, rango 3 = inhibición del 60-80% y rango 4 = inhibición > 80%.

5

10

15

Compuesto No	Abl	CDK5/p35	CDK6/ciclin D3	cSRC	EGFR	Fgr
Int. 43	3		1	4	4	2
1				3	4	
15	4	1		2	4	
Int. 25	1			2	4	
8	1			4	4	
11				3	4	1
12				4	4	3
13				4	4	4
14				4	4	3
20				4		4
19				4	4	3
2				4	4	1
4				4	4	
Int. 16				4	4	1
5				4	4	1
6	4			4	4	
17	4			4	4	
18	4			4	4	

16+

5

10

Compuesto No	Fyn	Lck	Lyn	Ret	Yes	Flt1
43	4	4	4	4	4	3
1		1	2		2	
15	2	2	3	1	3	1
Int. 25	2	3	3	2	4	1
8	3	4		4	4	
11	3		2	4	4	2
12	4	4	4	4	4	3
13		4	4	4	4	4
14		4	4	4	4	4
20		4	4	4	4	4
19	4	4		4	4	4
2	4	4		4	4	2
4	3	4		4	4	2
Int. 16	4	4	4	4		3
5	3	3	4	3	4	2
6	4	4	4		4	
17	4	4	4		4	
18	4	4	4		4	

15

20

Compuesto No	Bkl	Bmx	ErbB4
43	3	-	1
1	2		
15	2		1
Int. 25	2		2
8			3
11	2	1	1
12	4	2	3
13	4	3	4
14	4	2	4
20	4	3	4

5

19	4	3	3
2	4	2	2
4	4	2	2
Int. 16	4	2	1
5	4	2	1
6		2	3
17		3	4
18		2	4

D. Ejemplos de composición

Las siguientes formulaciones ejemplifican las típicas formulaciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración sistémica a individuos humanos y a animales de acuerdo con la presente invención.

10

"ingrediente activo" (P.A.) como se utiliza en estos ejemplos se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

EJEMPLO D.1
comprimidos recubiertos

Preparación del núcleo del comprimido

Una mezcla del P.A. (100 g), lactosa (570 g) y almidón (200 g) se mezcló bien y luego se humedeció con una solución de dodecilsulfato de sodio (5 g) y polivinil -pirrolidona (10 g) en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla de polvo húmedo, se tamizó, se secó y se tamizó nuevamente.

20

Luego se agregó celulosa microcristalina (100 g) y aceite vegetal hidrogenado (15 g). El conjunto se mezcló bien y se comprimió formando comprimidos, obteniéndose 10000 comprimidos, en donde cada uno incluye 10 m g del ingrediente activo.

5

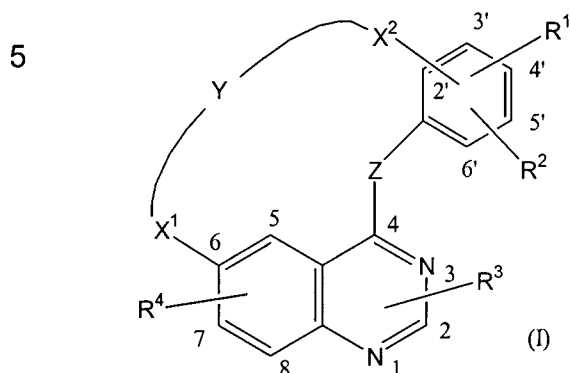
Recubrimiento

A una solución de metilcelulosa (10 g) en etanol desnaturalizado (75 ml) se agregó una solución de etilcelulosa (5 g) en DCM (150 ml). Luego se agregó DCM (75 ml) y 1,2,3-propanotriol (2.5 ml). Se deritió polietilenglicol (10 g) y se disolvió en diclorometano (75 ml). Esta última solución se agregó a la anterior y luego se agregó octadecanoato de magnesio (2.5 g), polivinilpirrolidona (5 g) y una suspensión de color concentrado (30 ml) y el conjunto se homogeneizó. Los núcleos de comprimidos se recubrieron con esta mezcla obtenida en un aparato para recubrimientos.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula



las formas de N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de las mismas, en donde

Z representa NH;

Y representa -alquilo de C₃₋₉, -alquenilo de C₂₋₉, -alquilo-C₁₋₅, -

- 15 alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅, alquilo-C₁₋₆-NH-CO-, -NH-CO-alquilo-C₁₋₆-, -CO-alquilo-C₁₋₇-, -alquilo-C₁₋₇-CO-, alquilo-C₁₋₆-CO-alquilo-C₁₋₆-, -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, -alquilo-C₁₋₂-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-, -alquilo-C₁₋₂-CO-NR²⁰-alquilo-C₁₋₃-CO-, -alquilo-C₁₋₂-NR²¹-CH₂-CO-NH-alquilo-C₁₋₃-, -NR²²-CO-alquilo-C₁₋₃-NH-, -alquilo-C₁₋₃-NH-CO-Het²⁰-,
- 20 alquilo-C₁₋₂-CO-Het²¹-CO-, o -Het²²-CH₂-CO-NH-alquilo-C₁₋₃-;

X¹ representa O, -O-alquilo-C₁₋₂-, -O-N=CH-, NR¹¹ o -NR¹¹-alquilo-C₁₋₂-;

X² representa un enlace directo, alquilo-C₁₋₂-, O, -O-alquilo-C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo-C₁₋₂-, -O-N=CH-, NR¹² o NR¹²-alquilo-C₁₋₂-;

R^1 representa hidrógeno, ciano, halo o hidroxilo, preferentemente halo;

R^2 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, hidroxycarbonilo, alquiloxy-carbonilo de C_{1-4} , Het¹⁶-carbonilo, alquilo de C_{1-4} , alquino de C_{2-6} , (Ar⁵), Het¹ o dihidroxiborano;

- 5 R^3 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, formilo, alcoxi de C_{1-6} , alquilo- C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} sustituido con halo, o R^3 representa alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo o halo;

- R^4 representa Ar⁴-alquiloxy de C_{1-4} , alquiloxy de C_{1-4} o R^4 representa alquiloxy de C_{1-4} sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo, alquiloxy de C_{1-4} , alquiloxy de C_{1-4} -alquiloxy de C_{1-4} , NR³⁷R³⁸-carboniloxy, Het⁵-carboniloxy, NR⁷R⁸, NR⁹R¹⁰-carbonilo, Het³-carbonilo, Het¹³-oxy o Het²-;
- 10

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

- 15 R^8 representa cicloalquilo de C_{3-6} ; Het⁶-carbonilo; Het⁷-aminocarbonilo; Het⁸; Het⁹-oxycarbonilo; Het¹⁰-sulfonilo; alquiloxy-carbonilo de C_{1-4} ; mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo; mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo sustituido con alquilsulfonilo de C_{1-4} ; o alquilcarbonilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxilo y alquiloxy de C_{1-4} ; o R^8 representa alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , NR²⁵R²⁶, aminocarboniloxy, alquilcarboniloxy de C_{1-4} , aminocarbonilo, hidroxilo-alquiloxy de C_{1-4} , alquiloxy de C_{1-4} -alquiloxy de C_{1-4} , y Het¹¹;
- 20

- R^9 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;
- R^{10} representa Het^4 o alquilo de C_{1-4} sustituido con alquilsulfonilo de C_{1-4} ;
- R^{11} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} -carbonilo;
- R^{12} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-6} o alquilo de C_{1-6} sustituido con fenilo;
- R^{13} representa hidrógeno, Het^{14} -alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con fenilo o R^{13} representa Ar^6 -sulfonilo o Het^{24} -alquilcarbonilo de C_{1-4} ;
- R^{14} y R^{15} son cada uno seleccionados en forma independiente de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , Het^{15} -alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} ;
- R^{16} y R^{17} representa cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con hidroxilo, cicloalquilo de C_{3-6} o fenilo; o R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;
- R^{18} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con hidroxilo o fenilo;
- R^{19} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;
- R^{20} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;
- R^{21} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , Het^{23} -alquilcarbonilo de C_{1-4} o R^{21} representa mono-o di(alquilo de C_{1-4})amino-alquilo de C_{1-4} -carbonilo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, pirimidinilo, dimetilamina o alquilo de C_{1-4} ;

R^{22} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo de C_{1-4} ;

R^{23} representa alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo de C_{1-4} o Het^{25} ; R^{23} también puede representar hidrógeno cuando R^{16}

5 y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^{25} y R^{26} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} o alquilo de

10 C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxilo y alquilo de C_{1-4} ;

R^{27} y R^{28} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} o alquilo de

15 C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxilo y alquilo de C_{1-4} ; o para aquellos compuestos de fórmula (I) donde Het^2 representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo pirrolidinilo o tiomorfolinilo sustituido con $NR^{27}R^{28}$ -alquilo de C_{1-4} dicho R^{27} y R^{28} cada uno en forma independiente representa alquilsulfonilo de

20 C_{1-4} , aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxilo y alquilo de C_{1-4} ;

R^{29} y R^{30} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, aminosulfonilo, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4}) aminosulfonilo, o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de
 5 $NR^{31}R^{32}$, alquilsulfonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, hidroxilo, alquilo de C_{1-4} , aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C_{1-4} y alquilsulfonilo de C_{1-4} , o alquilcarbonilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más
 10 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C_{1-4} y alquilsulfonilo de C_{1-4} ;

R^{31} y R^{32} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxilo y alquilo de C_{1-4} ;

R^{33} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R^{34} representa alquilsulfonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxilo y alquilo de C_{1-4} ;

R^{35} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R^{36} representa alquilsulfonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C_{1-4} , alquiloxicarbonilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxilo y alquilo de C_{1-4} ;

- 5 R^{37} y R^{38} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , Het¹² o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxilo y alquilo de C_{1-4} ;

- R^{39} y R^{40} cada uno en forma independiente representa aminosulfonilo, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4}) aminosulfonilo, o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de $NR^{31}R^{32}$, alquilsulfonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, hidroxilo, alquilo de C_{1-4} , aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C_{1-4} y alquilsulfonilo de C_{1-4} , o alquilcarbonilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C_{1-4} y alquilsulfonilo de C_{1-4} ;

- Het¹ representa tiazolilo o 2-bora-1,3-dioxolanilo donde dicho Het¹ está sustituido opcionalmente con uno o donde sea posible dos, tres, cuatro o más sustituyentes seleccionados de amino, alquilo de C_{1-4} , hidroxilo-alquilo de C_{1-4} , fenilo, fenil-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -oxi-alquilo de C_{1-4} mono- o di(alquilo de C_{1-4})amino- o amino-carbonilo;

Het² representa un heterociclo seleccionado de tetrahidropirani-
 lo, tetrahidrofuranilo, furanilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinonilo, tetrahydro-
 1,1-dióxido-2H-tiopirani-
 lo, piperidinonilo, azetidinilo o 2-azetidinonilo donde
 dicho Het² está sustituido opcionalmente con uno o donde sea posible, dos o
 5 más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, NR²⁹R³⁰, aminocarbonilo,
 mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, alquilsulfonilo de C₁₋₄ o alquilo de
 C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados de NR²⁷R²⁸, alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, o alquilo de C₁₋₄
 10 que está opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄, o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄, o
 alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄;
 15 4; o

Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo,
 piperidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo o 1,1-dioxotiomorfolinilo donde dicho
 Het² está sustituido opcionalmente con uno o donde sea posible dos o más
 sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente
 20 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de NR²⁷R²⁸,
 alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, aminocarbonilo y mono- o di(alquilo
 de C₁₋₄)aminocarbonilo, o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido
 con alquilo de C₁₋₄, o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C_{1-4} y alquilsulfonilo de C_{1-4} , o alquilcarbonilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C_{1-4} y alquilsulfonilo de C_{1-4} ;

- 5 Het³ representa un heterociclo seleccionado de tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, furanilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinonilo, tetrahydro-1,1-dióxido-2H-tiopirano, piperidinonilo, azetidinilo o 2-azetidinonilo donde dicho Het³ está sustituido opcionalmente con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes hidroxilo, amino, alquilo de C_{1-4} , C_{3-6} cicloalkil-alquilo de C_{1-4} ,
 10 aminosulfonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminosulfonilo, amino-alquilo de C_{1-4} , Mono- o di(alquilo de C_{1-4})amino-alquilo de C_{1-4} , NR³⁵R³⁶, alquilo de C_{1-4} -sulfonil-alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} o hidroxilo; o

- Het³ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo,
 15 piperidinilo, furanilo o pirrolidinilo donde dicho Het³ está sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de NR³⁵R³⁶, alquilo de C_{1-4} -sulfonil-alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} o hidroxilo;

- Het⁴ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo,
 20 piperidinilo, furanilo, pirazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirrolidinilo donde dicho Het⁴ está sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes

seleccionados de alquilo de C_{1-4} -sulfonil- alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} o hidroxilo;

Het⁵ representa un heterociclo seleccionado de furanilo, piperazinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinonilo, piperidinilo, tetrahydro-1,1-dióxido-2H-tiopiranilo, piperidinonilo, morfolinilo o pirrolidinilo donde dicho Het⁵ está sustituido opcionalmente con hidroxilo, amino, mono- o di(alquilo de C_{1-4})-amino, alquilo de C_{1-4} ,

Het⁶ y Het⁷ representa cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo donde dichos heterociclos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, hidroxilo-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} y alquilo de C_{1-4} ;

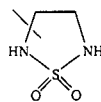
Het⁸ representa un heterociclo seleccionado de tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinonilo, tetrahydro-1,1-dióxido-2H-tiopiranilo, piperidinonilo, azetidinilo o 2-azetidinonilo donde dicho Het⁸ está sustituido opcionalmente con aminosulfonilo, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4}) aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminosulfonilo, o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de amino, mono- o di(alquilo de C_{1-4})amino, NR³³R³⁴, alquilsulfonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, hidroxilo, alquilo de C_{1-4} , aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C_{1-4} y alquilsulfonilo de C_{1-4} .

4, o alquilcarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄; o

Het⁸ representa un heterociclo seleccionado de furanilo, piperidinilo o piperazinilo donde dicho Het⁸ está sustituido con aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminosulfonilo, o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de NR³³R³⁴, alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo, o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄; o alquilcarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄; o

Het⁹ y Het¹⁰ representa cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo donde dichos heterociclos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ y alquilo de C₁₋₄;

Het¹¹ representa 2-imidazolidinonilo o ;



Het¹² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo donde dicho Het¹² está sustituido opcionalmente con

uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo de C₁₋₄;

Het¹³ representa un heterociclo seleccionado de furanilo, piperazinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinonilo, piperidinilo, tetrahidro-1,1-dióxido-2H-tiopirano, piperidinonilo, morfolinilo, piperazinilo o pirrolidinilo;

Het¹⁴ y Het¹⁵ cada uno en forma independiente representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo donde dicho Het¹⁴ y Het¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo de C₁₋₄;

10 Het¹⁶ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo o pirrolidinilo; Het²⁰ representa pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperidinilo o hidroxipirrolidinilo, preferentemente pirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo;

Het²¹ representa pirrolidinilo o hidroxipirrolidinilo;

Het²² representa pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo;

15 Het²³ y Het²⁵ representa cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho Het²³ está sustituido opcionalmente con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₄, alquilo-C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄ o polihidroxialquilo de C₁₋₄;

20 Het²⁴ representa morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo;

Ar⁴, Ar⁵ o Ar⁶ cada uno en forma independiente representa fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro, ciano, alquilsulfonilo de C₁₋₄, alquilsulfonilamino C₁₋₄, aminosulfonilamino, hidroxialquilo de C₁₋₄,

aminosulfonilo, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄, preferentemente Ar⁴ o Ar⁵ cada uno en forma independiente representa fenilo que está sustituido opcionalmente con ciano; adicionalmente caracterizado en que ya sea

Y representa -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-;

- 5 Het¹ representa 2-bora-1,3-dioxolanilo que está opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos, tres, cuatro o más sustituyentes seleccionados de amino, alquilo de C₁₋₄, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄, fenilo, fenil-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-oxi-alquilo de C₁₋₄ mono- o di(alquilo de C₁₋₄)amino- o amino-carbonilo;
- 10 R¹³ representa alquilo carbonilo de C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con fenilo o R¹³ representa Ar⁶-sulfonilo o Het²⁴-alquil carbonilo de C₁₋₄; o R⁴ representa alquilo de C₁₋₄ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, NR³⁷R³⁸-carbonilo, Het⁵-carbonilo, NR⁷R⁸, NR⁹R¹⁰-carbonilo, Het³-carbonilo, Het¹³-oxi o Het²-; en
- 15 donde R⁸ representa Het⁷-aminocarbonilo; Het⁹-oxycarbonilo; Het¹⁰-sulfonilo; alquilo carbonilo de C₁₋₄; mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo; mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo sustituido con alquilsulfonilo de C₁₋₄; o alquil carbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C₁₋₄, hidroxilo y alquilo de C₁₋
- 20 4-; o R⁸ representa alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo alquilsulfonilo de C₁₋₄, NR²⁵R²⁶, aminocarbonilo, alquil carbonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, alquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, y Het¹¹;

Het¹³ representa alquilocarbonilo de C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con fenilo o R¹³ representa Ar⁶-sulfonilo o Het²⁴-alquilcarbonilo de C₁₋₄; en particular morfolinil-alquilo de C₁₋₄; y

Het² representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, 5 piperidinilo, pirrolidinilo o tiomorfolinilo dicho Het² sustituido con uno o donde sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de NR²⁷R²⁸, alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C₁₋₄) aminocarbonilo; o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido 10 con alquilo de C₁₋₄; o alquilocarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄; o alquilcarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄; or Het² representa 1,1-dioxotiomorfolinilo que está 15 opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de NR²⁷R²⁸, alquilsulfonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, aminocarbonilo y mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo; o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄; o alquilocarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más 20 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄; o alquilcarbonilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ y alquilsulfonilo de C₁₋₄.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque:

Z representa NH;

Y representa -alquilo de C₃₋₉, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-

- 5 CO-alquilo-C₁₋₅, alquilo-C₁₋₆-CO-NH-, alquilo-C₁₋₆-NH-CO-, -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, -alquilo-C₁₋₂-NR²¹-CH₂-CO-NH-alquilo de C₁₋₃ o alquilo-C₁₋₃-NH-CO-Het²⁰-;

X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo-C₁₋₂-, NR¹¹, o -NR¹¹-alquilo-C₁₋₂-;

- 10 X² representa un enlace directo, -alquilo-C₁₋₂-, CO-alquilo de C₁₋₂ o NR¹²-alquilo-C₁₋₂-;

R¹ representa hidrógeno, ciano, halo o hidroxil;

R² representa hidrógeno, halo, ciano, alquilil de C₂₋₆, hidroxil, hidroxycarbonil, alquiloilcarbonil de C₁₋₄ o Het¹;

- 15 R³ representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxil, formil, alquiloil de C₁₋₆ o alquiloil de C₁₋₆ sustituido con halo;

R⁴ representa Ar⁴-alquiloil de C₁₋₄, alquiloil de C₁₋₄, o alquiloil de C₁₋₄ sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, alquiloil de C₁₋₄, alquiloil de C₁₋₄-alquiloil de C₁₋₄,

- 20 NR⁷R⁸ o Het²;

R⁷ representa hidrógeno, hidroxialquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄;

R⁸ representa alquiloilcarbonil de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonil de C₁₋₄, alquilcarboniloil de

- C_{1-4} o $NR^{25}R^{26}$; en particular R^8 representa alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} o $NR^{25}R^{26}$;
- R^{11} representa hidrógeno, alquiloxicarbonilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} ;
- R^{12} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;
- 5 R^{13} representa alquiloxicarbonilo de C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con fenilo o R^{13} representa Ar^6 -sulfonilo o Het^{24} -alquilcarbonilo de C_{1-4} ;
- R^{14} y R^{15} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;
- R^{16} y R^{17} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilo de
- 10 C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C_{3-6} o R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;
- R^{21} representa hidrógeno o alquiloxicarbonilo de C_{1-4} ;
- R^{23} representa alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- 15 alquilo de C_{1-4} o Het^{25} ; R^{23} también puede representar hidrógeno cuando R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;
- R^{25} y R^{26} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , alquiloxicarbonilo de C_{1-4} o alquilcarbonilo de C_{1-4} ;
- 20 R^{27} y R^{28} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , alquiloxicarbonilo de C_{1-4} o alquilcarbonilo de C_{1-4} ;
- Het^1 representa 2-bora-1,3-dioxolanilo que está opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible dos, tres, cuatro o más sustituyentes seleccionados

de amino, alquilo de C_{1-4} , hidroxialquilo de C_{1-4} , fenilo, fenilalquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , mono- o di(alquilo de C_{1-4})amino- o aminocarbonilo;

Het² representa 1,1-dioxotiomorfolinilo que está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} -NR²⁷R²⁸; o Het² representa piperidinilo o piperazinilo sustituido con alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} -NR²⁷R²⁸;

Het²⁰ representa pirrolidinilo, 2-pirrolidinonilo, piperidinilo o hidroxipirrolidinilo;

Het²⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo o piperazinilo donde dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con alquilo de C_{1-4} , hidroxialquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4} ; o

Ar⁴, Ar⁵ o Ar⁶ representa cada uno independientemente fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro, ciano, hidroxialquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} ;

adicionalmente caracterizado en que ya sea

Y representa alquilo- C_{1-2} -NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-; o

R⁴ representa alquilo de C_{1-4} sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , NR⁷R⁸ o Het².

3. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2 donde:

Z representa NH;

Y representa -alquilo de C₃₋₉, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₆-CO-NH-, -alquilo-C₁₋₆-NH-CO-, -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, -alquilo-C₁₋₂-NR²¹-CH₂-CO-NH-alquilo de C₁₋₃ o -alquilo-C₁₋₃-NH-CO-Het²⁰-;

- 5 X¹ representa un enlace directo, O, -O-alquilo-C₁₋₂-, NR¹¹, o -NR¹¹-alquilo-C₁₋₂-;

X² representa un enlace directo, -alquilo-C₁₋₂-, CO-alquilo de C₁₋₂ o NR¹²-alquilo-C₁₋₂-;

R¹ representa hidrógeno o halo;

- 10 R² representa hidrógeno, halo, alquilo de C₂₋₆, ciano o Het¹;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa Ar⁴-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄, o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄,

- 15 NR⁷R⁸ o Het²;

R⁷ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; R⁸ representa alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C₁₋₄, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ o NR²⁵R²⁶;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

- 20 R¹² representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R¹³ representa Ar⁶-sulfonilo o alquilo de C₁₋₆ que está sustituido opcionalmente con fenilo;

R¹⁴ y R¹⁵ representan hidrógeno;

R^{16} y R^{17} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C_{3-6} o R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

5 R^{21} representa hidrógeno o alquilocarbonilo de C_{1-4} ;

R^{23} representa alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo de C_{1-4} o Het^{25} ; R^{23} también puede representar hidrógeno cuando R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

10 R^{25} y R^{26} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilcarbonilo C_{1-4} ;

R^{27} y R^{28} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilcarbonilo C_{1-4} ;

Het^1 representa 2-bora-1,3-dioxolanilo;

15 Het^2 representa 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo o piperazinilo donde dicho Het^2 está sustituido opcionalmente con alquilocarbonilo de C_{1-4} o -alquilo de $C_{1-4}-NR^{27}R^{28}$;

Het^{20} representa pirrolidinilo;

Het^{25} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo o piperazinilo

20 donde dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con alquilo de C_{1-4} , hidroxilo-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} o polihidroxilo-alquilo de C_{1-4} ;

Ar^4 representa fenilo;

Ar⁵ representa fenilo; o

Ar⁶ representa fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro; adicionalmente caracterizado en que ya sea

Y representa -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-; o

- 5 R⁴ representa alquiloxi de C₁₋₄ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquiloxi de C₁₋₄-alquiloxi de C₁₋₄, NR⁷R⁸ o Het²; en particular alquiloxi de C₁₋₄ sustituido con alquiloxi de C₁₋₄-alquiloxi de C₁₋₄ o NR⁷R⁸.

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque:

- 10 Z representa NH;

Y representa -alquilo de C₃₋₉,-alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅,-alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅,-alquilo-C₁₋₂-NR²¹-H₂-CO-NH-alquilo-C₁₋₃- o -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-;

X¹ representa O o -O-alquilo-C₁₋₂-;

- 15 X² representa un enlace directo, alquilo-C₁₋₂-, -CO-alquilo de C₁₋₂ o NR¹²-alquilo-C₁₋₂;

R¹ representa hidrógeno o halo; en particular R¹ representa hidrógeno;

R² representa halo, acetileno o Het¹; en particular R² representa halo o Het¹;

R³ representa hidrógeno;

- 20 R⁴ representa Ar⁴-alquiloxi de C₁₋₄, alquiloxi de C₁₋₄ o alquiloxi de C₁₋₄ sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de Het², NR⁷R⁸, hidroxí y alquiloxi de C₁₋₄-alquiloxi de C₁₋₄;
- R⁷ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R^8 representa alquilo de C_{1-4} sustituido con $NR^{25}R^{26}$ o alquilsulfonilo de C_{1-4} ;

R^{12} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R^{13} representa Ar^6 -sulfonilo o alquilo oxycarbonilo de C_{1-6} que está sustituido opcionalmente con fenilo;

- 5 R^{16} y R^{17} representan hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o R^{16} y R^{17} tomados en conjunto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^{23} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R^{25} y R^{26} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o

- 10 alquilcarbonilo C_{1-4} ;

R^{27} y R^{28} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilcarbonilo C_{1-4} ;

Het^1 representa 2-bora-1,3-dioxolanilo;

Het^2 representa piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o 1,1-

- 15 dioxotiomorfolinilo donde dicho Het^2 está sustituido opcionalmente con alquilo oxycarbonilo de C_{1-4} o $NR^{27}R^{28}$ -alquilo de C_{1-4} ;

Ar^4 representa fenilo;

Ar^5 representa fenilo; o

Ar^6 representa fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro.

- 20 5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque:

Z representa NH;

Y representa -alquilo de C₃₋₉, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅- o -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-;

X¹ representa O; X² representa un enlace directo o NR¹²-alquilo-C₁₋₂-;

R¹ representa hidrógeno; R² representa halo o Het¹; R³ representa hidrógeno;

- 5 R⁴ representa Ar⁴-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con alquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄;

R¹² representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R¹³ representa Ar⁶-sulfonilo o alquilo carbonilo de C₁₋₆ que está sustituido opcionalmente con fenilo;

- 10 R¹⁶ y R¹⁷ tomados en conjunto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C₃₋₆;

R²³ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

Het¹ representa 2-bora-1,3-dioxolanilo;

Ar⁴ representa fenilo; Ar⁵ representa fenilo;

- 15 Ar⁶ representa fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque el sustituyente X² está en posición 2', el sustituyente R¹ representa hidrógeno o halo y está en posición 4', el sustituyente R² representa halo y está en posición 5', el
- 20 sustituyente R³ está en posición 2 y el sustituyente R⁴ en posición 7 de la estructura de fórmula (I).

7. Un inhibidor de cinasa de fórmula (I).

8. Un compuesto como el que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como un medicamento.

9. El uso de un compuesto como el que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la preparación de un medicamento para tratar
5 trastornos de proliferación celular, tal como aterosclerosis, restenosis y cáncer.

10. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad efectiva inhibidora de cinasa de un compuesto como el que se describe en
10 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-06-13-436
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PCT

1/7

PCT/EP2005/056609

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/EP2005/056609 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho a solicitar y que se le otorgue una patente en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, FREYNE, Eddy Jean Edgard
VIII-2-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, WILLEMS, Marc
VIII-2-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, TEN HOLTE, Peter
VIII-2-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, PAPANIKOS, Alexandra

VIII-2-1(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, EMBRECHTS, Werner Constant Johan
VIII-2-1(i) v)		un traspaso de STORCK, Pierre Henri a Janssen-Cilag, con fecha 07 de diciembre de 2004 (07.12.2004)
VIII-2-1(i) v)		un traspaso de PONCELET, Virginie Sophie a Janssen-Cilag, con fecha 07 de diciembre de 2004 (07.12.2004)
VIII-2-1(i) v)		un traspaso de Janssen-Cilag a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con fecha 07 de diciembre de 2004 (07.12.2004)
VIII-2-1(i) x)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América

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/EP2005/056609 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior No. 60/634.228 en virtud de lo siguiente:
VIII-3-1(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, FREYNE, Eddy Jean Edgard
VIII-3-1(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, WILLEMS, Marc
VIII-3-1(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, TEN HOLTE, Peter

VIII-3-1(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, PAPANIKOS, Alexandra
VIII-3-1(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, EMBRECHTS, Werner Constant Johan
VIII-3-1(i) v)	Esta declaración se hace con el fin de:	un traspaso de STORCK, Pierre Henri a Janssen-Cilag, con fecha 07 de diciembre de 2004 (07.12.2004)
VIII-3-1(i) v)	Esta declaración se hace con el fin de:	un traspaso de PONCELET, Virginie Sophie a Janssen-Cilag, con fecha 07 de diciembre de 2004 (07.12.2004)
VIII-3-1(i) v)	Esta declaración se hace con el fin de:	un traspaso de Janssen-Cilag a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con fecha 07 de diciembre de 2004 (07.12.2004)
VIII-3-1(i) x)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones

PCT

3/7

PCT/EP2005/056609

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/EP2005/056609 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior No. 04106383.5 en virtud de lo siguiente:
VIII-3-2(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, FREYNE, Eddy Jean Edgard
VIII-3-2(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, WILLEMS, Marc
VIII-3-2(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, TEN HOLTE, Peter
VIII-3-2(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor,

		PAPANIKOS, Alexandra
VIII-3-2(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, EMBRECHTS, Werner Constant Johan
VIII-3-2(i) v)		un traspaso de STORCK, Pierre Henri a Janssen-Cilag, con fecha 03 de diciembre de 2004 (03.12.2004)
VIII-3-2(i) v)		un traspaso de PONCELET, Virginie Sophie a Janssen-Cilag, con fecha 07 de diciembre de 2004 (07.12.2004)
VIII-3-2(i) v)		un traspaso de Janssen-Cilag a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con fecha 07 de diciembre de 2004 (07.12.2004)
VIII-3-2(i) x)	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/EP2005/056609 (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:	04106383.5, EP, 08 de diciembre de 2004 (08.12.2004); 60/634.228, US, 07 de diciembre de 2004 (07.12.2004)

	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)	2840 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)	- 20 ENE 2006

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)	Oud-Turnhout, 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)	- 20 ENE 2006
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)	TEN HOLTE, Peter
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)	- 20 ENE 2006

VIII-4-1 -4-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	PAPANIKOS, Alexandra
VIII-4-1 -4-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del	Berchem Bélgica
VIII-4-1 -4-3	caso, o país) Dirección de correo:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1 -4-4	Ciudadanía:	AU
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 -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)	- 20 ENE 2006

PCT

7/7

PCT/EP2005/056609

Copia en papel (No para presentación)

VIII-4-1 -5-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	EMBRECHTS, Werner Constant Johan
VIII-4-1 -5-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Oud-Turnhout, Bélgica
VIII-4-1 -5-3	Dirección de correo:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium BE
VIII-4-1 -5-4	Ciudadanía:	(firma: ilegible)
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)	- 20 ENE 2006
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)	

VIII-4-1 -6-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	STORCK, Pierre Henri
VIII-4-1 -6-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Rouen, Francia
VIII-4-1 -6-3	Dirección de correo:	Janssen-Cilag Campus de Maigremont BP 615 27106 Val de Reuil Cedex Francia
VIII-4-1 -6-4	Ciudadanía:	FR
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)	

VIII-4-1 -7-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	PONCELET, Virginie Sophie
VIII-4-1 -7-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Le Manoir sur Seine, Francia
VIII-4-1 -7-3	Dirección de correo:	Janssen-Cilag Campus de Maigremont BP 615 27106 Val de Reuil Cedex Francia
VIII-4-1 -7-4	Ciudadanía:	FR
VIII-4-1 -7-5	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 -7-6	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)	14 DIC 2005

VIII-4-1 -5-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	EMBRECHTS, Werner Constant Johan
VIII-4-1 -5-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Oud-Turnhout, 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)	

VIII-4-1 -6-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	STORCK, Pierre Henri
VIII-4-1 -6-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Rouen, Francia
VIII-4-1 -6-3	Dirección de correo:	Janssen-Cilag Campus de Maigremont BP 615 27106 Val de Reuil Cedex Francia
VIII-4-1 -6-4	Ciudadanía:	FR
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)	14 DIC 2005

VIII-4-1 -7-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	PONCELET, Virginie Sophie
VIII-4-1 -7-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Le Manoir sur Seine, Francia
VIII-4-1 -7-3	Dirección de correo:	Janssen-Cilag Campus de Maigremont BP 615 27106 Val de Reuil Cedex Francia
VIII-4-1 -7-4	Ciudadanía:	FR
VIII-4-1 -7-5	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 -7-6	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)	14 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

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/EP2005/056609 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, FREYNE, Eddy Jean Edgard
VIII-2-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, WILLEMS, Marc
VIII-2-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, TEN HOLTE, Peter
VIII-2-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, PAPANIKOS, Alexandra
VIII-2-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, EMBRECHTS, Werner Constant Johan
VIII-2-1(i v)		an assignment from STORCK, Pierre Henri to Janssen-Cilag, dated 07 December 2004 (07.12.2004)
VIII-2-1(i v)		an assignment from PONCELET, Virginie Sophie to Janssen-Cilag, dated 07 December 2004 (07.12.2004)
VIII-2-1(i v)		an assignment from Janssen-Cilag to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., dated 07 December 2004 (07.12.2004)
VIII-2-1(i x)	This declaration is made for the purpose of:	all designations except the designation of the United States of America

EPO - DG 1

31.01.2006

(93)

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/EP2005/056609 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled to claim priority of earlier application No. 60/634,228 by virtue of the following:
VIII-3-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, FREYNE, Eddy Jean Edgard
VIII-3-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, WILLEMS, Marc
VIII-3-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, TEN HOLTE, Peter
VIII-3-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, PAPANIKOS, Alexandra
VIII-3-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, EMBRECHTS, Werner Constant Johan
VIII-3-1(v)		an assignment from STORCK, Pierre Henri to Janssen-Cilag, dated 07 December 2004 (07.12.2004)
VIII-3-1(v)		an assignment from PONCELET, Virginie Sophie to Janssen-Cilag, dated 07 December 2004 (07.12.2004)
VIII-3-1(v)		an assignment from Janssen-Cilag to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., dated 07 December 2004 (07.12.2004)
VIII-3-1(x)	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/EP2005/056609 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled to claim priority of earlier application No. 04106383.5 by virtue of the following:
VIII-3-2(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, FREYNE, Eddy Jean Edgard
VIII-3-2(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, WILLEMS, Marc
VIII-3-2(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, TEN HOLTE, Peter
VIII-3-2(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, PAPANIKOS, Alexandra
VIII-3-2(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, EMBRECHTS, Werner Constant Johan
VIII-3-2(v)		an assignment from STORCK, Pierre Henri to Janssen-Cilag, dated 07 December 2004 (07.12.2004)
VIII-3-2(v)		an assignment from PONCELET, Virginie Sophie to Janssen-Cilag, dated 07 December 2004 (07.12.2004)
VIII-3-2(v)		an assignment from Janssen-Cilag to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., dated 07 December 2004 (07.12.2004)
VIII-3-2(x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations

PCT

4/7

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/EP2005/056609 (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:	04106383.5, EP, 08 December 2004 (08.12.2004) ; 60/634,228, US, 07 December 2004 (07.12.2004)

PCT

5/7

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)	20 JAN 2006

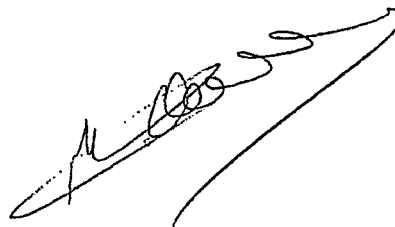
PCT

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)	Oud-Turnhout, 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)	20 JAN 2006
VIII-4-1-3-1	Name (LAST, First)	TEN HOLTE, Peter
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:	NL
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)	20 JAN 2006
VIII-4-1-4-1	Name (LAST, First)	PAPANIKOS, Alexandra
VIII-4-1-4-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Berchem, Belgium
VIII-4-1-4-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1-4-4	Citizenship:	AU
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)	20 JAN 2006

PCT

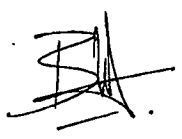
Paper Copy (NOT for submission)

VIII-4-1-5-1	Name (LAST, First)	EMBRECHTS, Werner Constant Johan
VIII-4-1-5-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Oud-Turnhout, 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)	20 JAN 2006
VIII-4-1-6-1	Name (LAST, First)	STORCK, Pierre Henri
VIII-4-1-6-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Rouen, France
VIII-4-1-6-3	Mailing address:	Janssen-Cilag Campus de Maigremont BP 615 27106 Val De Reuil Cedex France
VIII-4-1-6-4	Citizenship:	FR
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)	
VIII-4-1-7-1	Name (LAST, First)	PONCELET, Virginie Sophie
VIII-4-1-7-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Le Manoir sur Seine, France
VIII-4-1-7-3	Mailing address:	Janssen-Cilag Campus de Maigremont BP 615 27106 Val De Reuil Cedex France
VIII-4-1-7-4	Citizenship:	FR
VIII-4-1-7-5	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-4-1-7-6	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)	

PCT

7/7

Paper Copy (NOT for submission)

VIII-4-1-5-1	Name (LAST, First)	EMBRECHTS, Werner Constant Johan
VIII-4-1-5-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Oud-Turnhout, 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)	
VIII-4-1-6-1	Name (LAST, First)	STORCK, Pierre Henri
VIII-4-1-6-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Rouen, France
VIII-4-1-6-3	Mailing address:	Janssen-Cilag Campus de Maigremont BP 615 27106 Val De Reuil Cedex France
VIII-4-1-6-4	Citizenship:	FR
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)	14 DEC 2005
VIII-4-1-7-1	Name (LAST, First)	PONCELET, Virginie Sophie
VIII-4-1-7-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Le Manoir sur Seine, France
VIII-4-1-7-3	Mailing address:	Janssen-Cilag Campus de Maigremont BP 615 27106 Val De Reuil Cedex France
VIII-4-1-7-4	Citizenship:	FR
VIII-4-1-7-5	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-4-1-7-6	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)	14 DEC 2005



No. 07-062939- -00000-0000

Fecha: 2007-06-21 17:05:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 218



ndustria 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] 36
- ◆ 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 []
- ◆ 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 []

Cludia M NencC
Firma Responsable

Fecha _____

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