



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 300 609**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03758072 .7**
86 Fecha de presentación : **27.10.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1560829**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.08.2005**

54 Título: **Compuestos pirimido que tienen actividad antiproliferativa (II).**

30 Prioridad: **04.11.2002 US 423670 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2008

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Luk, Kin-Chun;**
Rossmann, Pamela, Loreen;
Scheiblich, Stefan y
So, Sung-Sau

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

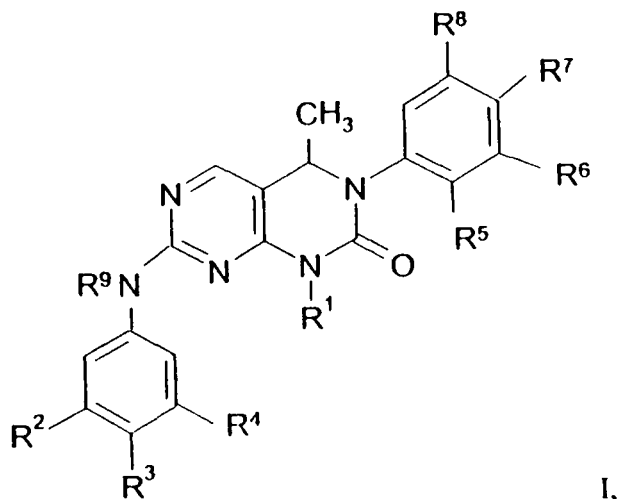
ES 2 300 609 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos pirimido que tienen actividad antiproliferativa (II).

La presente invención se refiere a nuevos compuestos pirimido de a fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde

R^1 se selecciona entre el grupo

H,

alquilo C_{1-10} ,

alquilo C_{1-10} sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo, $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN, y NO_2 , en donde los grupos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo pueden estar, cada uno, sustituidos en forma independiente con hasta tres grupos seleccionados entre $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

fenilo, y

fenilo sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre $CONR^{13}R^{14}$,

R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en

H

$NR^{10}R^{11}$,

OR^{12} ,

SR^{12} ,

alquilo C_{1-10} ,

alquilo C_{1-10} sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo, $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ; y en donde los grupos cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo pueden estar, cada uno, sustituidos independientemente con hasta tres grupos seleccionados entre alquilo C_{1-4} , $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

heteroarilo, heteroarilo sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6} , $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

heterociclo sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6} , $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

ES 2 300 609 T3

cicloalquilo C_{3-10} ,

cicloalquilo C_{3-10} sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6} , $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

alquenilo C_{2-10} ,

alquenilo C_{2-10} sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

alquinilo C_{2-10} , y

alquinilo C_{2-10} sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

siempre que por lo menos uno de R^2 , R^3 o R^4 no sea H;

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre el grupo

H

alquilo C_{1-6} ,

alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo o alcoxi,

$NR^{15}R^{16}$,

OH,

OR^{17} ,

SR^{17} ,

halógeno,

COR^{17} ,

CO_2R^{17} ,

$CONR^{17}R^{18}$,

$SO_2NR^{17}R^{18}$,

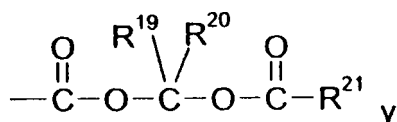
SOR^{17} ,

SO_2R^{17} y

CN;

R^9 se selecciona entre el grupo

H,



COR^{17} ;

R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo

H,

COR^{13} ,

CO_2R^{13} ,

ES 2 300 609 T3

CONR¹³R¹⁴,

SO₂R¹³,

SO₂NR¹³R¹⁴,

alquilo C₁₋₆,

alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxí, alcoxi o NR¹⁵R¹⁶,

cicloalquilo

cicloalquilo sustituido con hidroxí, alcoxi, alquilo C₁₋₆, o NR¹⁵R¹⁶,

heterociclo, y

heterociclo sustituido con hidroxí, alcoxi, alquilo C₁₋₆, o NR¹⁵R¹⁶,

o alternatively, NR¹⁰R¹¹ puede formar un anillo que tiene 3 a 7 átomos, en donde dicho anillo en forma opcional comprende uno o más heteroátomos adicionales, y está opcionalmente sustituido con el grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₆, OR¹², COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³ y SO₂NR¹³R¹⁴;

R¹² se selecciona entre el grupo

H

alquilo C₁₋₆,

COR¹³,

CONR¹³R¹⁴,

alquilo C₂₋₆ sustituido con hidroxí, alcoxi o NR¹⁵R¹⁶,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con hidroxí, alcoxi, alquilo C₁₋₆, o NR¹⁵R¹⁶,

heterociclo, y

heterociclo sustituido con hidroxí, alcoxi, alquilo C₁₋₆, o NR¹⁵R¹⁶,

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo

H,

alquilo C₁₋₆,

alquilo C₂₋₆ sustituido con hidroxí, alcoxi o NR¹⁵R¹⁶,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con hidroxí, alcoxi, alquilo C₁₋₆, o NR¹⁵R¹⁶,

heterociclo, y

heterociclo sustituido con hidroxí, alcoxi, alquilo C₁₋₆, o NR¹⁵R¹⁶,

o, alternatively, NR¹³R¹⁴ puede formar un anillo que tiene 3 a 7 átomos, en donde dicho anillo en forma opcional comprende uno o más heteroátomos adicionales, y está opcionalmente sustituido con el grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₆, OR¹⁷, COR¹⁷, CO₂R¹⁷, CONR¹⁷R¹⁸, SO₂NR¹⁷ y SO₂NR¹⁷R¹⁸;

R¹⁵ se selecciona entre el grupo

H,

alquilo C₁₋₆,

COR¹⁷, y

CO₂R¹⁷; y

R^{16} , R^{17} y R^{18} se seleccionan de manera independiente entre el grupo

H, y

alquilo C_{1-6} ,

o alternativamente, $NR^{15}R^{16}$ y $NR^{17}R^{18}$ pueden formar, cada uno en forma independiente, un anillo que tiene 3 a 7 átomos, en donde dicho anillo en forma opcional comprende uno o más heteroátomos adicionales;

R^{19} y R^{20} se seleccionan en forma independiente entre el grupo

H,

alquilo C_{1-6} , y

R^{21} se selecciona entre

alquilo C_{1-6} , y

alquilo C_{2-6} , sustituido con hidroxilo, alcoxi o $NR^{15}R^{16}$.

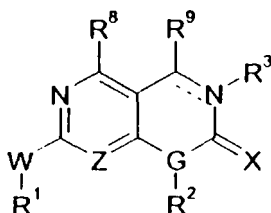
Estos compuestos inhiben la familia Src de tirosina cinasas no receptoras (SFK por sus siglas en inglés). Estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen actividad antiproliferativa, y son útiles en el tratamiento o control de cáncer, en particular, en el tratamiento o control de tumores sólidos. Además, estos compuestos cuentan con perfiles de biodisponibilidad convenientes. Esta invención también se dirige a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y a métodos de tratamiento o control de cáncer, más en particular, el tratamiento o control de tumores de mama, colon, hígado y páncreas.

Las cinasas de proteínas son una clase de proteínas (enzimas) que regulan una variedad de funciones celulares. Esto se logra mediante la fosforilación de aminoácidos específicos en sustratos de proteína, lo que produce la alteración de la conformación del sustrato proteico. El cambio de conformación modula la actividad del sustrato o su capacidad para interactuar con otros compañeros de fijación. La actividad enzimática de la proteína cinasa se refiere a la velocidad a la cual la cinasa agrega grupos fosfato a un sustrato. Puede medirse, por ejemplo, determinando la cantidad de un sustrato convertido en un producto como una función de tiempo. La fosforilación de un sustrato se produce en el sitio activo de una cinasa de proteína.

Las tirosinas cinasas constituyen una subclase de cinasas de proteínas que catalizan la transferencia del fosfato terminal de adenosina trifosfato (ATP) a residuos tirosina en sustratos de proteínas. Estas cinasas cumplen una importante función en la propagación de la transducción de señal de factor de crecimiento que conduce a la proliferación, diferenciación y migración celulares.

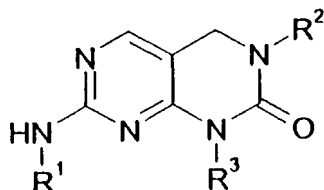
Por ejemplo, se ha comprometido específicamente la familia Src de tirosina cinasas no receptoras en el crecimiento y modulación de células cancerosas. Ver D. H. Boschelli y F. Boschelli, "Small molecule inhibitors of Src family kinases", *Drugs of the Future* 2000, 25(7): 717-736. Se ha detectado la sobreexpresión de Src en tumores de colon, mama, hígado y páncreas, como así también en ciertas leucemias de célula B y linfomas. Id en 719. Se ha demostrado también que la mayor expresión y actividad de Src se correlaciona con un aumento en la gravedad de la neoplasia maligna. Id. En 719. En consecuencia, los inhibidores de Src pueden ser de utilidad como agentes antitumorales.

Se conocen varios inhibidores de molécula pequeña de la actividad catalítica de cinasas de proteínas. En particular, los inhibidores de molécula pequeña típicamente bloquean la fosforilación de sustratos mediante la estrecha interacción con el sitio de fijación de ATP de cinasa de proteína (o "sitio activo"). Ver WO 98/24432 y Hennequin L. F. Y col., *J. Med. Chem.* 2002, 45(6), página 1300. Varios de estos compuestos inhiben múltiples objetivos. Por ejemplo, WO 99/61444 (Warner-Lambert) describe pirimidinas bicíclicas y 3,4-dihidropirimidinas bicíclicas de la fórmula



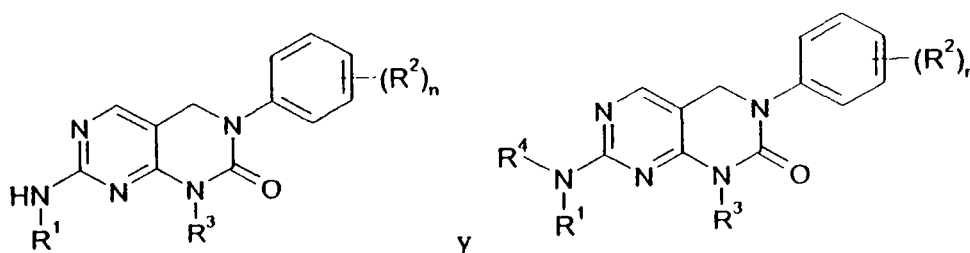
que según se afirma, inhiben las cinasas dependientes de ciclinas Cdk1, Cdk2 y Cdk4, como así también las enzimas tirosina cinasas de receptor del factor de crecimiento PDGFR y FGFR. Además se sostiene que algunos compuestos inhiben Cdk6.

La Patente US 6.150.373 (Hoffman-La Roche Inc.) describe heterociclos de nitrógeno bicíclicos de fórmula



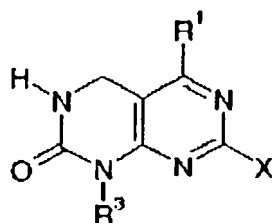
que, según se afirma, inhiben la tirosina cinasa de célula T p56^{lck}.

WO 01/129041 A1 y WO 01/29042 (F- Hoffman- la Roche AG) describen heterociclos de nitrógeno bicíclicos sustituidos con alquilamino, de fórmula

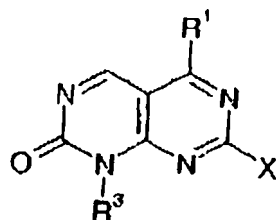


que, según se afirma, inhiben las funciones celulares reguladas por p38, y por lo tanto, son inhibidores de la proliferación celular.

WO 01/64679 A1 (SmithKline Beecham) describe compuestos de 3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-D]-pirimidin-2-ona 1,5-disustituidos de fórmula



y

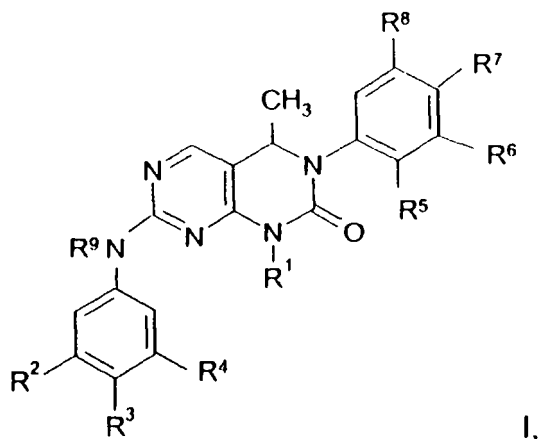


que, según se sostiene, son útiles en el tratamiento de enfermedades reguladas por la cinasa CSBP/P38.

Existe aún la necesidad de buscar compuestos de molécula pequeña de fácil síntesis, eficaces para la inhibición de la actividad catalítica de cinasas de proteínas, en particular, la familia Src de tirosina cinasas no receptoras ("SFK" por sus siglas en inglés), para tratar uno o más tipos de cánceres, en particular, tumores sólidos. Se prefiere que dichos inhibidores de molécula pequeña además posean perfiles de biodisponibilidad convenientes. Por lo tanto, un objetivo de esta invención es proporcionar dichos compuestos y composiciones farmacéuticas que contengan estos compuestos.

ES 2 300 609 T3

La presente invención se refiere a nuevos compuestos pirimido capaces de inhibir la actividad de SFK. Estos compuestos son útiles en el tratamiento o control de cáncer, en particular, el tratamiento o control de tumores sólidos. Particularmente esta invención se refiere a compuestos de fórmula



o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se define a continuación.

La presente invención además se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula I y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a un método para el tratamiento o control de tumores sólidos, en particular, para el tratamiento o control de tumores de mama, pulmón, colon y próstata, más en particular, tumores de mama o colon, por medio de la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, a un paciente humano que necesita dicho tratamiento.

La presente invención además se dirige a nuevos compuestos intermedios útiles en la preparación de compuestos de fórmula I.

Como se usan en la presente, los siguientes términos tendrán las definiciones que siguen.

“Alqueno” significa un hidrocarburo alifático de cadena recta o ramificada que tiene por lo menos un juego de enlace doble carbono-carbono, por ejemplo, vinilo, 2-butenilo y 3-metil-2-butenilo.

“Alquino” significa un hidrocarburo alifático de cadena recta o ramificada que tiene por lo menos un juego de enlace triple carbono-carbono, por ejemplo, etinilo y 2-butinilo.

“Alquilo” significa un hidrocarburo alifático saturado de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 10, preferentemente, 1 a 6, más preferentemente, 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo que tienen 1 a 6 átomos de carbono también se denominan “alquilo inferior”. Los grupos alquilo inferior típicos son, entre otros, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, 2-butilo, pentilo y hexilo. Como se usa en la presente, la designación de muestra alquilo C_{1-4} significa alquilo que tiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono.

“Alcoxi” significa un radical alquilo que está unido al resto de la molécula por medio de oxígeno (RO-), por ejemplo, metoxi, etoxi.

“Ariilo” significa un radical carbocíclico aromático, por ejemplo, un sistema de anillo de 6 a 10 miembros aromático o parcialmente aromático. Los grupos ariilo preferidos son, entre otros y sin limitación, fenilo, naftilo, tolilo y xililo.

“Cicloalquilo” significa un grupo hidrocarburo alifático, cíclico, no aromático, parcial o completamente saturado, que tiene 3 a 8 átomos. Ejemplos de grupos cicloalquilo comprenden, entre otros, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

“Cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de por lo menos un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, que inhibe en forma significativa la proliferación de células tumorales, entre ellas, líneas celulares de tumores humanos.

“Halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente, cloro, flúor o bromo.

“Heteroátomo” significa un átomo seleccionado entre N, O y S, preferentemente, N. Si el heteroátomo es N, puede presentarse como -NH- o -N- alquilo inferior-. Si el heteroátomo es S, puede presentarse como S, SO o SO₂.

“Heteroarilo” significa un sistema de anillo heterocíclico aromático que contiene hasta dos anillos. Los grupos heteroarilo preferidos comprenden, entre otros y sin limitación, tienilo, furilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, quinolinilo, pirimidinilo, imidazol y tetrazolilo.

“Heterociclo” o “heterociclilo” significa un radical cíclico monovalente, no aromático, saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 10 miembros, que tiene desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o una combinación de estos. Ejemplos de heterociclos preferidos son piperidina, piperazina, pirrolidina y morfolina.

“Hidroxi” es un prefijo que indica la presencia de un grupo OH monovalente.

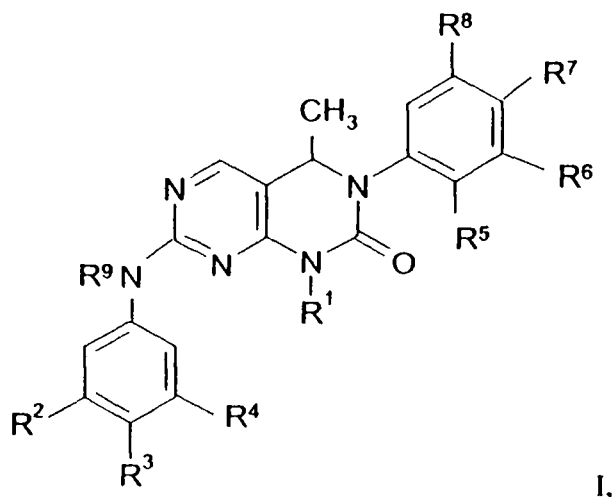
“IC₅₀” se refiere a la concentración de un compuesto particular conforme a la invención, necesaria para inhibir el 50% de una actividad medida específica. IC₅₀ puede medirse, *inter alia*, como se describe en el Ejemplo 12, más adelante.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales de adición de ácido o sales de adición de base convencionales, que retienen la eficacia y propiedades biológicas de los compuestos de fórmula I, y que se forman a partir de bases orgánicas o inorgánicas o ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados y no tóxicos. Las sales de adición de ácido comprenden aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y aquellas derivadas de ácidos orgánicos tales como ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Las sales de adición de base comprenden aquellas derivadas de hidróxidos de amonio, potasio, sodio y amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) en una sal de una técnica bien conocida por los expertos en la química farmacéutica, con el fin de obtener mayor estabilidad física y química, higroscopicidad, fluidez y solubilidad de los compuestos. Ver, por ejemplo, H. Ansel y col. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6th Ed. 1995) en las páginas 196 y 1456-1457.

“Farmacéuticamente aceptable”, tal como portador, excipiente, etc. farmacéuticamente aceptable, significa farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el individuo al cual se administra el compuesto particular.

“Sustituido” como en alquilo sustituido, significa que la sustitución puede tener lugar en una o más posiciones, y a menos que se indique lo contrario, que los sustituyentes en cada sitio de sustitución se seleccionan de manera independiente entre las opciones especificadas.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde

R¹ se selecciona entre el grupo

H,

alquilo C₁₋₁₀,

ES 2 300 609 T3

alquilo C_{1-10} sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo, $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 , en donde los grupos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo pueden estar, cada uno, sustituidos en forma independiente con hasta tres grupos seleccionados entre $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

fenilo, y

fenilo sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre $CONR^{13}R^{14}$, y

R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en

H,

$NR^{10}R^{11}$,

OR^{12} ,

SR^{12} ,

alquilo C_{1-10} ,

alquilo C_{1-10} sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo, $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ; y en donde los grupos cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo pueden estar, cada uno, sustituidos independientemente con hasta tres grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6} , $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

heteroarilo, heteroarilo sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6} , $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

heterociclo sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6} , $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

cicloalquilo C_{3-10} ,

cicloalquilo C_{3-10} sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6} , $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

alquenilo C_{2-10} ,

alquenilo C_{2-10} sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

alquinilo C_{2-10} y

alquinilo C_{2-10} sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

siempre que por lo menos uno de R^2 , R^3 o R^4 no sea H;

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre el grupo

H

alquilo C_{1-6} ,

alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo o alcoxi,

$NR^{15}R^{16}$,

OH,

OR^{17} ,

SR^{17} ,

Halógeno,

COR^{17} ,

CO₂R¹⁷,

CONR¹⁷R¹⁸,

SO₂NR¹⁷R¹⁸,

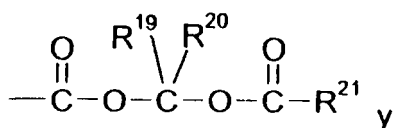
SOR¹⁷,

SO₂R¹⁷ Y

CN;

R⁹ se selecciona entre el grupo

H,



COR¹⁷;

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre el grupo

H,

COR¹³,

CO₂R¹³,

CONR¹³R¹⁴,

SO₂R¹³,

SO₂NR¹³R¹⁴,

alquilo C₁₋₆,

alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alcoxi o NR¹⁵R¹⁶,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con hidroxilo, alcoxi, alquilo C₁₋₆ o NR¹⁵R¹⁶,

heterociclo y

heterociclo sustituido con hidroxilo, alcoxi, alquilo C₁₋₆ o NR¹⁵R¹⁶,

o alternatively, NR¹⁰R¹¹ puede formar un anillo que tiene 3 a 7 átomos, en donde dicho anillo en forma opcional comprende uno o más heteroátomos adicionales, y está opcionalmente sustituido con el grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₆, OR¹², COR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, SOR¹³, SO₂R¹³ y SO₂NR¹³R¹⁴;

R¹² se selecciona entre el grupo

H,

alquilo inferior,

COR¹³,

CONR¹³R¹⁴,

alquilo C₂₋₆ sustituido con hidroxilo, alcoxi o NR¹⁵R¹⁶,

cicloalquilo,

ES 2 300 609 T3

cicloalquilo sustituido con hidroxilo, alcoxi, alquilo C₁₋₆ o NR¹⁵R¹⁶,

heterociclo y

heterociclo sustituido con hidroxilo, alcoxi, alquilo C₁₋₆ o NR¹⁵R¹⁶;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo

H,

alquilo C₁₋₆,

alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alcoxi o NR¹⁵R¹⁶,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con hidroxilo, alcoxi, alquilo C₁₋₆ o NR¹⁵R¹⁶,

heterociclo y

heterociclo sustituido con hidroxilo, alcoxi, alquilo inferior o NR¹⁵R¹⁶,

o, alternativamente, NR¹³R¹⁴ puede formar un anillo que tiene 3 a 7 átomos, en donde dicho anillo en forma opcional comprende uno o más heteroátomos adicionales, y está opcionalmente sustituido con el grupo que consiste en uno o más alquilo C₁₋₆, OR¹⁷, COR¹⁷, CO₂R¹⁷, CONR¹⁷R¹⁸, SO₂R¹⁷ y SO₂NR¹⁷R¹⁸;

R¹⁵ se selecciona entre el grupo

H,

alquilo C₁₋₆,

COR¹⁷ y

CO₂R¹⁷; y

R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan de manera independientemente entre el grupo

H y

alquilo C₁₋₆,

o alternativamente, NR¹⁵R¹⁶ y NR¹⁷R¹⁸ pueden formar, cada uno en forma independiente, un anillo que tiene 3 a 7 átomos, en donde dicho anillo en forma opcional comprende uno o más heteroátomos adicionales;

R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan en forma independiente entre el grupo

H y

alquilo inferior; y

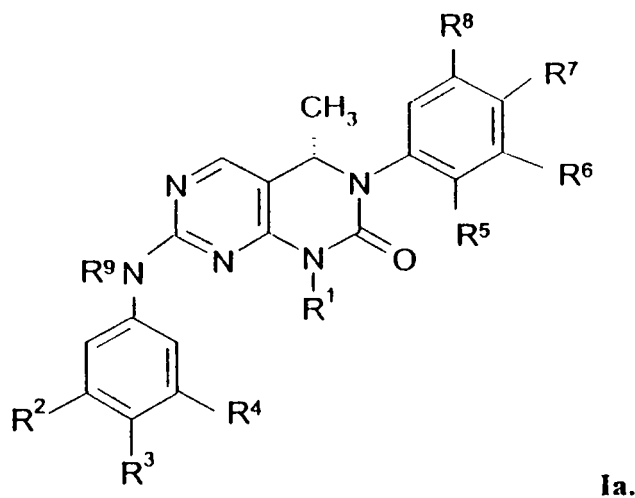
R²¹ se selecciona entre

alquilo C₁₋₆ y

alquilo C₂₋₆ sustituido con hidroxilo, alcoxi o NR¹⁵R¹⁶.

Los compuestos que aquí se describen y que se encuentran abarcados por la fórmula I anterior pueden exhibir tautomerismo o isomerismo estructural. La invención tiene la intención de comprender cualquier forma tautómero o isómera estructural de estos compuestos, o mezclas de dichas formas (por ejemplo, mezclas racémicas) y no se limita a formar tautómera o isómera estructural alguna representada en la fórmula I anterior.

Cuando los compuestos de fórmula I exhiben isomerismo estructural, el isómero óptico preferido se representa por la fórmula la que sigue



En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I en donde R¹ se selecciona entre fenilo y fenilo sustituido con CN o CONR¹³R¹⁴.

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula I, R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ y alquilo C₂₋₆ sustituido con OR¹² o CONR¹³R¹⁴. Se prefieren especialmente aquellos compuestos en donde R¹ es alquilo C₁₋₆.

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula I, R² y R³ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₁₀ y alquilo C₁₋₁₀ sustituido con OR¹² o NR¹⁰R¹¹.

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula I, R² es OR¹².

En aún otra realización preferida de los compuestos de fórmula I, R³ es H.

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula I, R³ y R⁴ son H.

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula I, R⁴ es alquilo C₁₋₁₀ sustituido con NR¹⁰R¹¹.

En otra realización de los compuestos de fórmula I, R⁵, R⁶ y R⁸ son H y R⁷ es O-alquilo inferior, preferentemente O-CH₃.

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula I, R⁵ es halógeno, preferentemente, Br.

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula I, R⁹ es H.

Los siguientes compuestos representan realizaciones preferidas de conformidad con la presente invención:

(±)-3-[7-[3-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (Ejemplo 4);

(±)-3-[7-[3-(2-dietilamino-etil)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (Ejemplo 5b);

(±)-3-[7-[3-(2-dimetilamino-etil)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (Ejemplo 6);

(±)-3-(3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-7-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (Ejemplo 7);

(±)-3-[7-[3-(2-dietilamino-etil)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (Ejemplo 8);

(±)-3-[7-[3-(2-dimetilamino-etil)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (Ejemplo 9);

ES 2 300 609 T3

(±)-3-(3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-7-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il)-benzamida (Ejemplo 10);

3-(2-bromo-fenil)-7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-amino]-1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona (enantiómero 1) (Ejemplo 11f);

3-(2-bromo-fenil)-7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-amino]-1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona (enantiómero 2) (Ejemplo 11g); y

(±)-3-(2-bromo-fenil)-7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona.

Los compuestos de la invención inhiben las tirosinas cinasas Src. Estos compuestos son útiles en el tratamiento o control de cáncer, en particular, en el tratamiento o control de tumores sólidos, de manera específica, tumores de mama, colon, hígado y páncreas. Estos compuestos son altamente permeables a las membranas celulares, y así, poseen convenientes perfiles de biodisponibilidad, tales como mayor biodisponibilidad oral.

En una realización alternativa, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de fórmula I, o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos revestidos, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Además se pueden suministrar por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones de inyección.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprende compuestos de fórmula I y/o las sales de dichos compuestos, se pueden elaborar de forma conocida en el arte, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, encapsulamiento, disolución, granulación, emulsión, atrapado, elaboración de grageas o liofilización. Estas preparaciones farmacéuticas pueden formularse con portadores orgánicos o inorgánicos, terapéuticamente inertes. Pueden emplearse lactosa, almidón de maíz o derivados de éste, talco, ácido estérico o sus sales, como dichos portadores para comprimidos, comprimidos revestidos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los portadores adecuados para cápsulas de gelatina blanda comprenden, entre otros, aceites vegetales, ceras y grasas, según la naturaleza de la sustancia activa, en general no se necesitan portadores en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los portadores apropiados para la elaboración de soluciones y jarabes son agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa. Los portadores adecuados para inyección comprenden agua, alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales, fosfolípidos y surfactantes. Los portadores apropiados para supositorios son aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semilíquidos.

Las preparaciones farmacéuticas además pueden contener agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes endulzantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, sales para alterar la presión osmótica, reguladores de pH, agentes de revestimiento o antioxidantes. Además pueden contener otras sustancias de valor terapéutico, entre ellas, ingredientes activos adicionales diferentes de los de fórmula I.

La presente invención se dirige además al uso de un compuesto de fórmula I para el tratamiento de cáncer, en particular, cáncer de mama, colon, hígado y páncreas, por medio de la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o su sal, a un paciente humano que necesita dicho tratamiento.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de la presente invención, entre ellos, los compuestos de fórmula I, son útiles en el tratamiento o control de trastornos de proliferación celular, en particular, patologías oncológicas. Estos compuestos y formulaciones que contienen dichos compuestos son útiles en especial en el tratamiento o control de tumores sólidos, tales como, por ejemplo, tumores de mama, colon, hígado y páncreas. En consecuencia la presente invención se dirige además a un método de tratamiento de dichos tumores sólidos, por medio de la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o su sal, a un paciente que necesita dicho tratamiento.

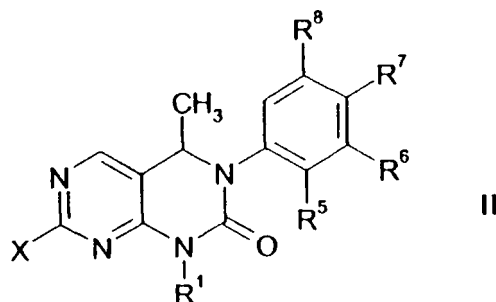
Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de conformidad con esta invención significa una cantidad de compuesto eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad, o prolongar la supervivencia del individuo que se trata. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz se encuentra dentro de la experiencia del arte.

La cantidad o dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto conforme a esta invención puede variar dentro de amplios límites, y puede ser determinada de manera conocida en el arte. Dicha dosificación se ajustará a las necesidades individuales en cada caso particular, entre ellas, el compuesto o compuestos específicos que se administran, la ruta de administración, la afección que se trata, como así también el paciente que se trata. En general, en el caso de la administración oral o parenteral a humanos adultos con un peso de aproximadamente 70 Kg, debería ser apropiada una dosificación diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 10.000 mg, preferentemente, desde alrededor de 200 mg hasta alrededor de 1.000 mg si bien puede excederse el límite superior en caso de ser indicado. La dosificación

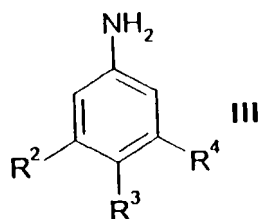
diaria puede suministrarse como una dosis individual o en dosis divididas, o para la administración parenteral, puede proporcionarse como una infusión continua.

En otra realización, la invención se dirige a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, que comprende

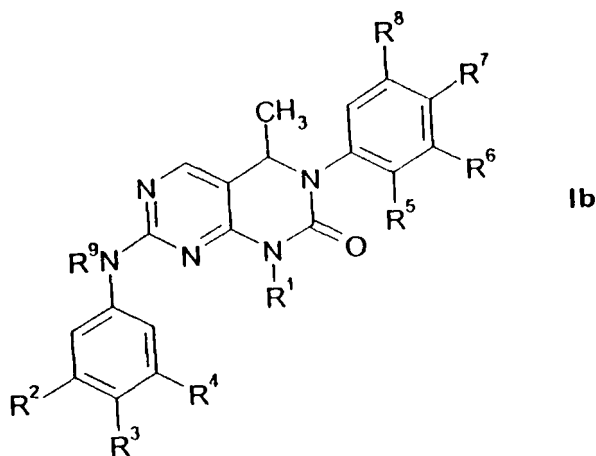
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



en donde X es Cl o SO₂CH₃ y R¹, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se definen como en la reivindicación 1, con un derivado de anilina de la fórmula

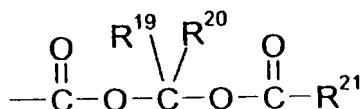


en donde R², R³ y R⁴ se definen como en la reivindicación 1, a fin de obtener un compuesto de la fórmula



en donde R es H, y si se desea,

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula Ib con un anhídrido o haluro ácido, para lograr un compuesto de fórmula I, en donde R⁹ es



o COR¹⁷, y en donde R¹⁷, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ son como se definen en la reivindicación 1,

y/o c) si se desea, convertir el compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

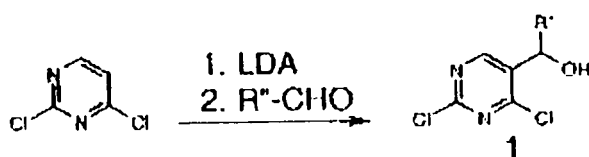
La presente invención además se dirige a los siguientes nuevos intermedios útiles en la síntesis de compuestos de fórmula I:

(±)-ácido acético 2-{3-[8-(3-ciano-fenil)-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,5-d]pirimidin-2-ilamino]-fenil}-etil-éster (Ejemplo 3c); y

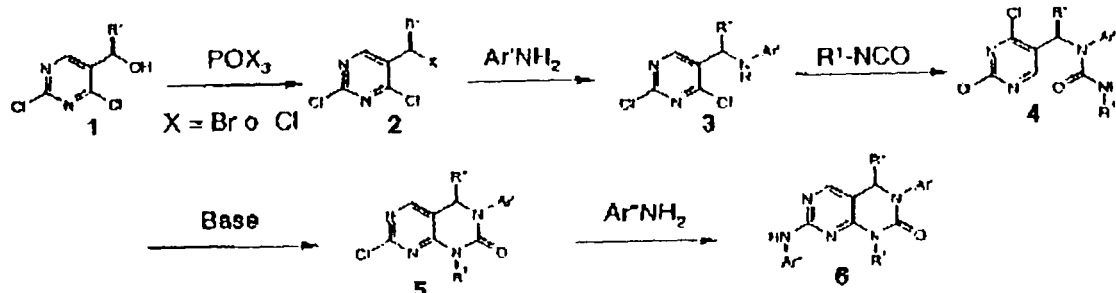
(±)-ácido metanosulfónico (2-{3-[8-(3-ciano-fenil)-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,5-d]pirimidin-2-ilamino]-fenil}-etil)-éster (Ejemplo 5a).

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por cualquier medio convencional. Los procesos adecuados para la síntesis de estos compuestos se proporcionan en los ejemplos. En general, los compuestos de fórmula I se pueden preparar de conformidad con las rutas de síntesis que se describen a continuación.

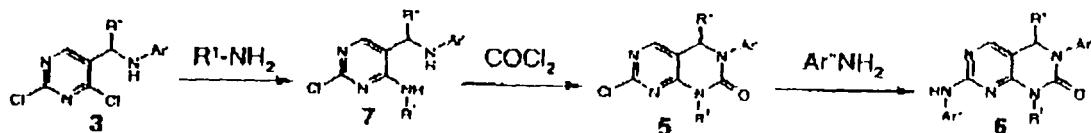
Esquema 1



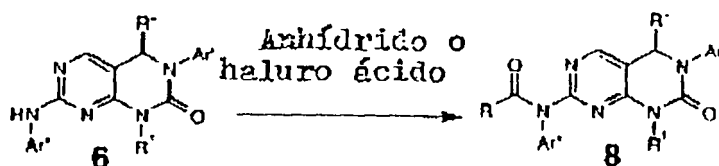
Esquema 2



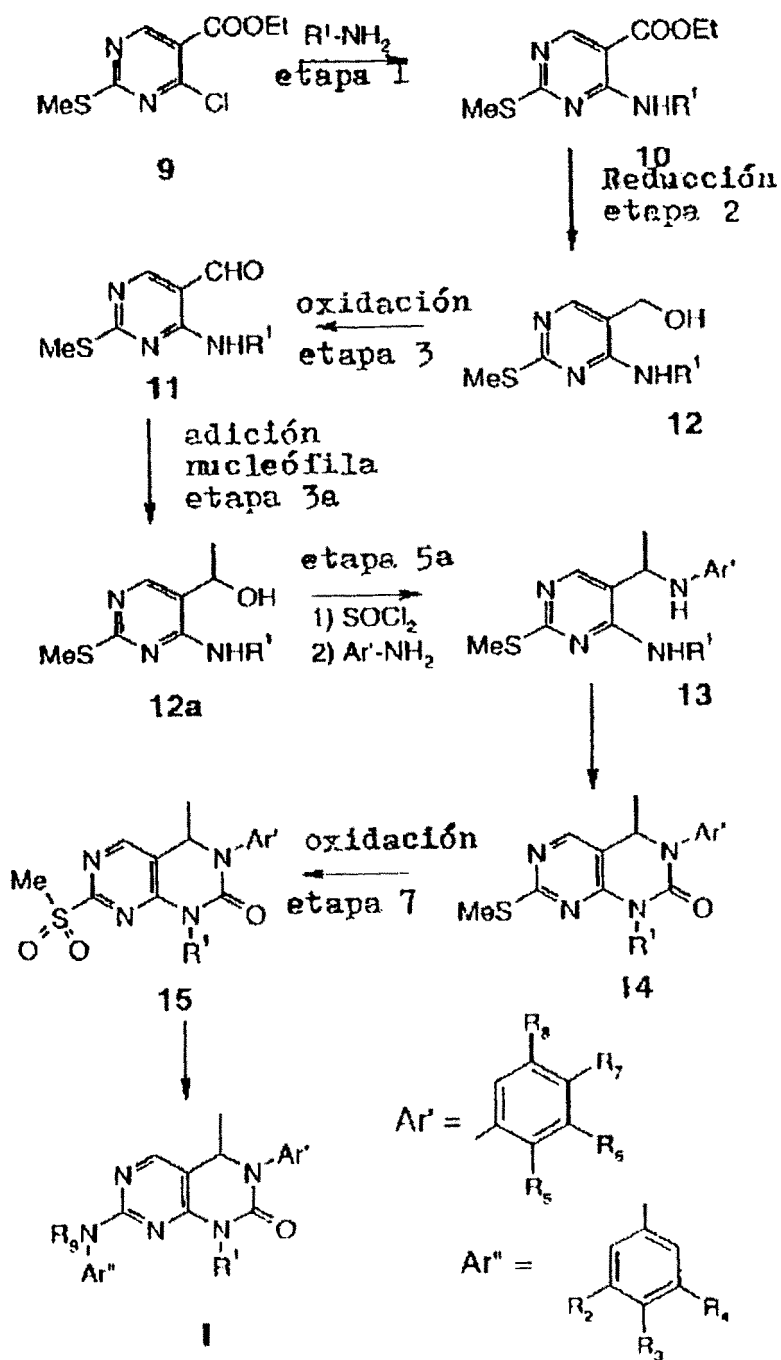
Esquema 3



Esquema 4



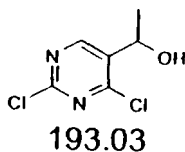
Esquema 5



Ejemplos

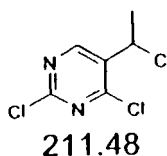
Los siguientes ejemplos ilustran métodos preferidos para la síntesis de los compuestos y formulaciones de la presente invención.

Ejemplo 1

(±)-1-(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-etanol

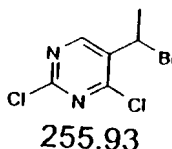
Se sintetizó (±)-1-(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-etanol a partir de 2,4-dicloropirimidina (Aldrich) conforme al procedimiento de la literatura de Ple, N.; Turck, A.; Martín, P.; Barbey, S.; Queguiner, G. Tet. Lett, 1993 (34), 1605-1608.

Ejemplo 1b

(±)-2,4-dicloro-5-(1-cloroetil)-piridina

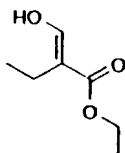
A una solución de (±)-1-(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-etanol (1,27 g, 6,60 mmol; del Ejemplo 1a anterior) en oxocloruro de fósforo (5,0 ml, 53,11 mmol; Aldrich) a 0°C se agregó diisopropiletil-amina (2,60 ml, 14,78 mmol; Aldrich). La reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos, a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego a 115°C durante 3 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con tolueno (10 ml) y la mezcla luego se vertió sobre hielo (15 g). Después de agitar 10 minutos se separaron las capas y el extracto acuoso se lavó nuevamente con tolueno. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía instantánea (Biotage, 40 M, gradiente 10:90 a 15:85 acetato de etilo-hexanos) proporcionó (±)-2,4-dicloro-5-(1-cloroetil)-pirimidina en forma de un aceite (rendimiento: 1,233 g; 88,3%).

Ejemplo 1c

(±)-2,4-dicloro-5-(1-bromoetil)-pirimidina

Una solución de (±)-1-(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-etanol (0,50 g, 2,60 mmol; del Ejemplo 1a anterior) y diisopropiletilamina (1,10 ml; 6,25 mmol M; Aldrich) en dibromometano (0,35 ml) se enfrió hasta 15°C. Se agregó oxibromuro de fósforo (0,73 g; 2,83 mmol) en una porción. Se eliminó el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, a fin de proporcionar (±)-2,4-dicloro-5-(1-bromoetil)-pirimidina (0,61 g; 91,4%). La purificación por cromatografía de columna (Biotage, 40 M, 10:90 acetato de etilo-hexanos) dio (±)-2,4-dicloro-5-(1-bromoetil)-pirimidina pura en forma de un aceite, el cual se solidificó al ser almacenado en el refrigerador.

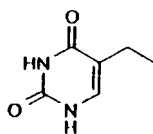
Alternativamente (±)-2,4-dicloro-5-(1-bromoetil)-pirimidina se preparó de la siguiente manera.

Etil 2-formilbutirato

ES 2 300 609 T3

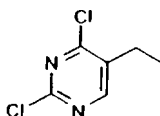
Una solución de diisopropilamina (120,6 ml, 0,86 mol; Aldrich) en tetrahidrofurano (370 ml) se enfrió hasta -30°C. Se agregó n-butil litio (2,5 M en hexanos, 344,2 ml, 0,86 mol; Aldrich) por goteo, a una velocidad de manera tal que la temperatura de la mezcla de reacción se mantuviera entre -30 y 0°C. Luego se enfrió la mezcla de la reacción hasta -75°C en un baño de hielo seco-acetona. Se agregó por goteo una solución de etil butirato (100 g, 0,86 mol; Aldrich) en tetrahidrofurano (170 ml) en un lapso de 28 minutos y manteniendo la temperatura de la reacción entre -75 y -70°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos más. Luego se agregó formiato de etilo (125 ml, 1,55 mmol; Aldrich) a esta mezcla en un lapso de 25 minutos y manteniendo la temperatura entre -75 y -70°C. Se dejó que la mezcla resultante se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. Se agregó ácido acético (98,55 ml, 1,72 mol) con enfriamiento externo en un baño de agua fría a fin de mantener la temperatura de la reacción inferior a 30°C, y luego se agregó agua (430 ml) y diclorometano (200 ml). Después de separar las capas, la orgánica se lavó con agua (300 ml) y la capa de agua combinada se extrajo con diclorometano (200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso (200 ml) y la solución acuosa básica se extrajo con diclorometano (100 ml). Luego se combinaron todas las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio durante la noche, se filtraron y se destilaron a fin de eliminar solvente; se lograron así aproximadamente 180 ml (parte del producto se destiló otra vez con tetrahidrofurano). El residuo se destiló a 65-81°C (23 mm Hg) y la fracción que se destiló otra vez a 70-81°C (23 mm Hg) proporcionó etil 2-formilbutirato (rendimiento 68,35 g, 55,1%).

5-etil uracilo



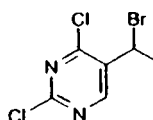
Se agregó una urea (19,39 g, 0,32 mol; J. T. Baker) en un lapso de 20 minutos a ácido sulfúrico humeando (26-29,5% libre SO₃, 135 ml, 2,65 mol; Aldrich) con enfriamiento en un baño de hielo-agua, manteniendo la temperatura de la reacción entre 8 y 15°C. Después de agitar durante 30 minutos más, se agregó etil 2-formilbutirato (46,55 g, 0,32 mol; del Ejemplo 1c, anterior) en un lapso de 18 minutos, manteniendo la reacción a la misma temperatura. Después de agitar durante otros 30 minutos, se agregó una segunda porción de urea (15,07 g, 0,25 mol) durante 10 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 65 horas, y a 90-100°C durante 2 horas (se observó emanación de gas y la reacción fue exotérmica; la temperatura de la reacción se elevó hasta 110°C). La mezcla se enfrió hasta 30°C con un baño de hielo-agua y se agregó hielo (270 g) lentamente, manteniendo la reacción por debajo de 35°C. Luego la mezcla se enfrió hasta 5°C y se agitó durante 20 minutos. El sólido formado se recogió por filtración, se lavó con agua fría, hexanos y dietil éter y se secó por succión, a fin de obtener 5-etil uracilo (rendimiento: 38,85 g, 85,9%).

2,4-dicloro-5-etilpirimidina



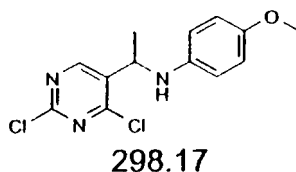
Se agregó N,N-diisopropiletilamina (195 ml, 0,86 mol; Aldrich) lentamente a una mezcla de 5-etil uracilo (52,3 g, 0,37 mol; del Ejemplo 1c anterior) y oxocloruro de fósforo (150 ml, 1,61 mol; Aldrich) con enfriamiento externo en un baño de agua fría. La mezcla se calentó a reflujo durante 3,8 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Luego la mezcla se vertió en hielo (300 g) y se agregó acetato de etilo (100 ml). La mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos con enfriamiento en un baño de hielo-agua. Se filtró la mezcla resultante a través de Celite® y el filtrado se extrajo con acetato de etilo-hexanos (1:1, 3 x 300 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (250 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Este residuo se disolvió en acetato de etilo-hexano (1:1) y se filtró a través de gel de sílice grado TLC y eluyendo con el mismo solvente. El filtrado se concentró hasta sequedad, a fin de proporcionar 2,4-dicloro-5-etil-pirimidina (rendimiento 56,3 g, 85,2%).

(±)-2,4-dicloro-5-(1-bromoetil)-pirimidina



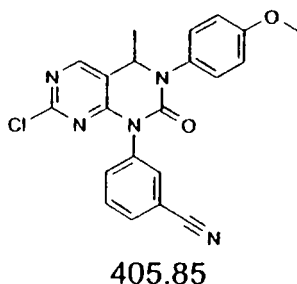
Se agregaron N-bromosuccinimida (64,2 g, 0,35 mol; Aldrich) y 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (AIBN, 1,78 g; Aldrich) a una solución de 2,4-dicloro-5-etilpirimidina (56,3 g, 0,32 mol; del Ejemplo 1c, anterior) en tetracloruro de carbono (400 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se filtró a través de gel de sílice grado TLC y se eluyó con acetato de etilo-hexanos (1:8). Se concentró el filtrado hasta sequedad, lo que dio (±)-2,4-dicloro-5-(1-bromoetil)-pirimidina (rendimiento: 81,3 g, 100%).

Ejemplo 1d

(±)-[1-(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-etil]-(4-metoxi-fenil)-amina

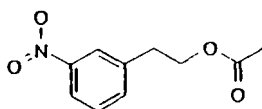
(±)-2,4-dicloro-5-(1-bromoetil)-pirimidina (1,97 g; 7,70 mmol; del Ejemplo 1c anterior) se disolvió en acetonitrilo (21 ml). Se agregaron p-anisidina (0,95 g; 7,70 mmol; Aldrich), carbonato de potasio (1,17 g; 8,48 mmol) y yoduro de potasio (0,32 g; 1,93 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía instantánea (Biotage 40 M, gradiente 20:80 a 25:75 acetato de etilo-hexanos) proporcionó (±)-[1-(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-etil]-(4-metoxi-fenil)-amina (rendimiento: 1,82 g; 76,3%).

Ejemplo 2

(±)-3-[7-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo

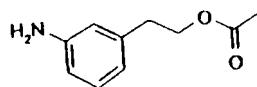
A una solución de (±)-[1-(2,4-dicloro-pirimidin-5-il)-etil]-(4-metoxi-fenil)-amina (0,10 g; 0,34 mmol; del Ejemplo 1d anterior) en tolueno (1 ml) se agregó 3-cianofenil isocianato (66,6 mg; 0,46 mmol; Aldrich). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 110°C durante dos horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se concentró en condiciones de presión reducida. El residuo se trituró con hexanos y se secó en breve. El residuo sólido (urea intermediaria) se recogió en tetrahidrofurano recientemente destilado (1,5 ml), se enfrió en un baño de hielo-salmuera y se trató con ter-butoxido de potasio (1,0 M en tetrahidrofurano; 370 µl; 0,37 mmol)(Aldrich). Después de 15 minutos al frío, la reacción se completó según análisis TLC y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (0,5 g) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (Biotage, 12 M, 40:60 acetato de etilo-hexanos), lo que dio (±)-3-[7-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo como un sólido (rendimiento 0,13 g; 85,6%).

Ejemplo 3a

Ácido acético 2-(3-nitro-fenil)-etil éster

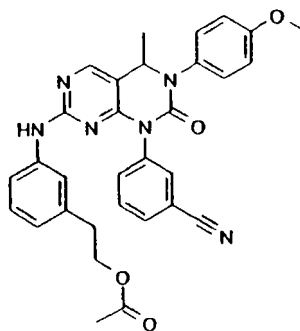
Se disolvió 3-nitrofenil alcohol (55 g, 0,33 mol; Aldrich) en piridina (1,2 l; Aldrich). Se agregó anhídrido acético (215 ml, 2,14 mol; Aldrich) lentamente, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente (TLC: acetato de etilo al 30% en hexanos mostró la conversión completa). Se vertió hielo y agua (200 ml) en la mezcla de reacción, y la mezcla se diluyó con acetato de etilo, luego se lavó en forma sucesiva con ácido clorhídrico 1 N acuoso (pH = ~1), agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en condiciones de presión reducida, lo que dio ácido acético 2-(3-nitro-fenil)-etil-éster, como un aceite amarillo (rendimiento: 58,86 g, 0,28 mol, 85%).

Ejemplo 3b

Ácido acético 2-(3-amino-fenil)-etil éster

A una solución de ácido acético 2-(3-nitro-fenil)-etil éster (15 g, 71,7 mmol; del Ejemplo 3a anterior) en acetato de etilo (150 ml) se agregó paladio sobre carbón al 10% (1,5 g)(Aldrich). Esta mezcla se hidrógeno a temperatura ambiente en el aparato Parr a 3,4 bar (50 psi) durante una hora. La mezcla de la reacción se filtró sobre un lecho de Celite® y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado en condiciones de presión reducida, lo que dio ácido acético 2-(3-amino-fenil)-etil éster (rendimiento: 12,81 g, 71,48 mmol, 99%).

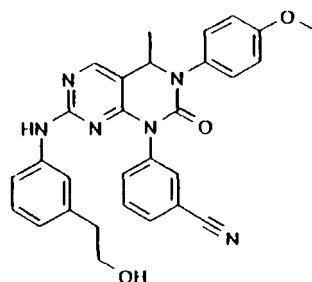
Ejemplo 3c

(±)-Ácido acético 2-{3-[8-(3-ciano-fenil)-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilamino]-fenil}-etil éster

548.61

Una mezcla de (±)-3-[7-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (1,00 g; 2,42 mmol)(del Ejemplo 2 anterior) y ácido acético 2-(3-amino-fenil)-etil éster (2,03 g; 1,13 mmol; del Ejemplo 3b anterior) se calentó en un baño de aceite a 110°C durante 1,5 horas. Después de enfriar, la mezcla se trituroó con hexanos con un pequeño volumen de acetato de etilo. El sobrenadante se desechó por decantación y el residuo se purificó, en dos pasadas, por cromatografía instantánea (Biotage 40 M; gradiente 50:50 a 70:30 acetato de etilo-hexanos). El material purificado se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexanos, lo que dio (±)-ácido acético 2-{3-[8-(3-ciano-fenil)-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilamino]-fenil}-etil éster en forma de un sólido de color blanco (1,03 g; 77,5%). Punto de fusión: 170-172°C.

Ejemplo 4

(±)-3-[7-[3-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo

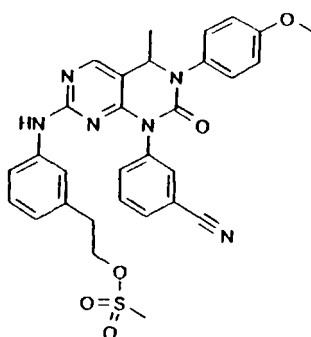
506.57

ES 2 300 609 T3

Se disolvió ácido acético ($\pm$)-2-{3-[8-(3-ciano-fenil)-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirimido [4,5-d]pirimidin-2-ilamino]fenil}-etil éster (1,0 g; 1,81 mmol; del Ejemplo 3c anterior) en una mezcla de metanol (17 ml) y agua (7 ml) y se trató con carbonato de potasio (1,00 g; 7,26 mmol) a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de la reacción se fraccionó entre acetato de etilo y mezcla de agua-salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía instantánea (Biotage 40 M; acetato de etilo), a fin de proporcionar ($\pm$)-3-[7-[3-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (rendimiento: 0,67 g; 72,9%). Una pequeña cantidad de material adicional se vertió sobre el sifón de solvente durante la concentración. Este material se recuperó y se cristalizó a partir de acetato de etilo (rendimiento: 0,09 g; 9,9%). Punto de fusión: 195-200°C. HR-MS (ES⁺) m/z calculado para C₂₉H₂₆N₆O₃ ([M+H]⁺): 507.2139; hallado: 507.2145. HR-MS (ES⁺) m/z calculado para C₂₉H₂₆N₆O₃ ([M+Na]⁺): 529.9158; hallado: 529.1963.

Ejemplo 5a

($\pm$)-Ácido metanosulfónico (2-{3-[8-(3-ciano-fenil)-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilamino]fenil}-etil)-éster

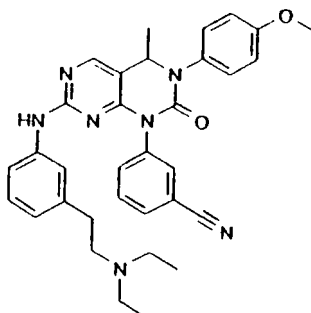


584.66

Se suspendió ($\pm$)-3-[7-[3-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido [4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (0,67 mg; 1,27 mmol; del Ejemplo 4 anterior) en diclorometano (13 ml). La mezcla se trató con trietilamina (0,23 ml; 1,65 mmol) y cloruro de metano-sulfonilo (0,13 ml; 1,68 mmol)(Aldrich). El sólido se convirtió en solución a medida que se agregó el cloruro de metanosulfonilo. Después de 45 minutos, la reacción se completó según mostró la cromatografía de capa delgada. La reacción se diluyó con más diclorometano y se lavó con agua y luego con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se secó en condiciones de alto vacío, lo que dio ($\pm$)-ácido metanosulfónico (2-{3-[8-(3-ciano-fenil)-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilamino]fenil}-etil)-éster crudo, como una espuma. Este material se usó en la siguiente etapa sin otra purificación (rendimiento: 0,76 g, 95,4%).

Ejemplo 5b

($\pm$)-3-[7-[3-(2-dietilamino-etil)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo



561.69

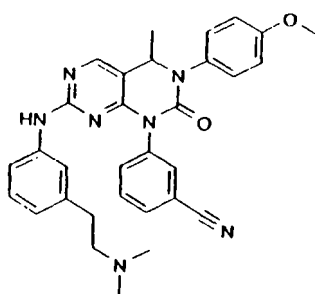
ES 2 300 609 T3

Una mezcla de (±)-ácido metanosulfónico (2-{3-[8-(3-ciano-fenil)-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilamino]-fenil}-etil)-éster (1,18 g; 2,02 mmol; del Ejemplo 5a anterior) y dietilamina (1,5 ml; 14,5 mmol; Aldrich) en un frasco a presión se calentó a 100°C durante 100 minutos. Después de enfriar, la mezcla se concentró y el residuo se fraccionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. La purificación por cromatografía instantánea (Biotage 40S; 100:0 a 50:50 acetato de etilo-metanol) y la cristalización a partir de acetato de etilo y hexanos proporcionaron (±)-3-[7-[3-(2-dietilamino-etil)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (rendimiento: 0,66 g; 57,9%).

Punto de fusión: 128-145°C. HR-MS (ES⁺) m/z calculado para C₃₃H₃₅N₇O₂ ([M+H]⁺): 562.2925; hallado: 562.2925.

Ejemplo 6

(±)-3-[7-[3-(2-dimetilamino-etil)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo



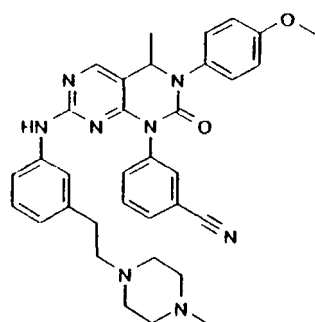
533.64

Una mezcla de (±)-ácido metanosulfónico (2-{3-[8-(3-ciano-fenil)-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilamino]-fenil}-etil)-éster (0,19 g; 0,32 mmol; del Ejemplo 5a anterior) y dimetilamina (2,0 M en tetrahidrofurano; 2,00 ml; 4,00 mmol)(Aldrich) en un frasco de bomba se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. En ese momento el material crudo se combinó con material de un experimento anterior y se purificó por cromatografía instantánea (Biotage 12S; 100:0 a 50:50 acetato de etilo-metanol). Este material luego se cristalizó a partir de acetato de etilo y éter, para lograr (±)-3-[7-[3-(2-dimetilamino-etil)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo como un sólido (rendimiento: 0,12 g; 26,8%).

Punto de fusión: 120-135°C. HR-MS (ES⁺) m/z calculado para C₃₁H₃₁N₇O₂ ([M+H]⁺): 534.2612, hallado: 534.2619.

Ejemplo 7

(±)-3-[3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-7-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo



588.72

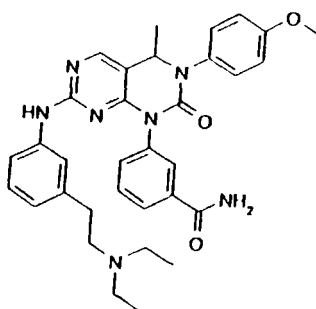
ES 2 300 609 T3

Una mezcla de (±)-ácido metanosulfónico (2-{3-[8-(3-ciano-fenil)-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilamino]-fenil}-etil)-éster (0,10 g; 016 mmol; del Ejemplo 5a anterior) y 1-metilpiperazina (0,25 ml; 2,23 mmol) (Aldrich) se calentó a 110°C durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía instantánea (Biotage 12S; gradiente 100:0 a 40:60 acetato de etilo-metanol) y luego se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexanos, lo que dio (±)-3-(3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-7-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il)-benzonitrilo (rendimiento; 60,6 mg; 64,1%).

Punto de fusión: 134-155°C. HR-MS (ES⁺) m/z calculado para C₃₄H₃₆N₈O₂ ([M+H]⁺): 589.3034, hallado: 589.3041.

Ejemplo 8

(±)-3-[7-[3-(2-dietilamino-etil)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzamida



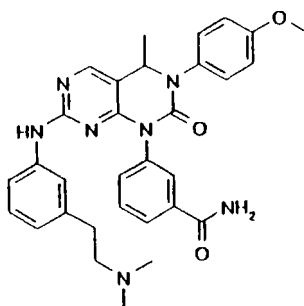
579.71

(±)-3-[7-[3-(2-dietilamino-etil)-fenilamino]-3-(4-etoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (0,35 g; 0,60 mmol; del Ejemplo 5b anterior) se disolvió en dimetil sulfóxido (3,5 ml) y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo-agua. Se agregó hidróxido de sodio acuoso (1 M; 1,15 ml; 1,15 mmol), lo cual produjo la precipitación del benzonitrilo. Luego se agregó peróxido de hidrógeno acuoso (30%; 195 µl, 1,91 mmol) y el benzonitrilo lentamente retornó a solución. Después de 3 horas se agregó agua a la mezcla de la reacción, y el producto se separó inicialmente como una goma, que luego se solidificó. Se recogió el sólido, se lavó con agua y se secó. La recrystalización a partir de diclorometano: éter logró (±)-3-[7-[3-(2-dietilamino-etil)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzamida (rendimiento: 0,30 g; 84,8%).

Punto de fusión: 170-175°C. HR-MS (ES⁺) m/z calculado para C₃₃H₃₇N₇O₃ ([M+H]⁺): 580.3031, hallado: 580.3032. IC₅₀ 0,0045 µM.

Ejemplo 9

(±)-3-[7-[3-(2-dimetilamino-etil)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzamida



551.65

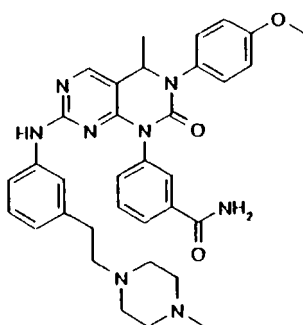
ES 2 300 609 T3

(±)-3-[7-[3-(2-dimetilamino-etil)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (92,7 mg; 0,17 mmol; del Ejemplo 6 anterior) se disolvió en dimetil sulfóxido (1,0 ml) y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo-agua. Se agregó hidróxido de sodio acuoso (1 M; 300 μ l; 0,30 mol), lo cual produjo la precipitación del benzonitrilo. Luego se agregó peróxido de hidrógeno acuoso (30%; 53 μ l; 0,52 mmol) y el benzonitrilo retornó a solución, entonces el producto se precipitó de la solución. Después de 4 horas la reacción se diluyó con agua y se recogió el sólido, se lavó con agua y se secó. La recrystalización a partir de diclorometano-éter logró (±)-3-[7-[3-(2-dimetilamino-etil)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzamida (rendimiento: 72,9 mg; 76,1%).

Punto de fusión: 215-230°C. HR-MS (ES⁺) m/z calculado para C₃₁H₃₃N₇O₃ ([M+H]⁺): 552.2718, hallado: 552.2722.

Ejemplo 10

(±)3-(3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-7-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il)-benzamida

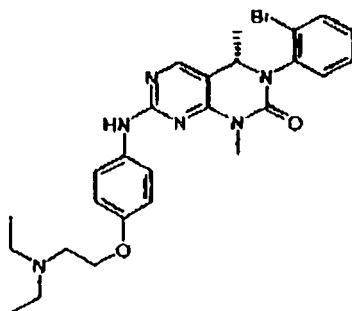


606.73

(±)-3-(3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-7-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il)-benzonitrilo (0,25 g; 0,41 mmol; del Ejemplo 7 anterior) se disolvió en dimetil sulfóxido (2,5 ml) y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo-agua. Se agregó hidróxido de sodio acuoso (1 M; 750 μ l; 0,75 mmol), lo cual produjo la precipitación del benzonitrilo. Luego se agregó peróxido de hidrógeno acuoso (30%; 130 μ l; 1,27 mmol) y se separó el baño de enfriamiento. El sólido retornó a solución y se precipitó un nuevo sólido. Después de 3 horas la mezcla de reacción se diluyó con agua, se recogió el sólido, se lavó con agua y se secó al aire en condiciones del vacío del lugar. La purificación por cromatografía instantánea (Biotage 12S; gradiente 90:10 a 60:40 cloroformo-metanol) y luego la cristalización a partir de metanol:acetato de etilo dio (±)-3-(3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-7-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il)-benzamida, como un sólido de color blanco (rendimiento: 35,7 mg; 14,3%). Se recogió un segundo cultivo mediante el agregado de éter al licor madre (rendimiento: 87,8 mg; 35,1%). Punto de fusión: 243-251°C. HR-MS (ES⁺) m/z calculado para C₃₄H₃₈N₈O₃ ([M+H]⁺): 607.314, Hallado: 608.3144.

Ejemplo 11

3-(2-bromo-fenil)-7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona



Quiral

[o enantiómero]

ES 2 300 609 T3

Ejemplo 11a

1-(4-metilamino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-etanol

5 1,5 g de 4-metilamino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído (preparado conforme a WO 00/24744) se disolvió en 30 ml de THF. Se agregaron 14 ml de una solución 1,4 M de bromuro de metil magnesio en éter, por goteo, por debajo de 5°C. Después de agitar durante 1 hora a 0°C, se agregaron otros 14 ml de solución de Grignard dentro de los 30 minutos. Se continuó la agitación durante 30 minutos a 0°C y finalmente a TA durante 25 horas. La mezcla se enfrió con solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Rendimiento: 1,57 g de producto del enunciado crudo.

Ejemplo 11b

[5-(1-cloro-etil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-metil-amina

15 Se disolvió 0,25 g del producto del Ejemplo 11a anterior en 10 ml de cloroformo y se agregó por goteo 0,30 g de cloruro de tionilo. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas y se evaporó, lo que dio 0,31 g del producto del enunciado como la sal de clorhidrato.

Ejemplo 11c

5-[1-(2-bromo-fenilamino)-etil]-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il-metil-amina

25 Se agitaron 0,25 g del producto del Ejemplo 11b anterior y 34 mg de yoduro de sodio en 10 ml de acetonitrilo, durante 15 minutos a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agregó por goteo a temperatura ambiente a una mezcla de 0,21 g de 2-bromoanilina (Aldrich) y 0,33 g de N-etil-di-isopropil amina (Aldrich) en 5 ml de acetonitrilo. La agitación continuó durante 16 horas, la mezcla se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con diclorometano. La cromatografía en sílice (eluyente: CHCl₃) proporcionó 158 mg del producto del enunciado.

Ejemplo 11d

3-(2-bromo-fenil)-1,4-dimetil-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona (enantiómeros 1 + 2)

35 Se agregó 0,236 g de hidruro de sodio (95%) a 1,1 g del producto del Ejemplo 11c anterior, en 10 ml de DMF seca, con enfriamiento. Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió hasta 5°C y se trató en porciones pequeñas con un total de 1,01 g de carbonildiimidazol (Aldrich). La agitación continuó a 5°C durante 40 30 minutos y a temperatura ambiente durante la noche. Luego se destruyó el exceso de hidruro de sodio mediante el agregado de una pequeña cantidad de agua en condiciones de enfriamiento. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se evaporaron. El producto crudo se sometió a cromatografía en una Chiracel OD-CSP de fase quiral (material comercial 20 µm de Daicel, eluyente heptano/isopropanol, 1:1), a fin de obtener 470 mg de cada uno de los enantiómeros separados del producto del enunciado, en forma de polvos de color amarillo pálido. El primer enantiómero que eluyó se denomina “enantiómero 1” y de manera similar el correspondiente enantiómero de los compuestos quirales derivados de éste en los siguientes ejemplos de preparación se denominan “enantiómero 1”. El segundo enantiómero de elución se denomina “enantiómero 2”, y asimismo el correspondiente enantiómero de los compuestos quirales derivados de éste en los siguientes ejemplos de preparación se denominan “enantiómero 2”.

Ejemplo 11e

3-(2-bromo-fenil)-7-metanosulfonil-1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona; enantiómero 1

55 0,628 g de ácido meta-cloroperbenzoico (77%) (Aldrich) se disolvió en 50 ml de CH₂Cl₂, y esta solución se secó por filtración sobre sulfato de sodio. La solución de MCPBA seca se agregó a una solución de 0,437 g del enantiómero 1 del Ejemplo 11d anterior, en 20 ml de CH₂Cl₂ por goteo a temperatura ambiente, y se continuó con la agitación durante la noche. El exceso de perácido fue destruido mediante el lavado con solución de bisulfito de sodio diluido. La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, se secó y se evaporó. La cromatografía sobre sílice en acetato de etilo/hexano logró 430 mg del producto del enunciado.

ES 2 300 609 T3

Ejemplo 11f

3-(2-bromo-fenil)-7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona (enantiómero 1)

152 mg de 4-(4-dietilamino-etoxi)anilina (preparada conforme a Rohmann, Friedrich, Chem. Ver. (1939) 72: p. 1333) en 1 ml de NMP seco se trató con 0,43 ml de una solución 2 M de HCl en éter, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron 100 mg del producto del Ejemplo 11e anterior y la mezcla se calentó a 120-130°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con 10 ml de agua y se ajustó a pH alcalino agregando NaOH. La extracción con CH₂Cl₂ y la concentración de las fases orgánicas proporcionaron un aceite crudo a partir del cual NMP y el exceso de anilina se separaron por filtración en condiciones de alto vacío en un honor Kugelrohr. Se disolvió el residuo en 0,1 ml de metanol y se diluyó lentamente con 0,5 ml de agua. Se formó un precipitado fino, el cual se aisló por centrifugación y eventualmente se purificó aún más por HPLC preparativa-MS. Rendimiento: 20 mg del producto del enunciado.

Ejemplo 11g

3-(2-bromo-fenil)-7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona (enantiómero 2)

El producto del enunciado se obtuvo en forma análoga al compuesto de los Ejemplos 11e y 11f anteriores, pero a partir del enantiómero 2 del producto del Ejemplo 11d anterior.

Actividad antiproliferativa

La actividad antiproliferativa de los compuestos de la invención se demuestra a continuación en el Ejemplo 12. Estas actividades indican que los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de cáncer, en particular, de tumores sólidos tales como tumores de mama, colon hígado y páncreas, más en particular, tumores de mama y colon.

Ejemplo 12

Ensayo de cinasa

Se demostró la actividad de los compuestos de conformidad con esta invención como inhibidores de las tirosina cinasas de la familia src, utilizando el siguiente ensayo.

Parámetros del ensayo de inhibidor SRC

Mezcla de reacción

ATP	5 μ M
Péptido(Ro+Ja133-Ro)	10 μ M
Ja133-Ro	196 nM
Ro	9,8 μ M
PT66	230 ng/ml

Regulador del ensayo

MgCl ₂	4 mM
TCEP	2 mM
HEPES	60 mM
Tween 20	0,1%
PH	7,3
Enzima	2,5 U/ml
Inhibidor	max. 25 μ M

ES 2 300 609 T3

Material

Anticuerpo fosfotirosina Eu-marcado: -para Lck Cisbio Mab PT66-K,

5 - para Src EG&G Wallac PT66 Eu-W1024 (todos comercialmente disponibles).

Péptidos: NH₂-A-E-E-E-I-Y-G-R-F-E-A-K-K-K-CONH₂ y Ja133-G-Ácido aminocaprílico-AE-E-E-I-Y-G-E-F-E-A-K-K-K-K-CONH₂, en donde Ja133 es *LightCycler-Red 640-N-hydroxy succinimide éster*TM,

10 en donde ambos péptidos se sintetizaron por medio de un protocolo de síntesis peptídica de fase sólido optimizado (Merrifield (1962) Fed. Proc. Fed. AMER. Soc. Exp. Biol. 21, 412) en un sintetizador de péptidos Zinsser SMP350. En pocas palabras, se ensambló el péptido en 160 mg (escala 22,8 μ mol) de una fase sólida de poliestireno modificado de Rink-Linker, conjugando en forma repetida un exceso de 20 veces de aminoácidos protegidos cada uno por grupos Fmoc-lábiles con respecto a piperidina, temporarios, y ter-Bu-, BOC- y O-ter-Bu-lábiles con respecto a ácido,
15 permanentes, según la función de la cadena lateral. La secuencia de sustrato AEEEEYGEFEAKKKK fue N-terminal, montada adicionalmente con los aminoácidos espaciadores Ácido aminocaprílico y Glicina. Después de la descomposición del grupo protector temporario N-terminal, el péptido aún unido y protegido se marcó con una cantidad de 1,5 veces más de *LightCycler-Red 640-N-hydroxy succinimide éster* (N-hidroxí succinimida éster LightCycler-Red 640; obtenido de Roche Diagnostics GMBH) y trietilamina. Después de 3 horas, la resina se lavó con dimetilformamida e isopropanol hasta que los eluidos de la resina azul se tornaran incoloros. Se eliminó de la fase sólida el péptido completamente protegido y marcado, y se liberó de los grupos protectores permanentes por tratamiento con una mezcla de ácido trifluoracético al 80%, etanditiol al 10%, tioanisol al 5% y agua al 5%. El sustrato finalmente fue aislado por una purificación HPLC de fase inversa preparativa. La purificación dio 12,2 mg de material azul puro de pico simple por RP-HPLC (lío-filizado). Se demostró la identidad por espectroscopia de masa MALDI [2720,0].
20

25 *Enzimas:* Upstate Lck (p56^{lck}, activa), Upstate Src (p60^{c-src}, parcialmente purificada) se obtuvieron de UBI.

Ensayo de fluorescencia con resolución de tiempo, homogéneo. Lector: Perkin Elmer, contador de múltiples marcas Wallac Víctor 1420-040; sistema de manipulación líquido: Beckman Coulter, Biomek 2000.
30

ATP, Tween 20, HEPES se obtuvieron de Roche Molecular Biochemicals, MgCl₂ y MnCl₂ se obtuvieron de Merck Eurolab, TCEP se obtuvo de Pierce, las placas de fluorescencia de bajo volumen, de 384 receptáculos se obtuvieron de Falcon.
35

Descripción del ensayo

En primer lugar la enzima se incubó previamente durante 15 minutos a 15°C en una solución acuosa con cantidades correspondientes de inhibidores de conformidad con esta invención. Luego, se inicia la reacción de fosforilación agregando una mezcla de reacción que contiene ATP, Péptido y PT66, y posterior agitación. El procedimiento de esta reacción es controlado de inmediato usando espectroscopia de fluorescencia con resolución de tiempo, en un lector de placas de receptáculos adecuado.
40

Pueden obtenerse los valores IC₅₀ a partir de las velocidades de reacción usando una adaptación de la curva no lineal (Excellfit).
45

Los resultados de los experimentos *in vitro* anteriores, entre ellos, los valores IC₅₀, se exponen a continuación en la Tabla 1 que sigue. Los compuestos de la invención en el ensayo antes mencionado tienen valores IC₅₀ inferiores a 1,0 μ M.
50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

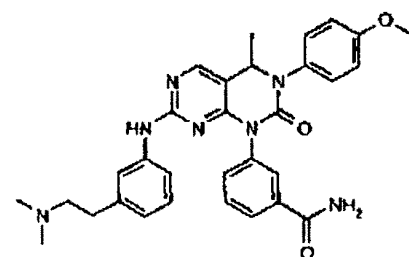
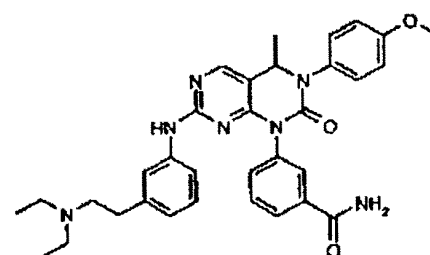
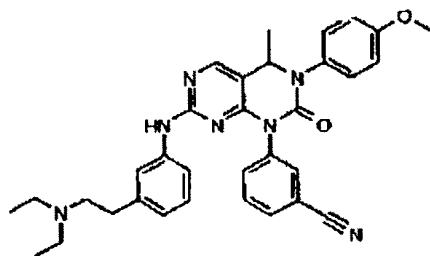
65

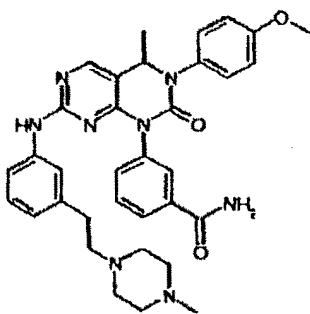
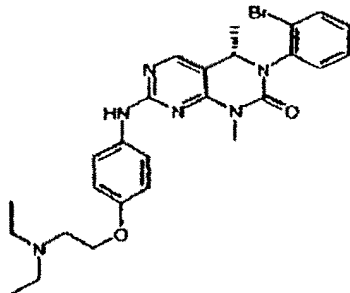
TABLA 1

IC₅₀ (μM)-Ensayo de inhibición enzimática

Ejemplo		Src
4	Racémico <chem>COc1ccc(N2C(=O)N(C3=CC=C(C#N)C=C3)C(=O)N2C4=CC=CC=C4N5C=NC(=C5)N6C=CC(=C6)CCO)cc1</chem>	< 1,0
7	Racémico <chem>COc1ccc(N2C(=O)N(C3=CC=C(C#N)C=C3)C(=O)N2C4=CC=CC=C4N5C=NC(=C5)N6C=CC(=C6)CCN7CCN(C)CC7)cc1</chem>	< 1,0
6	Racémico <chem>COc1ccc(N2C(=O)N(C3=CC=C(C#N)C=C3)C(=O)N2C4=CC=CC=C4N5C=NC(=C5)N6C=CC(=C6)CCN(C)CC6)cc1</chem>	< 1,0

5b	Racémico	< 1,0
8	Racémico	< 1,0
9	Racémico	< 1,0



10	Racémico	< 1,0
		
11f (enantió- mero 1)		< 1,0
Quiral [o enantiómero]		

Ejemplo 13

Formulación para comprimidos

Ítem	Ingredientes	Mg/Comprimido					
		5	25	100	250	500	750
1	Compuesto A*	5	25	100	250	500	750
2	Lactosa anhidra	103	83	35	19	38	57
3	Croscarmelosa sodio	6	6	8	16	32	48
4	Polividona K30	5	5	6	12	24	36

ES 2 300 609 T3

5	Estearato de	1	1	1	3	6	9
	Magnesio						
	Peso total	120	120	150	300	600	900

* Compuesto A representa un compuesto de la invención.

Procedimiento de elaboración

1. Mezclar ítems 1, 2 y 3 en una mezcladora adecuada durante 15 minutos.
2. Granular la mezcla en polvo de la etapa 1 con solución de polividona K30 al 20% (ítem 4).
3. Secar la granulación de la etapa 2 a 50°C.
4. Pasar la granulación de la etapa 3 a través de un equipo de molienda adecuado.
5. Agregar un ítem 5 a la granulación molida de la etapa 4 y mezclar durante 3 minutos.
6. Comprimir la granulación de la etapa 5 en una prensa adecuada.

Ejemplo 14

Formulación para cápsulas

Ítem	Ingredientes	mg/cápsula				
1	Compuesto A*	5	25	100	250	500
2	Lactosa anhidra	159	123	148	--	--
3	Almidón de maíz	25	35	40	35	70
4	Talco	10	15	10	12	24
5	Estearato de magnesio	1	2	2	3	6
	Peso total del relleno	200	200	300	300	600

* Compuesto A representa un compuesto de la invención.

Procedimiento de elaboración

1. Mezclar ítems 1, 2 y 3 en una mezcladora adecuada durante 15 minutos.
2. Agregar ítems 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Llenar con esto una cápsula adecuada.

ES 2 300 609 T3

Ejemplo 15

Preparación de solución/emulsión para inyección

Ítem	Ingrediente	mg/ml
1	Compuesto A*	1 mg
2	PEG 400	10-50 mg
3	Lecitina	20-50 mg
4	Aceite de haba de soja	1-5 mg
5	Glicerol	8-12 mg
6	Agua q.s.	1 ml

* Compuesto A representa un compuesto de la invención.

Procedimiento de elaboración

1. Disolver ítem 1 en ítem 2.
2. Agregar ítems 3, 4 y 5 a ítem 6 y mezclar hasta que quede disperso, luego homogeneizar.
3. Agregar la solución de la etapa 1 a la mezcla de la etapa 2 y homogeneizar hasta que la dispersión sea traslúcida.
4. Filtrar por esterilización a través de un filtro de 0,2 μm y llenar ampollas con esta preparación.

Ejemplo 16

Preparación de solución/emulsión para inyección

Ítem	Ingrediente	mg/ml
1	Compuesto A*	1 mg
2	Glicofurol	10-50 mg
3	Lecitina	20-50 mg
4	Aceite de haba de soja	1-5 mg
5	Glicerol	8-12 mg
6	Agua	q.s. 1 ml

* Compuesto A representa un compuesto de la invención.

ES 2 300 609 T3

Procedimiento de elaboración

1. Disolver ítem 1 en ítem 2.

5 2. Agregar ítems 3, 4 y 5 a ítem 6 y mezclar hasta que quede disperso, luego homogeneizar.

3. Agregar la solución de la etapa 1 a la mezcla de la etapa 2 y homogeneizar hasta que la dispersión sea traslúcida.

10 4. Filtrar por esterilización a través de un filtro de 0,2 μm y llenar ampollas con esta preparación.

15 Si bien la invención se ha ilustrado por referencia a realizaciones específicas y preferidas, aquellos expertos en el arte entenderán que pueden hacerse variaciones y modificaciones por medio de experimentación de rutina y práctica de la invención. En consecuencia, la invención no tiene la intención de limitarse a la descripción precedente, sino de ser definida por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

20

25

30

35

40

45

50

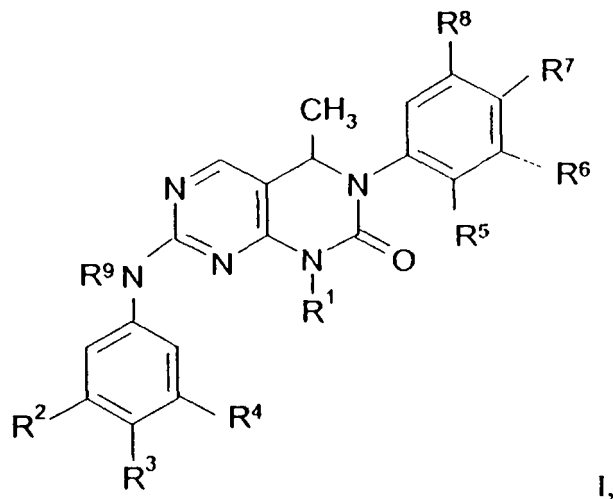
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

R^1 se selecciona entre el grupo

H,

alquilo C_{1-10} ,

alquilo C_{1-10} sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo, $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN, y NO_2 , en donde los grupos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo pueden estar, cada uno, sustituidos en forma independiente con hasta tres grupos seleccionados entre $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

fenilo, y

fenilo sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre $CONR^{13}R^{14}$,

R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en

H

$NR^{10}R^{11}$,

OR^{12} ,

SR^{12} ,

alquilo C_{1-10} ,

alquilo C_{1-10} sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo, $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ; y en donde los grupos cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo pueden estar, cada uno, sustituidos independientemente con hasta tres grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6} , $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

heteroarilo, heteroarilo sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6} , $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

heterociclo sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6} , $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

cicloalquilo C_{3-10} ,

ES 2 300 609 T3

cicloalquilo C_{3-10} sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6} , $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

alquenilo C_{2-10} ,

alquenilo C_{2-10} sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

alquinilo C_{2-10} , y

alquinilo C_{2-10} sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , SR^{12} , halógeno, COR^{13} , CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $SO_2NR^{13}R^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , CN y NO_2 ,

siempre que por lo menos uno de R^2 , R^3 o R^4 no sea H;

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre el grupo

H

alquilo C_{1-6} ,

alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo o alcoxi,

$NR^{15}R^{16}$,

OH,

OR^{17} ,

SR^{17} ,

halógeno,

COR^{17} ,

CO_2R^{17} ,

$CONR^{17}R^{18}$,

$SO_2NR^{17}R^{18}$,

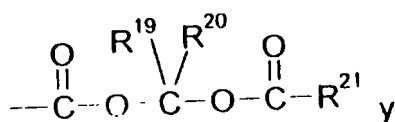
SOR^{17} ,

SO_2R^{17} y

CN;

R^9 se selecciona entre el grupo

H,



COR^{17} ;

R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo

H,

COR^{13} ,

CO_2R^{13} ,

$CONR^{13}R^{14}$,

ES 2 300 609 T3

- SO_2R^{13} ,
 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
 5 alquilo C_{1-6} ,
 alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, alcoxi o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$,
 cicloalquilo
 10 cicloalquilo sustituido con hidroxilo, alcoxi, alquilo C_{1-6} , o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$,
 heterociclo, y
 15 heterociclo sustituido con hidroxilo, alcoxi, alquilo C_{1-6} , o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$,
 o alternatively, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ puede formar un anillo que tiene 3 a 7 átomos, en donde dicho anillo en forma
 opcional comprende uno o más heteroátomos adicionales, y está opcionalmente sustituido con el grupo que
 consiste en uno o más alquilo C_{1-6} , OR^{12} , COR^{13} , CO_2R^{13} , $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} y $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;
 20 R^{12} se selecciona entre el grupo
 H
 alquilo C_{1-6} ,
 25 COR^{13} ,
 $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$,
 30 alquilo C_{2-6} sustituido con hidroxilo, alcoxi o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$,
 cicloalquilo,
 cicloalquilo sustituido con hidroxilo, alcoxi, alquilo C_{1-6} , o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$,
 35 heterociclo, y
 heterociclo sustituido con hidroxilo, alcoxi, alquilo C_{1-6} , o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$,
 40 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente entre el grupo
 H,
 alquilo C_{1-6} ,
 45 alquilo C_{2-6} sustituido con hidroxilo, alcoxi o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$,
 cicloalquilo,
 cicloalquilo sustituido con hidroxilo, alcoxi, alquilo C_{1-6} , o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$,
 50 heterociclo, y
 heterociclo sustituido con hidroxilo, alcoxi, alquilo C_{1-6} , o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$,
 55 o, alternatively, $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ puede formar un anillo que tiene 3 a 7 átomos, en donde dicho anillo en forma
 opcional comprende uno o más heteroátomos adicionales, y está opcionalmente sustituido con el grupo que
 consiste en uno o más alquilo C_{1-6} , OR^{17} , COR^{17} , CO_2R^{17} , $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{17}$ y $\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$;
 60 R^{15} se selecciona entre el grupo
 H,
 alquilo C_{1-6} ,
 65 COR^{17} , y
 CO_2R^{17} ; y

ES 2 300 609 T3

R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan de manera independiente entre el grupo

H, y

alquilo C₁₋₆,

o alternatively, NR¹⁵R¹⁶ y NR¹⁷R¹⁸ pueden formar, cada uno en forma independiente, un anillo que tiene 3 a 7 átomos, en donde dicho anillo en forma opcional comprende uno o más heteroátomos adicionales;

R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan en forma independiente entre el grupo

H,

alquilo C₁₋₆, y

R²¹ se selecciona entre

alquilo C₁₋₆, y

alquilo C₂₋₆, sustituido con hidroxilo, alcoxi o NR¹⁵R¹⁶.

2. El compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 en donde R² es alquilo C₁₋₁₀ sustituido con OR¹² o NR¹⁰R¹¹.

3. El compuesto de fórmula I de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R² es OR¹².

4. El compuesto de fórmula I de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R³ es H.

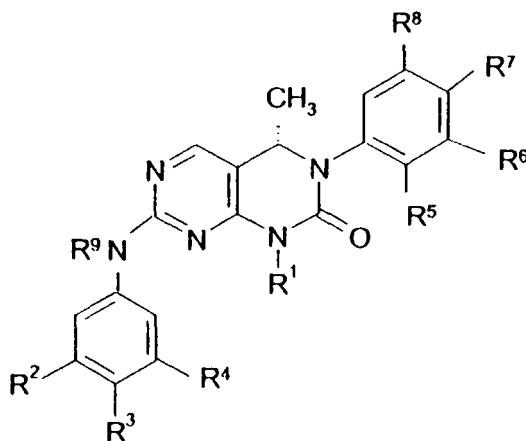
5. El compuesto de fórmula I de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R³ y R⁴ son H.

6. El compuesto de fórmula I de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁴ es alquilo C₁₋₁₀ sustituido con NR¹⁰R¹¹.

7. El compuesto de fórmula I de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R⁵ es halógeno.

8. El compuesto de fórmula I de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R⁹ es H.

9. El compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, que tiene la fórmula



en donde R¹ a R⁹ son como se ha definido en la reivindicación 1.

10. Un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo:

(±)-3-[7-[3-(2-hidroxilo-etilo)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo;

(±)-3-[7-[3-(2-dietilamino-etilo)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo; y

(±)-3-[7-[3-(2-dimetilamino-etilo)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo.

11. Un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo:

(±)-3-(3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-7-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il)-benzonitrilo;

(±)-3-[7-[3-(2-dietilamino-etil)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzamida;

(±)-3-[7-[3-(2-dimetilamino-etil)-fenilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il]-benzamida; y

(±)-3-(3-(4-metoxi-fenil)-4-metil-7-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-1-il)-benzamida, y

(±)-3-(2-bromo-fenil)-7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-amino]-1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona.

12. Un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, que es

(±)-3-(2-bromo-fenil)-7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-amino]-1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona.

13. Un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, que es

(±)-3-(2-bromo-fenil)-7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino-1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona.

14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde el compuesto es adecuado para la administración a un paciente que sufre de cáncer.

16. Compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el uso como medicamentos.

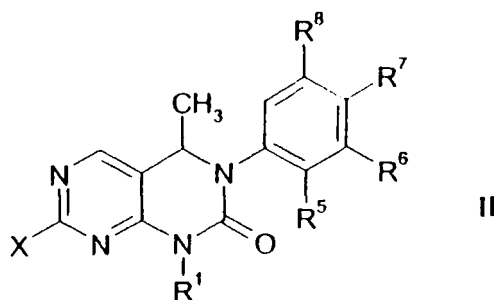
17. Uso de compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y control del cáncer.

18. El uso de la reivindicación 17, para el tratamiento y control de cáncer de mama, colon, hígado o páncreas.

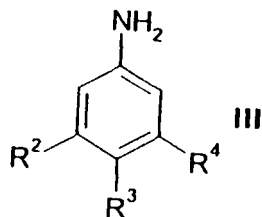
19. El uso de la reivindicación 17 en donde el cáncer es cáncer de mama o colon.

20. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, que comprende

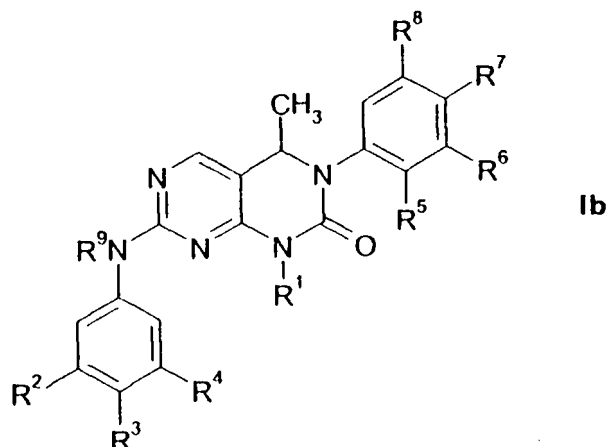
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



en donde X es Cl o SO₂CH₃ y R¹, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se definen en la reivindicación 1, con un derivado de anilina de la fórmula

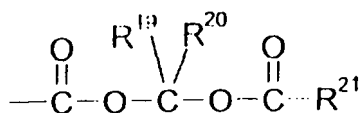


en donde R², R³ y R⁴ se definen como en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de la fórmula



en donde R es H, y si se desea,

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula Ib con un anhídrido o haluro ácido, para lograr un compuesto de fórmula I, en donde R⁹ es



o COR¹⁷, y en donde R¹⁷, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ son como se definen en la reivindicación 1,

y/o c) si se desea, convertir el compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

21. Un compuesto de fórmula I de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 preparado por un proceso conforme a la reivindicación 20.

22. Un compuesto seleccionado entre el grupo:

(±)-ácido acético 2-{3-[8-(3-ciano-fenil)-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilamino]-fenil}-etil-éster y

(±)-ácido metanosulfónico (2-{3-[8-(3-ciano-fenil)-6-(4-metoxi-fenil)-5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilamino]-fenil}-etil)-éster.