



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 263**

51 Int. Cl.:
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02718319 .3**
86 Fecha de presentación : **26.03.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1373253**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2004**

54 Título: **Inhibidores de cinasas dependientes de ciclina como agentes anticancerígenos.**

30 Prioridad: **29.03.2001 GB 0107901**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

73 Titular/es: **Cyclacel Limited**
6-8 Underwood Street
London N1 7JQ, GB

72 Inventor/es: **Fischer, Peter, Martin;**
Wang, Shudong y
Wood, Gavin

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 287 263 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

Inhibidores de cinasas dependientes de ciclina como agentes anticancerígenos.

5 La presente invención se refiere a 4-heteroaril-pirimidinas 2-sustituidas, a su preparación, a las composiciones farmacéuticas que las contienen y a su utilización en el tratamiento de trastornos proliferativos tales como el cáncer, la leucemia, la psoriasis y similares.

10 En el documento EP-A-233.461 se dan a conocer determinadas N-(fenil sustituido)-2-pirimidinaminas 4,5,6-sustituidas que presentan propiedades antiasmáticas. Determinadas 4-heteroaril-N-(fenil-3-sustituido)-2-piridinaminas que poseen propiedades antiproliferativos y que inhiben las proteína cinasas C, la tirosina proteína cinasa asociada al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R-TPK), así como CDK1/ciclina B se han dado a conocer en el documento WO 95/09847 en el que a título de ejemplo el heteroarilo es piridilo e indolilo.

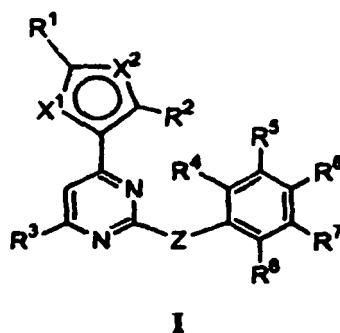
15 *J. Med. Chem.* (1993) Vol. 36, páginas 2716-2725, Paul, R. *et al.* da a conocer una clase adicional de fenilamino-pirimidinas que poseen actividad antiinflamatoria. Estos compuestos incluyen grupos pirrólicos no sustituidos, grupos de 2-tienilo monosustituidos y grupos de dimetil-3-furilo en la posición 4 del anillo de pirimidina.

20 El documento WO 95/09852 (Ciba Geigy AG) se refiere a los derivados de N-(fluoroalcoxifenil)-2-pirimidinamina que sirven para el tratamiento de trastornos proliferativos. Estos compuestos pueden llevar sustituyentes de 4-piridilo, N-óxido-4-piridilo, 3-indolilo, isoquinolinilo, tienilo o 1H-pirrolilo en la posición 4 del anillo de pirimidina.

25 Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar una clase adicional de compuestos antiproliferativos de N-fenil-2-pirimidina. Se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la presente invención no son inhibidores de la proteína cinasa C. Como se expone a continuación en la presente memoria, su actividad puede demostrarse por inhibición de la proliferación celular en estirpes celulares y/o inhibición de las enzimas cinasa dependientes de ciclina.

Sumario de la invención

30 El primer aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I:



en la que:

uno entre X¹ y X² es NR¹⁰ y el otro entre X¹ y X² es CR⁹, y en la que el radical pirrol está mono-, di- o tri-sustituido;

50 Z es NH, NHCO, NHSO₂, NHCH₂, CH₂, CH₂CH₂ o CH=CH;

55 R¹, R², R³, R⁹ y R¹⁰ son independientemente H, alquilo, arilo, aralquilo, heterociclo, halógeno, NO₂, CN, OH, alcoxi, ariloxi, (R''')_nNH₂, (R''')_nNH-R', (R''')_nN-(R')(R''), NH-arilo, N-(aril)₂, COOH, COO-R', COO-arilo, CONH₂, CONH-R', CON-(R')(R''), CONH-arilo, CON-(aril)₂, SO₃H, SO₂NH₂, CF₃, CO-R' o CO-arilo, en las que los grupos alquilo, arilo, aralquilo y heterociclo pueden estar más sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, NO₂, CN, OH, O-metilo, NH₂, COOH, CONH₂ y CF₃;

60 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente entre sí H, alquilo inferior sustituido o insustituido, halógeno, NO₂, CN, OH, alcoxi sustituido o insustituido, NH₂, NH-R', N-(R')(R''), COOH, COO-R', CONH₂, CONH-R', CON-(R')(R''), SO₃H, SO₂NH₂ o CF₃;

en las que R' y R'' son cada uno independientemente grupos alquilo que pueden ser iguales o diferentes, cada K''' es independientemente un grupo alquilenos, y n es 0 ó 1; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

65 con la condición de que cuando X₁ es NMe, X₂ es CH, Z es NH, R³ es H o alquilo C₁₋₃, R⁴ a R⁸ son independientemente uno del otro H, alquilo C₁₋₄ insustituido, halógeno, OH, alcoxi C₁₋₃ insustituido, NH₂, NH-(alquilo C₁₋₃), N-(alquilo C₁₋₃)(alquilo C₁₋₃), COOH, COO(alquilo C₁₋₃), CF₃, entonces R¹ y R² no son ambos H.

Descripción de las formas de realización preferidas

Tal como se utiliza en la presente memoria el término “alquilo” incluye los grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 5 terc-butilo, pentilo, hexilo, etc. y la expresión “alquilo inferior” se utiliza asimismo para los grupos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

El término “arilo” se utiliza para incluir los grupos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo fenilo, naftilo, etc.

El término “aralquilo” se utiliza como una conjunción de los términos alquilo y arilo proporcionados anteriormente.

Los compuestos de fórmula I son aquellos que llevan un radical pirrónico mono-, di- o trisustituido, unido al anillo de pirimidina por uno de los átomos de carbono del anillo. Preferentemente, el radical pirrol es un grupo pirrol-3-ilo 15 (es decir X^1 es CR^9 y X^2 es NR^{10} , preferentemente NH) y está di- o tri-sustituido.

El grupo pirrol puede estar sustituido por R^1 , R^2 , R^9 y R^{10} . Preferentemente, R^1 , R^2 y cuando proceda R^9 y R^{10} son independientemente H, alquilo, arilo, aralquilo, heterociclo, halógeno, NO_2 , CN, OH, alcoxi, ariloxi, $(R''')_nNH_2$, $(R''')_nNH-R'$, $(R''')_nN-(R')(R'')$, NH-arilo, N-(aril) $_2$, COOH, COO- R' , COO-arilo, $CONH_2$, $CONH-R'$, $CON-(R')$ 20 (R'') , $CONH$ -arilo, CON -(aril) $_2$, SO_3H , SO_2NH_2 , CF_3 , CO- R' o CO-arilo, en las que los grupos alquilo, arilo, aralquilo y heterociclo pueden estar más sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, NO_2 , CN, OH, O-metilo, NH_2 , COOH, $CONH_2$ y CF_3 . Más preferentemente R^{10} es H.

Más preferentemente, R^1 , R^2 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente de entre H, halógeno, NO_2 , CN, $(R''')_nN-(R')(R'')$, $CONH_2$, un grupo alquilo C_{1-4} y un grupo heterocíclico. Preferentemente, por lo menos uno, más preferentemente por lo menos dos o tres de entre R^1 , R^2 y R^9 no son hidrógeno.

Preferentemente, R^1 es H, CN, halógeno, nitro, alquilamino o un grupo heterocíclico. Cuando R^1 es hidrógeno, se selecciona preferentemente de entre cloro o bromo. Cuando R^1 es alquilamino, es preferentemente dietilaminometilo o dimetilaminometilo. Cuando R^1 es un grupo heterocíclico es preferentemente morfolin-4-ilmetilo o 4-metil-piperazin- 30 1-ilmetilo. Lo más preferentemente, R^1 es H o CN.

Aun más preferentemente, cuando R^1 es como se describió preferentemente, R^2 y R^9 son ambos alquilo inferior, preferentemente metilo.

El grupo Z es preferentemente NH, $NHSO_2$ o $NHCH_2$, lo más preferentemente NH.

Los sustituyentes de fenilo R^4 a R^8 se seleccionan cada uno independientemente de entre H, halógeno, nitro, amino, aminoalquilo, hidroxilo, alcoxi, carbamoilo, sulfamilo, CN, $N(R')(R'')$, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido.

Más preferentemente, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son independientemente entre sí H, alquilo inferior insustituido, halógeno, NO_2 , CN, OH, $N-(R')(R'')$ o CF_3 ;

en las que R' y R'' son cada uno independientemente grupos alquilo que pueden ser iguales o diferentes y n es 0 ó 45 1;

Aún más preferentemente, R^4 a R^8 se seleccionan independientemente de entre H, F, NH_2 , NO_2 , OH, Cl, Br, I, CN, CH_2OH , CF_3 y dimetilamino. Dentro de las preferencias para R^4 a R^8 , R^4 y R^8 son más preferentemente hidrógeno.

Por lo tanto, las formas de realización particularmente preferidas incluyen 2-[N-(fenil)]-4-(2,4-dimetilpirrol-3-il)pirimidinaminas en las que el grupo fenilo está 2-, 3- ó 4-sustituido por lo menos por uno entre H, F, NH_2 , NO_2 , OH, Cl, Br, I, CN, CH_2OH , CF_3 u OMe.

Dentro de esta forma de realización específica, el grupo fenilo está preferentemente monosustituido por F, NH_2 , NO_2 , OH, Cl, Br, I, CN, CH_2OH , CF_3 u OMe en cualquiera de las posiciones 2, 3 ó 4 o disustituido por 2,4-difluoro, 3,5-difluoro, 3,4-difluoro, 2,4-dicloro, 3,5-dicloro, 3,4-dicloro o 4-cloro-3-trifluorometilo.

Las formas de realización más particularmente preferidas incluyen 2-[N-(fenil)]-4-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo)pirimidinaminas en las que el grupo fenilo está 2-, 3- ó 4-sustituido por lo menos por uno entre F, $N(CH_3)_2$, NO_2 , OH, Cl, Br, I o CF_3 .

Dentro de esta forma de realización específica, el grupo fenilo está preferentemente monosustituido por F, $N(CH_3)_2$, NO_2 , OH, I o CF_3 en cualquiera de las posiciones 3 ó 4 o disustituido por 4-metil-3-nitro, 3-yodo-4-metilo, 4-cloro-3-metilo, 3-hidroxi-4-metilo, 4-fluoro-3-metilo o 4-metil-3-fluoro.

ES 2 287 263 T3

Además las formas de realización más particularmente preferidas incluyen;

- 5 - 2-[N-(fenil)]-4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidinaminas en la que el grupo fenilo está preferentemente monosustituido por F, N(CH₃)₂, NO₂, OH, I o CF₃ en la posición 4, preferentemente por un grupo fluoro o N(CH₃)₂.
- 10 - 2-[N-(fenil)]-4-(2,4-dimetil-5-halógeno-1H-pirrol-3-il)-pirimidinaminas en la que el grupo fenilo está preferentemente monosustituido por F, N(CH₃)₂, NO₂, OH, I o CF₃ en las posiciones 3 ó 4, preferentemente por un grupo 4-fluoro o 3-nitro, siendo el halógeno preferentemente cloro o bromo.
- 15 - 2-[N-(fenil)]-4-(2,4-dimetil-5-dialquilaminoalquil-1H-pirrol-3-il)-pirimidinaminas en la que el grupo fenilo está preferentemente monosustituido por F, N(CH₃)₂, NO₂, OH, I o CF₃ en la posición 4, preferentemente por fluoro, siendo el grupo dialquilaminoalquilo preferentemente dietilaminometilo o dimetilaminometilo.
- 20 - 2-[N-(fenil)]-4-(2,4-dimetil-5-(heterociclo)-1H-pirrol-3-il)-pirimidinaminas en la que el grupo fenilo está preferentemente monosustituido por F, N(CH₃)₂, NO₂, OH, I o CF₃ en la posición 4, preferentemente por fluoro o 3-nitro, siendo el grupo heterociclo preferentemente 5-morfolin-4-ilmetilo o 4-metilpiperazin-1-ilmetilo.

Más preferentemente, los compuestos de la presente invención se seleccionan de entre:

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina

25 [4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-yodo-fenil)-amina

30 (3,4-difluoro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina

(4-cloro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina

(3,5-difluoro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina

35 4-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenol

3-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenol

(2,4-difluoro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina

40 (2,4-dicloro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina

(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina

45 [4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-trifluorometil-fenil)-amina

(3-cloro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina

50 N-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-N',N'-dimetil-benceno-1,4-diamina

(3-cloro-4-yodo-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina

55 [4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-amina

3,5-dimetil-4-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

60 4-[2-(4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

3,5-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo

65 4-[2-(4-yodo-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(3-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

ES 2 287 263 T3

3,5-dimetil-4-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(3-yodo-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
5 4-[2-(4-cloro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(3-hidroxi-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
10 4-[2-(3-fluoro-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
15 amida del ácido 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico
[4-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
(4-fluoro-fenil)-[4-(1,2,4-trimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina
20 [4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
N-[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-N',N'-dimetil-benceno-1,4-diamina
25 [4-(5-amino-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
[4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
[4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina
30 [4-(5-cloro-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
[4-(5-dietilaminometil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
35 [4-(5-dimetilaminometil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
[4-(2,4-dimetil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina, y
{4-[2,4-dimetil-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]-pirimidin-2-il}-(4-fluoro-fenil)-amina.
40

Las estructuras de los compuestos mencionados anteriormente se ilustran en la Figura 1.

45 Particularmente los compuestos preferidos observados son aquellos que son inhibidores de CDK que presentan una IC_{50} para cdk2/ciclina E o menos de $5 \mu M$ ($\pm 0,05$), incluyendo:

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina
50 [4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-yodo-fenil)-amina
(3,4-difluoro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina
55 (4-cloro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina
(3,5-difluoro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina
4-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenol
60 3-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenol
[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina
65 (3-cloro-4-yodo-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina
[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-amina

ES 2 287 263 T3

- 3,5-dimetil-4-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
5 4-[2-(4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
3,5-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(4-yodo-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
10 4-[2-(3-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
3,5-dimetil-4-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo
15 4-[2-(3-yodo-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(4-cloro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(3-hidroxi-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
20 4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(3-fluoro-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
25 4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
amida del ácido 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico
(4-fluoro-fenil)-[4-(1,2,4-trimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina
30 [4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
N-[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-N',N'-dimetil-benceno-1,4-diamina
35 [4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
[4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina
[4-(5-cloro-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
40 [4-(5-dietilaminometil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
[4-(5-dimetilaminometil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
45 [4-(2,4-dimetil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina, y
{4-[2,4-dimetil-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]-pirimidin-2-il}-(4-fluoro-fenil)-amina.
- 50 De estos compuestos, son más preferidos aquellos que son inhibidores de CDK con IC_{50} para cdk2/ciclina E inferior a $1 \mu M$ ($\pm 0,05$), incluyendo:
- [4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
55 [4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina
[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-yodo-fenil)-amina
[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina
60 3,5-dimetil-4-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
65 4-[2-(4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
3,5-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo

ES 2 287 263 T3

4-[2-(4-yodo-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(3-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
5 3,5-dimetil-4-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(3-yodo-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(4-cloro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
10 4-[2-(3-hidroxi-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
15 4-[2-(3-fluoro-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
amida del ácido 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico
20 [4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
N-[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-N',N'-dimetil-benceno-1,4-diamina
25 [4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
[4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina
[4-(5-cloro-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
30 [4-(5-dietilaminometil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
[4-(5-dimetilaminometil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina, y
35 [4-(2,4-dimetil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina.

De éstos, aún más preferidos son aquellos compuestos con IC₅₀ para cdk2/ciclina E inferior a 0,5 μ M (\pm 0,05), que son:

40 [4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina
[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-yodo-fenil)-amina
45 3,5-dimetil-4-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
50 3,5-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(4-yodo-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
55 4-[2-(3-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
3,5-dimetil-4-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(3-hidroxi-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
60 4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
amida del ácido 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico
65 [4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
[4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina, y

ES 2 287 263 T3

[4-(5-dimetilaminometil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina.

5 Se observa que los compuestos siguientes son agentes antiproliferativos particularmente eficaces, como se demuestra mediante ensayos en células:

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina

10

(3-cloro-4-yodo-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina

3,5-dimetil-4-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo

15

4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

20

3,5-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(4-yodo-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(3-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

25

3,5-dimetil-4-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(3-yodo-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

30

4-[2-(4-cloro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(3-hidroxi-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

35

4-[2-(3-fluoro-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

40

amida del ácido 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico

(4-fluoro-fenil)-[4-(1,2,4-trimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina

[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina

45

N-[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-N',N'-dimetil-benceno-1,4-diamina

[4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina

[4-(5-dietilaminometil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina

50

[4-(5-dimetilaminometil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina, y

{4-[2,4-dimetil-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]-pirimidin-2-il}-(4-fluoro-fenil)-amina.

55

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I poseen actividad antiproliferativa y se cree por lo tanto que son de utilización en el tratamiento de trastornos proliferativos tales como cánceres, leucemias y otros trastornos asociados a la proliferación celular incontrolada tales como la psoriasis y restenosis. Tal como se define en la presente memoria, un efecto antiproliferativo comprendido dentro del alcance de la presente invención puede demostrarse por la capacidad para inhibir la proliferación celular en un ensayo celular completo *in vitro*, utilizando por ejemplo cualquiera de las estirpes celulares A549, HT29, Saos-2, HeLa o MCF-7, o presentando la inhibición de una enzima CDK (tal como CDK2 o CDK4) en un ensayo apropiado. Estos ensayos, incluyendo los métodos para su rendimiento, se describen con más detalle en el Ejemplo 3. Utilizando dicha estirpe celular y ensayos enzimáticos puede determinarse si un compuesto es antiproliferativo en el contexto de la presente invención.

65

Sin desear estar ligado por la teoría, se cree que los compuestos de la presente invención ejercen su efecto antiproliferativo de manera dependiente de una no proteína cinasa C (PKC). Muchos de los compuestos inhiben las enzimas cinasa dependientes de ciclina (CDK) que se ha demostrado que están implicadas en el control del ciclo celular. Es-

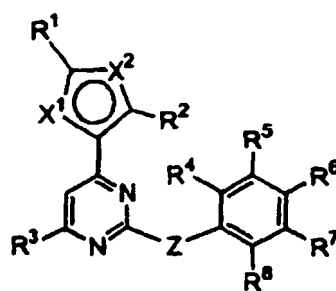
tas CDK incluyen CDK2 y CDK4 y particularmente sus interacciones respectivas con la ciclina E y la ciclina D1. Se cree además que estos compuestos de la presente invención presentan ventajas al ser selectivos para las enzimas CDK implicadas en enfermedades proliferativas. El término "selectivo" significa que aunque es posible que presente algún efecto inhibitor sobre otra enzima (tal como PKC), el compuesto es preferentemente eficaz contra una enzima implicada en enfermedades proliferativas.

Los compuestos de la invención pueden inhibir alguno de los pasos o etapas en ciclo celular, por ejemplo, la formación de la envoltura nuclear, la salida de la fase latente del ciclo celular (G0), la evolución de G1, la descondensación cromosómica, la descomposición de la envoltura nuclear, START, la iniciación de la replicación del ADN, la evolución de la replicación del ADN, la terminación de la replicación del ADN, la duplicación del centrosoma, la evolución de G2, la activación de las funciones mitótica o meiótica, la condensación cromosómica, la separación del centrosoma, la nucleación microtubular, la formación y función del husillo, las interacciones con las proteínas microtubulares motrices, la separación y segregación de cromátidas, la inactivación de las funciones mitóticas, la formación del anillo contráctil y las funciones citocinéticas. En particular, los compuestos de la invención pueden influir en determinadas funciones génicas tales como la unión de la cromatina, la formación de los complejos de replicación, la autorización para la replicación, la fosforilación u otra actividad con modificación secundaria, la degradación proteolítica, la unión microtubular, la unión a la actina, la unión a la septina, la actividad de la nucleación del centro de organización microtubular y la unión a componentes de la serie de reacciones de señalización del ciclo celular.

Una forma de realización adicional de la presente invención se refiere por consiguiente a la utilización de uno o más compuestos de fórmula I para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos proliferativos. Preferentemente, el trastorno proliferativo es un cáncer o leucemia. La expresión trastorno proliferativo se utiliza en la presente memoria en sentido amplio para incluir cualquier trastorno que requiera control del ciclo celular, por ejemplo los trastornos cardiovasculares tales como laestenosis y la cardiomiopatía, los trastornos autoinmunitarios tales como la glomerulonefritis y la artritis reumatoide, los trastornos dermatológicos tal como la psoriasis, los trastornos antiinflamatorios, antimicóticos y antiparasitarios tales como la malaria, el enfisema y la alopecia. En estos trastornos, los compuestos de la presente invención pueden provocar apoptosis o mantener la estasis en las células deseadas como se requiere.

En una forma de realización particularmente preferida, la invención se refiere a la utilización de uno o más compuestos de fórmula I para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno dependiente de CDK o sensible a la misma. Los trastornos dependientes de CDK están asociados a un nivel de actividad por encima de lo normal de una o más enzimas CDK. Dichos trastornos están preferentemente asociados a un nivel de actividad anormal de CDK2 y/o CDK4. Un trastorno sensible a CDK es un trastorno en el que la causa principal no es la concentración de CDK, sino que está corriente abajo de la aberración metabólica principal. En tales escenarios, CDK2 y/o CDK4 puede decirse que forman parte de la serie de reacciones metabólicas sensibles y los inhibidores de CDK pueden ser activos por consiguiente para tratar dichos trastornos. Tales trastornos son preferentemente el cáncer o los trastornos leucémicos.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula



II

en la que:

uno entre X¹ y X² es NH y el otro entre X¹ y X² es CR⁹, y en la que el radical pirrol está mono-, di- o tri-sustituido;

Z es NH, NHCO, NHSO₂, NHCH₂, CH₂, CH₂CH₂ o CH=CH;

R¹, R², R³ y R⁹ son independientemente H, alquilo, arilo, aralquilo, heterociclo, halógeno, NO₂, CN, OH, alcoxi, ariloxi, NH₂, NH-R', N-(R')(R''), NH-arilo, N-(aril)₂, COOH, COO-R', COO-arilo, CONH₂, CONH-R', CON-(R')(R''), CONH-arilo, CON-(aril)₂, SO₃H, SO₂NH₂, CF₃, CO-R' o CO-arilo, en las que los grupos alquilo, arilo, aralquilo y heterociclo pueden estar más sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, NO₂, CN, OH, O-metilo, NH₂, COOH, CONH₂ y CF₃;

ES 2 287 263 T3

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente entre sí H, alquilo inferior sustituido o insustituido, halógeno, NO₂, CN, OH, alcoxi sustituido o insustituido, NH₂, NH-R', N-(R')(R''), COOH, COO-R', CONH₂, CONH-R', CON-(R')(R''), SO₃H, SO₂NH₂ o CF₃;

5 en las que R' y R'' son cada uno independientemente grupos alquilo que pueden ser iguales o diferentes;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad proliferativa.

10 La expresión "trastorno proliferativo" se ha expuesto anteriormente y la misma definición se aplica en el segundo aspecto de la invención.

15 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a la utilización de los compuestos de fórmula II para la preparación de un medicamento destinado a su utilización en el tratamiento de infecciones antivíricas. Dichas infecciones víricas incluyen VZV, VSH de tipo 1 y 2 y VIH. Preferentemente, los compuestos se utilizan en el tratamiento de VIH y de los trastornos relacionados con VIH.

20 Las formas de realización preferidas de estos aspectos adicionales de la invención son idénticas a las descritas anteriormente con respecto al primer aspecto.

25 En una forma de realización particularmente preferida, se administran uno o más compuestos de la invención en combinación con uno o más agentes anticancerígenos. En tales casos, los compuestos de la invención pueden administrarse consecutiva, simultánea o sucesivamente con uno o más agentes anticancerígenos.

Tal como se utiliza en la presente memoria la expresión "preparación de un medicamento" incluye la utilización de un compuesto de fórmula I directamente como medicamento además de su utilización en un programa de identificación de más agentes antiproliferativos o en cualquier etapa de la preparación de dicho medicamento.

30 Los compuestos de la presente invención (primer y segundo aspecto) pueden estar presentes como sales o ésteres, en particular sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención (primer y segundo aspectos) incluyen las sales de adición del ácido o de bases adecuadas. Un estudio de las sales farmacéuticas adecuadas puede encontrarse en Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977). Las sales se forman, por ejemplo con ácidos inorgánicos fuertes tales como los ácidos minerales, p. ej. ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácidos hidrohálicos; con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como los ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están insustituidos o sustituidos (p. ej., por halógeno), tal como el ácido acético; con ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo el oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tetraftálico; con ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico; con aminoácidos, por ejemplo los ácidos aspártico o glutámico; con ácido benzoico; o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como los ácidos alquil (C₁-C₄)- o aril-sulfónicos que están insustituidos o sustituidos (por ejemplo, por un halógeno) tal como el ácido metansulfónico o p-toluensulfónico.

45 Los ésteres se forman utilizando ácidos orgánicos o alcoholes/hidróxidos, dependiendo del grupo funcional que esté esterificado. Las ácidos orgánicos incluyen los ácidos carboxílicos, tales como los ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 12 átomos de carbono que están insustituidos o sustituidos (p. ej., por halógeno), tal como el ácido acético; con ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo el oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tetraftálico; con ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico; con aminoácidos, por ejemplo los ácidos aspártico o glutámico; con ácido benzoico; o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como los ácidos alquil (C₁-C₄)- o aril-sulfónicos que están insustituidos o sustituidos (por ejemplo, por un halógeno) tal como el ácido metansulfónico o p-toluensulfónico. Los hidróxidos adecuados incluyen los hidróxidos inorgánicos, tales como el hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio. Los alcoholes comprenden los alcoholes de 1 a 12 átomos de carbono que pueden estar insustituidos o sustituidos, por ejemplo, por un halógeno).

50 En todos los aspectos de la presente invención expuestos anteriormente, la invención comprende, cuando proceda todos los enantiómeros y tautómeros de los compuestos de fórmula I. El experto en la materia reconocerá los compuestos que poseen propiedades ópticas (uno o más átomos de carbono quirales) o características tautoméricas. Los enantiómeros y/o tautómeros correspondientes pueden aislarse o prepararse por los procedimientos conocidos en la materia.

55 La invención se refiere además a los compuestos de utilización en la presente invención (primer y segundo aspectos) en sus varias formas cristalinas, formas polimórficas y formas anhidras. Está muy demostrado en la industria farmacéutica que los compuestos químicos pueden aislarse en cualquiera de dichas formas variando ligeramente el procedimiento de purificación y/o la forma de aislamiento de los solventes utilizados en la preparación de la síntesis de dichos compuestos.

La invención comprende además los compuestos (primer y segundo aspecto) de utilización en la presente invención en forma de profármaco. Dichos profármacos son generalmente compuestos de fórmula I en los que uno o más de los grupos apropiados ha sido modificado de modo que la modificación puede revertir en la administración a un ser humano o mamífero. Dicha reversión es realizada normalmente por una enzima natural presente en dicho sujeto, aunque es posible que se administre un segundo agente junto con dicho profármaco a fin de llevar a cabo la reversión *in vivo*. Ejemplos de dichas modificaciones comprenden el éster (por ejemplo, cualquiera de los descritos anteriormente), en el que la reversión puede realizarse por una esterasa, etc. Otros de dichos sistemas son bien conocidos por los expertos en la materia.

La presente invención también comprende composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención (primer y segundo aspectos). A este respecto, y en particular para la terapia humana, aun cuando los compuestos de la presente invención (incluyendo sus sales, ésteres farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables) pueden administrarse solos, generalmente se administrarán mezclados con un portador, excipiente o diluyente farmacéutico seleccionado con relación a la vía de administración deseada y a la práctica farmacéutica habitual.

Por lo tanto, la presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula I o II o a las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con por lo menos un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

A título de ejemplo, en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, los compuestos de la invención pueden mezclarse con algún o algunos aglutinante(s), lubricante(s), agente(s) de suspensión, agente(s) de recubrimiento y/o agente(s) de solubilización adecuados. Ejemplos de dichos excipientes adecuados para las diversas formas diferentes de composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden encontrarse en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª edición, (1994), editado por A. Wade y P. J. Weller.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden adaptarse a las vías de administración oral, rectal, vaginal, parenteral, intramuscular, intraperitoneal, intraarterial, intratecal, intrabronquial, subcutánea, intradérmica, intravenosa, nasal, bucal o sublingual.

Para la administración oral, se hace utilización específica de comprimidos prensados, píldoras, comprimidos, píldoras, gotas y cápsulas. Preferentemente, estas composiciones contienen entre 1 y 250 mg y más preferentemente entre 10 y 100 mg de ingrediente activo por dosis.

Otras formas de administración comprenden soluciones o emulsiones que pueden ser inyectadas por vía intravenosa, intraarterial, intratecal, subcutánea, intradérmica, intraperitoneal o intramuscular, y que se preparan a partir de soluciones esterilizadas o esterilizables. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden también estar en forma de supositorios, óvulos vaginales, suspensiones, emulsiones, lociones, pomadas, cremas, geles, atomizaciones, soluciones o en polvo.

Un método alternativo de administración transdérmica consiste en la utilización de un parche cutáneo. Por ejemplo, el ingrediente activo puede incorporarse en una crema constituida por una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. El ingrediente activo puede incorporarse también, a una concentración comprendida entre 1 y 10% en peso, en una pomada constituida por una cera blanca o una base de parafina blanda blanca junto con dichos estabilizantes y conservantes tal como pueda necesitarse.

Las formas inyectables pueden contener entre 10 y 1.000 mg, preferentemente entre 10 y 250 mg, de ingrediente activo por dosis.

Las composiciones pueden formularse en forma de dosificación unitaria, es decir, en forma de fracciones discretas que contienen una dosis unitaria o de una unidad múltiple o subunidad de una dosis unitaria.

Cualquier experto en la materia puede determinar fácilmente una dosis apropiada de una de las presentes composiciones a administrar a un paciente sin excesiva experimentación. Típicamente, un médico determinará la dosis existente que sea la más adecuada para cada paciente y variará con la edad, el peso y la respuesta de cada paciente. Las dosis expuestas en la presente memoria son a título de ejemplo del caso medio. Desde luego pueden existir casos individuales en los que los intervalos de dosificación superior o inferior se consideren, y tales casos están comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

En una forma de realización a título de ejemplo, una o más dosis de 10 a 150 mg/día se administrarán al paciente para el tratamiento del cáncer.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además uno o más agentes anticancerígenos adicionales, por ejemplo, los fármacos anticancerígenos existentes disponibles en el mercado.

Los agentes anticancerígenos en general son más eficaces cuando se utilizan combinados. En particular, es deseable la terapia de combinación a fin de impedir un solapamiento de mayores toxicidades, mecanismo de acción y mecanismo(s) de resistencia. Además, también es deseable administrar la mayoría de los fármacos a sus dosis máxi-

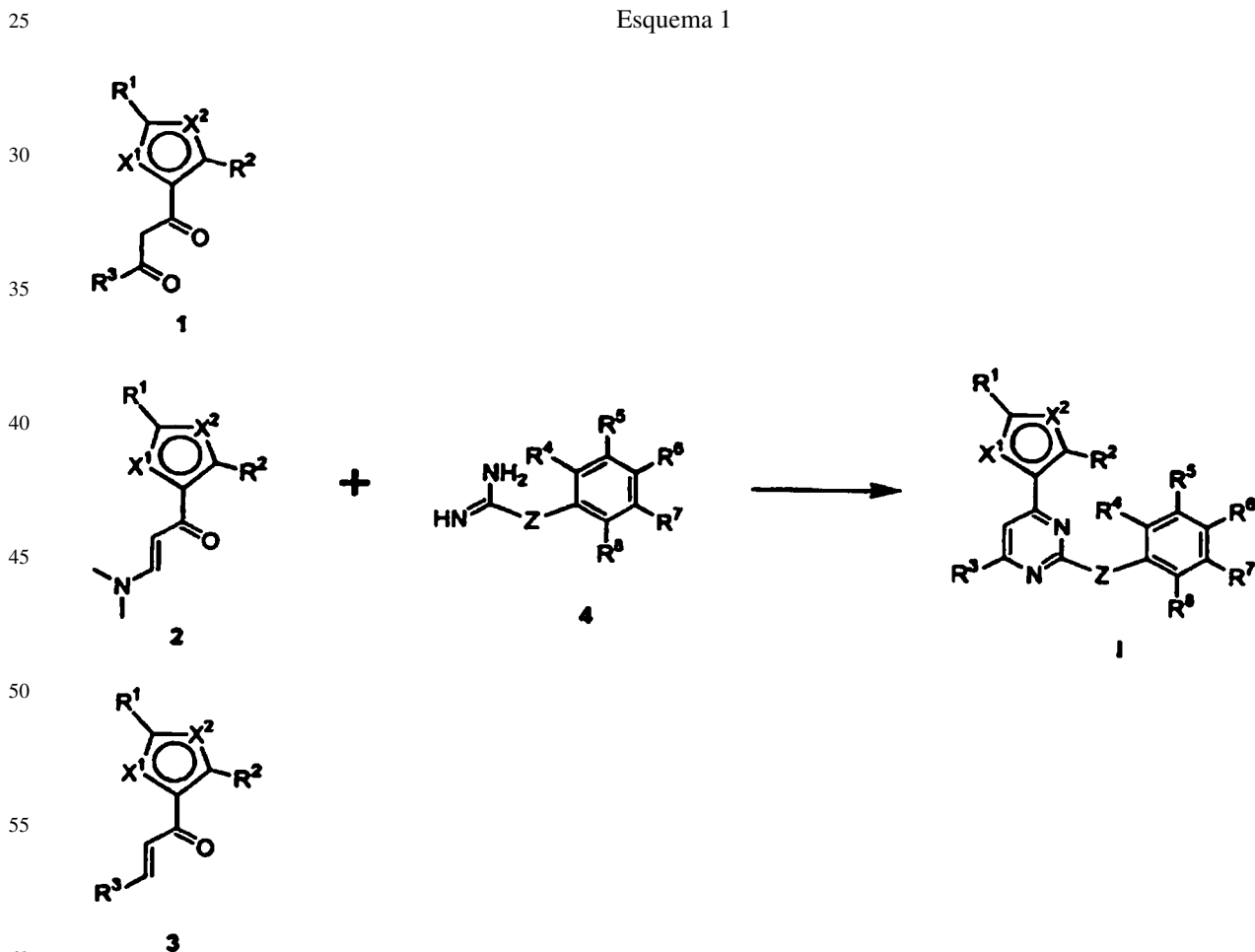
mas toleradas en intervalos de tiempo mínimos entre dichas dosis. Las principales ventajas de combinar los fármacos quimioterapéuticos consisten en que pueden favorecer efectos sinérgicos aditivos o posibles mediante interacciones bioquímicas y también pueden disminuir el afloramiento de la resistencia en células tumorales precoces que de otro modo hubieran sido responsables de iniciar la quimioterapia con un solo agente. Un ejemplo de utilización de interacciones bioquímicas al seleccionar combinaciones de fármacos se demuestra mediante la administración de leucovorina para aumentar la fijación de un metabolito intracelular activo de 5-fluorouracilo a su diana, timidilato sintetasa, aumentando de este modo sus efectos citotóxicos.

En los tratamientos actuales del cáncer y leucemia se utilizan numerosas combinaciones. Un estudio más extenso de las prácticas médicas puede encontrarse en "Oncologic Therapies" editado por E. E. Vokes y H. M. Golomb, publicado por Springer.

Pueden sugerirse combinaciones útiles estudiando la actividad inhibidora de crecimiento de los compuestos de ensayo con los agentes conocidos o susceptibles de ser valiosos en el tratamiento de un cáncer determinado inicialmente o de las estirpes celulares procedentes de este cáncer. Este procedimiento puede utilizarse también para determinar el orden de administración de los agentes, es decir antes, simultáneamente, o después de la administración. Dicho programa puede ser una característica de todos los agentes que actúan en el ciclo identificados en la presente memoria.

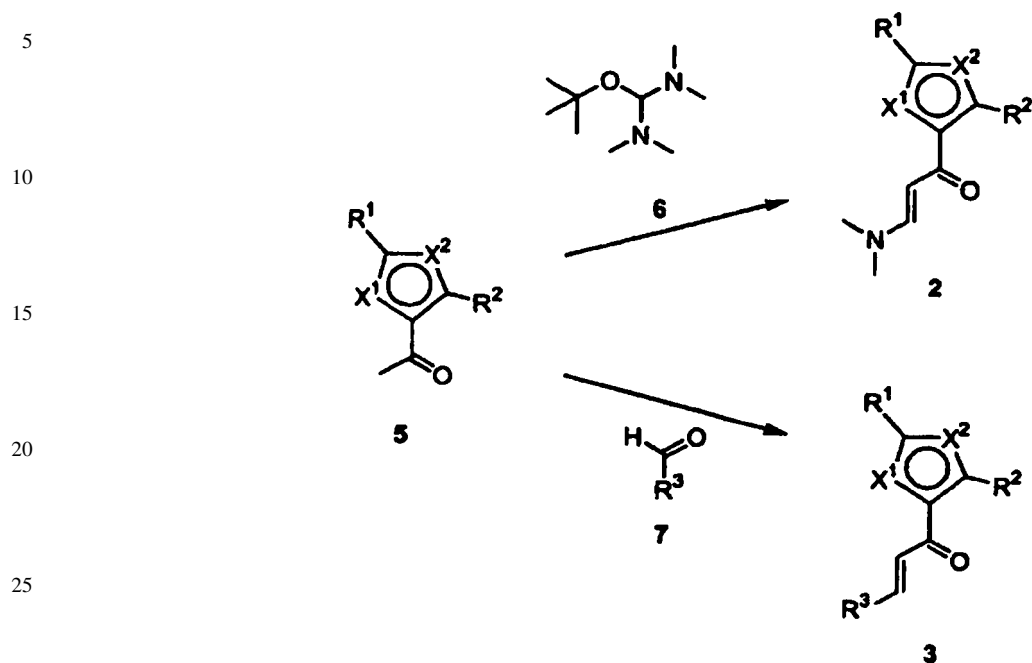
Los compuestos de la presente invención (I) pueden sintetizarse, por ejemplo, mediante una adaptación de la síntesis de Traube (A. R. Katritzky, I. Taher, *Can. J. Chem.* 1986, 64, 2087 y las referencias citadas en ésta), es decir, mediante la condensación entre los compuestos 1 de 1,3-dicarbonilo o acrilatos 2 ó 3 y amidina 4, como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



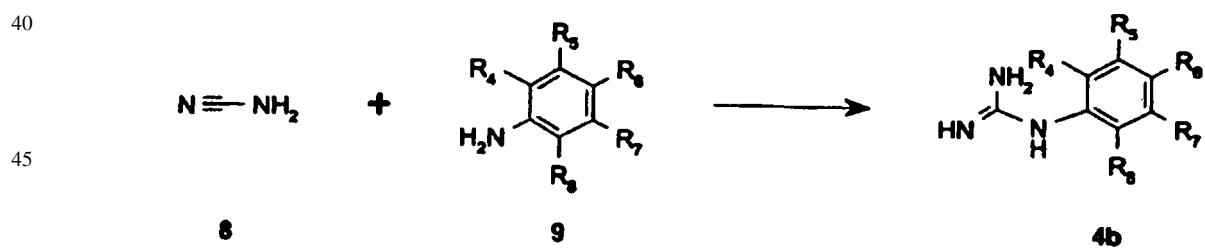
Los compuestos I de dicarbonilo a su vez pueden prepararse por muchos procedimientos conocidos en la técnica (J. March, en: *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism, and Structure*, 4ª ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1992, pág. 1283). Los acrilatos 2 y 3, que son particularmente adecuados para los fines de la presente invención, se obtienen a partir de las metilcetonas heterocíclicas 5 por condensación con terc-butoxisbis(dimetilamino) metano 6 (Esquema 2).

Esquema 2



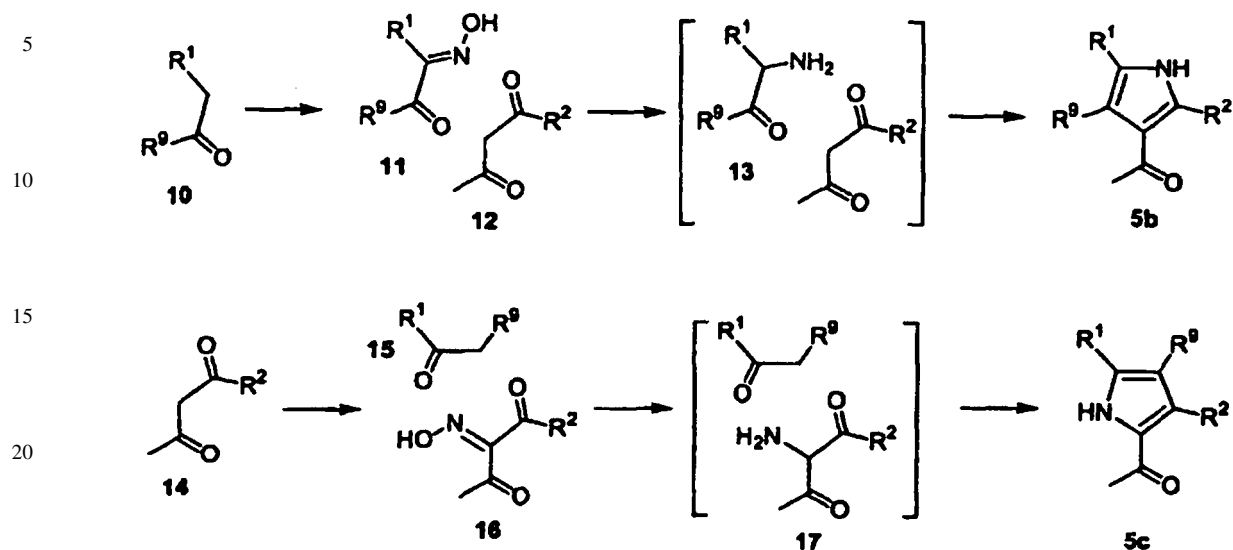
Los compuestos de diamino 4 serán las amidinas 4a o las guanidinas 4b, dependiendo de la definición de Z en la estructura general I. Las amidinas (HN=CRNH₂) pueden obtenerse a partir de precursores amínicos fácilmente disponibles por condensación con p. ej. ceteniminas, o por adición de amoniaco a nitrilos o imidatos adecuados. Las guanidinas 4b (Esquema 3) pueden elaborarse por numerosos procedimientos conocidos en la materia. Para los fines de la presente invención, la vía más útil es la aminación de cianamida 8 con anilinas 9.

Esquema 3



En el caso en que 5 sea un pirrol, pueden aplicarse dos sistemas (véase el Esquema 4), es decir el grupo acetilo que se utiliza para generar los precursores 2 y 3 de pirimidina esté en la posición 3 del pirrol (5: X¹ = CR⁹, X² = NH; es decir, la estructura 5b) o en la posición 2 del pirrol (X¹ = NH, X² = CR⁹; es decir, la estructura 5c).

Esquema 4



En ambos casos los anillos pirrólicos pueden montarse utilizando los procedimientos conocidos en la materia. Es particularmente relevante una modificación de la síntesis de Knorr (véase, p. ej. J. A. Joule, G. F. Smith, Heterocyclic Chemistry, 2ª ed., Van Nostrand Reinhold (UK) Co. Ltd., 1978, págs. 213-215). Para el sistema pirrol-3-ilo, activado (es decir, $R^1 = \text{COOEt}$, CN , etc.) se nitrosilan en primer lugar los compuestos de carbonilo 10. Las oximas 11 resultantes se condensan con compuestos de dicarbonilo 12 en presencia de p. ej., cinc-ácido acético o tionato acuoso, con formación del producto intermedio 13 α -aminocarbonilo reactivo. El sustituyente R^1 (p. ej., COOEt , CN) en los 3-acetilpirroles 5b resultantes pueden manipularse además bien directamente, o en contexto de los productos intermedios 2 o 3, o en los productos I de pirrolopirimidina. De este modo la descarboxilación ($R^1 = \text{COOEt}$) proporcionará productos con $R^1 = \text{H}$, la oxidación ($R^1 = \text{CN}$) proporcionará productos con $R^1 = \text{CONH}_2$, etc. Además, los productos con $R^1 = \text{H}$ pueden transformarse en varios derivados, particularmente por sustitución electrófila. De este modo pueden obtenerse fácilmente derivados en los que R^1 es, por ejemplo, un grupo halógeno, nitro, amino, alquilo, alquilamino, etc. En el caso del sistema pirrol-2-ilo se produce una situación análoga, aquí un grupo activador necesita estar presente en el componente carbonilo 15 (p. ej. $R^9 = \text{COOEt}$, CN , etc.). Éste se condensa con oximas 16 (procedentes de los compuestos dicarbonilo 14), de nuevo con formación del producto intermedio 17. El sustituyente R^9 en los productos 5c o los derivados pueden manipularse de la misma manera que el grupo R^1 en el sistema pirrol-3-ilo expuesto anteriormente.

Alternativamente, los compuestos de estructura general I pueden obtenerse a partir de precursores de pirimidina adecuados directamente, p. ej. a partir de pirimidinas 2,4-disustituidas (halógeno, amina, etc.) mediante sucesivas reacciones de sustitución.

La presente invención se describirá a continuación a título de ejemplo y con referencia a la figura siguiente:

La Figura 1 presenta la estructura química de los compuestos según la invención.

Ejemplos

Abreviaturas

LC-MS, cromatografía líquida-espectrometría de masas; RMN, espectroscopia de resonancia magnética nuclear; t.a. temperatura ambiente; PE, éter de petróleo (intervalo de ebullición 40-60°C); DMSO, sulfóxido de dimetilo.

General

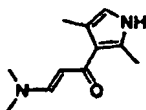
Se registraron espectros por RMN utilizando un instrumento Bruker DPX-300. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm (δ) de tetrametilsilano. Se utilizó EM Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) para la cromatografía en columna flash. Se determinaron los puntos de fusión con un electrotermómetro testo-720 de LEICA y no se corrigen. Los números de compuesto se presentan entre corchetes, cuando proceda.

ES 2 287 263 T3

Ejemplo 1

3-dimetilamino-1-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-propenona

5



10

Se calentó a 100°C durante 22 h una mezcla de 1-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-etanona (2 g, 15 mmol) en 5 ml de 1,1-bis-dimetilamino-3,3-dimetil-butan-2-ona. Los precipitados de la mezcla de reacción se pusieron en suspensión en EtOAc/PE con enfriamiento. Se filtro el producto en bruto, se lavó con EtOAc/PE y se secó al vacío para dar el compuesto del título como sólido púrpura (2,6 g). RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,25 (s, 6H, CH₃), 2,45 (s, 6H, CH₃), 5,46 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz, CH), 6,35 (s, 1H, pirrolil-H), 7,63 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz, CH).

15

Ejemplo 2

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina [1]

20

A una mezcla de 3-dimetilamino-1-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-propenona (1 mmol, 0,19 g) y nitrato de 4-fluorofenil guanidina (2 mmoles, 0,44 g) en 2-metoxietanol (5 ml) se añadió NaOH (40 mg). Se calentó la mezcla de reacción entre 100 y 120°C bajo N₂ durante 6 h. Se evaporó a sequedad el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía flash (EtOAc/PE 1:2). La recrystalización en EtOAc/PE proporcionó el compuesto del título (174 mg, 62%) como cristales marrones. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,21 (s, 3H, CH₃), 2,43 (s, 3H, CH₃), 6,33 (s, 1H, pirrolil-H), 6,73 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, pirimidinil-H), 7,00 (m, 2H, Ph-H), 7,79 (m, 2H, Ph-H), 8,28 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, pirimidinil-H), 9,16 (s, 1H, NH), 10,59 (s, 1H, NH).

25

Se prepararon los siguientes compuestos de manera análoga a la descrita anteriormente:

30

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina [2]

Sólido amarillo-anaranjado. P.F. 197-199°C. LC-MS: *m/z* = 310 (M+1). C₁₆H₁₅N₅O₂ necesita C, 62,12; H, 4,89; N, 22,64; se obtiene C, 62,61; H, 4,99; N, 22,20. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,71 (d, 6H, CH₃), 7,05 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, pirimidinil-H), 7,47 (m, 2H, Ph-H), 7,78 (m, 1H, Ph-H), 7,81 (s, 1H, Ar-H), 8,07 (m, 1H, Ph-H), 8,51 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, pirimidinil-H), 8,99 (br. s, 1H, NH), 9,91 (br. s, 1H, NH).

35

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-yodo-fenil)-amina [3]

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,26 (s, 3H, CH₃), 2,48 (s, 3H, CH₃), 6,80 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, pirimidinil-H), 7,47 (m, 2H, Ph-H), 7,57 (m, 2H, Ph-H), 7,23 (s, 1H, pirrolil-H), 8,32 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, pirimidinil-H).

40

(3,4-difluoro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina [4]

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,23 (s, 3H, CH₃), 2,46 (s, 3H, CH₃), 6,42 (m, 1H, pirrolil-H), 6,77 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, pirimidinil-H), 7,11 (m, 1H, Ph-H), 7,41 (m, 1H, Ph-H), 8,05 (m, 1H, Ph-H), 8,29 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, pirimidinil-H), 9,21 (s, 1H, Ph-H), 10,46 (br. s, 1H, NH).

45

(4-cloro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina [5]

P.F. 219-223°C. MS: [M+H]⁺ = 299,4 (C₁₆H₁₅ClN₄ necesita 298,8). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,19 (s, 3H, CH₃), 2,42 (s, 3H, CH₃), 6,48 (s, 1H, pirrolil-H), 6,82 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, pirimidinil-H), 7,31 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, Ph-H), 7,84 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, Ph-H), 8,34 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, pirimidinil-H), 9,45 (s, 1H, Ph-H), 10,72 (br. s, 1H, NH).

50

(3,5-difluoro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina [6]

P.F. 153,3-156,8°C. MS: [M+H]⁺ = 303,6 (C₁₆H₁₄F₂N₄ necesita 300,3). RMN de ¹H (CD₃OD) δ: 2,25 (s, 3H, CH₃), 2,47 (s, 3H, CH₃), 6,42-6,48 (m, 2H, pirrolil-H y Ph-H), 6,80 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, pirimidinil-H), 7,44-7,48 (m, 2H, Ph-H), 8,31 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, pirimidinil-H).

55

4-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenol [7]

P.F. 189,5-193,4°C. MS: [M+H]⁺ = 281,9 (C₁₆H₁₆N₄O necesita 280,3). RMN de ¹H (CD₃OD) δ: 2,23 (s, 3H, CH₃), 2,43 (s, 3H, CH₃), 6,44 (s, 1H, pirrolil-H), 6,75-6,78 (m, 3H, pirimidinil-H y Ph-H), 7,39 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Ph-H), 8,17 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, pirimidinil-H).

60

65

ES 2 287 263 T3

3-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenol [8]

P.F 169,0-174,6°C. MS: $[M+H]^+ = 281,3$ ($C_{16}H_{16}N_4O$ necesita 280,3). RMN de 1H (CD_3OD) δ : 2,26 (s, 3H, CH_3), 2,47 (s, 3H, CH_3), 6,44-6,48 (m, 2H, pirrolil-H, Ph-H), 6,84 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz, pirimidinil-H), 7,05-7,10 (m, 2H, Ph-H), 7,32 (m, 1H, Ph-H), 8,25 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, pirimidinil-H).

(2,4-difluoro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina [9]

P.F 219-220°C. MS: $[M+H]^+ = 302,6$ ($C_{16}H_{14}F_2N_2$ necesita 300,3). RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ : 2,10 (s, 3H, CH_3), 2,36 (s, 3H, CH_3), 6,43 (s, 1H, pirrolil-H), 6,77 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, pirimidinil-H), 7,06 (m, 1H, Ph-H), 7,27 (m, 1H, Ph-H), 7,66 (m, 1H, Ph-H), 8,25 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, pirimidinil-H), 8,71 (s, 1H, Ph-H), 10,70 (br. s, 1H, NH).

(2,4-difluoro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina [10]

P.F 158,5-159,7°C. MS: $[M+H]^+ = 335,4$ ($C_{16}H_{14}Cl_2N_2$ necesita 333,2). RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ : 2,18 (s, 3H, CH_3), 2,38 (s, 3H, CH_3), 6,51 (s, 1H, pirrolil-H), 6,90 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, pirimidinil-H), 7,46 (m, 1H, Ph-H), 7,71 (m, 1H, Ph-H), 8,05 (m, 1H, Ph-H), 8,36 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, pirimidinil-H), 8,49 (s, 1H, Ph-H), 10,80 (br. s, 1H, NH).

(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina [11]

P.F 187,7-190,7°C. MS: $[M+H]^+ = 368,6$ ($C_{17}H_{14}ClF_3N_4$ necesita 366,8). RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ : 2,19 (s, 3H, CH_3), 2,42 (s, 3H, CH_3), 6,50 (s, 1H, pirrolil-H), 6,89 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, pirimidinil-H), 7,61 (m, 1H, Ph-H), 8,08 (m, 1H, Ph-H), 8,39-8,42 (m, 2H, Ph-H y pirimidinil-H), 9,79 (s, 1H), 10,80 (br. s, 1H, NH).

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina [12]

P.F 165,6-167,9°C. MS: $[M+H]^+ = 332,9$ ($C_{17}H_{15}F_3N_4$ necesita 332,3). RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ : 2,26 (s, 3H, CH_3), 2,49 (s, 3H, CH_3), 6,56 (s, 1H, pirrolil-H), 6,94 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, pirimidinil-H), 7,67 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, Ph-H), 8,09 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, Ph-H), 8,45 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, pirimidinil-H), 9,82 (s, 1H, NH).

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-trifluorometil-fenil)-amina [13]

P.F 152,7-154,3°C. MS: $[M+H]^+ = 332,6$ ($C_{17}H_{15}F_3N_4$ necesita 332,3). RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ : 2,26 (s, 3H, CH_3), 2,48 (s, 3H, CH_3), 6,56 (s, 1H, pirrolil-H), 6,92 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, pirimidinil-H), 7,29 (m, 1H, Ph-H), 7,55 (m, 1H, Ph-H), 8,03 (m, 1H, Ph-H), 8,42-7,45 (m, 2H, pirimidinil-H y Ph-H), 9,73 (s, 1H, NH), 10,83 (br. s, 1H, NH).

(3-cloro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina [14]

P.F 140,4-144,2°C. MS: $[M+H]^+ = 299,5$ ($C_{16}H_{15}ClN_4$ necesita 298,8). RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ : 2,21 (s, 3H, CH_3), 2,44 (s, 3H, CH_3), 6,51 (s, 1H, pirrolil-H), 6,85 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, pirimidinil-H), 6,94 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, Ph-H), 7,28 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, Ph-H), 7,61 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, Ph-H), 8,19 (s, 1H, Ph-H), 8,37 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, pirimidinil-H), 9,55 (s, 1H, NH), 10,78 (br. s, 1H, NH).

N-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-N',N'-dimetil-benceno-1,4-diamina [15]

P.F 179,9-182,1°C. MS: $[M+H]^+ = 307,3$ ($C_{18}H_{21}N_5$ necesita 307,4). RMN de 1H ($CDCl_3$) δ : 2,25 (s, 3H, CH_3), 2,46 (s, 3H, CH_3), 2,91 (s, 6H, CH_3), 6,46 (s, 1H, pirrolil-H), 6,70 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 6,78 (dd, 2H, $J = 6,8, 2,2$ Hz, Ph-H), 6,79 (br. s, 1H, NH), 7,45 (dd, 2H, $J = 6,8, 2,2$ Hz, Ph-H), 7,80 (br. s, 1H, NH), 8,28 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H).

(3-cloro-4-yodo-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina [16]

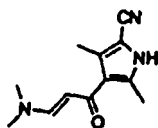
P.F 185,0-187,4°C. MS: $[M+H]^+ = 423,9$ ($C_{16}H_{14}ClIN_4$ necesita 424,7). RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ : 2,18 (s, 3H, CH_3), 2,41 (s, 3H, CH_3), 6,48 (s, 1H, pirrolil-H), 6,84 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz, pirimidinil-H), 7,40 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,4$ Hz, Ph-H), 7,75 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, Ph-H), 8,34 (m, 1H, Ph-H), 8,36 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz, pirimidinil-H), 9,61 (s, 1H, NH), 10,75 (s, 1H, NH).

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-amina [17]

P.F 200-202°C. MS: $[M+H]^+ = 407,4$ ($C_{16}H_{14}FIN_4$ necesita 408,2). RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ : 2,18 (s, 3H, CH_3), 2,40 (s, 3H, CH_3), 6,48 (s, 1H, pirrolil-H), 6,84 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz, pirimidinil-H), 7,35 (m, 1H, Ph-H), 7,64 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, Ph-H), 8,02 (dd, 1H, $J = 12,0, 2,2$ Hz, Ph-H), 8,36 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz, pirimidinil-H), 9,65 (s, 1H, NH), 10,75 (s, 1H, NH).

Ejemplo 3

4-(3-dimetilamino-acrilóil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo



Se diluyó cianoacetato de etilo (10 ml, 94 mmoles) con AcOH (20 ml) y se enfrió la solución a -10°C (baño de MeOH con hielo). Se disolvió en H_2O (10 ml) NaNO_2 (6,5 g, 94 mmoles) y la solución se añadió gota a gota durante un periodo de 40 min, manteniendo la temperatura interna $<0^{\circ}\text{C}$. Una vez terminada la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1 h con enfriamiento. Se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h más. Se diluyó la mezcla con ácido acético (50 ml) y H_2O (50 ml). Se añadió pentano-2,4-diona (10,6 ml, 103 mmoles) y se calentó la mezcla a $\sim 75^{\circ}\text{C}$. A esta mezcla de reacción se añadió Zn en polvo (6,9 g, 105 mmoles) en porciones durante un periodo de 30 min a una velocidad tal como para mantener la temperatura interna $<90^{\circ}\text{C}$. Se calentó a continuación la mezcla de reacción durante 30 min más antes de verter en H_2O (1 ml). A partir de la mezcla de reacción se filtró 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (3,67 g) como sólido blanco desvaído. Se extrajo el filtrado con EtOAc (3×500 ml). Se lavaron (salmuera) los extractos orgánicos combinados y se secaron (MgSO_4). Se evaporó el disolvente hasta un aceite marrón, que se purificó por cromatografía (100 g de SiO_2 eluido con heptano/EtOAc 4:1) para dar una recogida adicional (4,41 g) de este producto como sólido amarillo pálido (rendimiento total 72%).

Se disolvió el 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (1,2 g, 10 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (15 ml) y AlCl_3 (2,93 g, 22 mmoles) se añadió en porciones. Se purgó el vaso de reacción con N_2 y se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió gota a gota AcCl (0,71 ml, 10 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 h con enfriamiento y durante 3 h más a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de reacción mediante adición cuidadosa de HCl 2 M acuoso. La acidez de la mezcla se ajustó a aproximadamente pH 6 mediante adición de NaHCO_3 . Tras la separación de la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3×100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas (H_2O , a continuación salmuera), se secaron (MgSO_4) y se filtraron. Se evaporó el disolvente para dar 4-acetil-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (1,42 g, 88%) como un sólido tostado pálido. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,44 (s, 3H, CH_3), 2,45 (s, 3H, CH_3), 2,54 (s, 3H, CH_3), 8,75 (br. s, 1H, NH).

Se puso en suspensión el 4-acetil-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (1,38 g, 8,51 mmoles) en 1,1-bis-dimetilamino-3,3-dimetil-butan-2-ona (1,3 ml) y se calentó a 75°C durante 42 h. Se evaporó la mezcla de reacción a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en SiO_2 (heptano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 65%) como sólido tostado pálido. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 2,21 (s, 3H, CH_3), 2,31 (s, 3H, CH_3), 3,32 (s, 6H, CH_3), 5,22 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz, CH), 7,47 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz, CH), 11,96 (br. s, 1H, NH).

Ejemplo 4

3,5-dimetil-4-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo [31]

A una mezcla de 4-(3-dimetilamino-acrilóil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (1,0 mmoles, 0,22 g) y nitrato de 3-nitrofenil guanidina (1,5 mmoles, 0,36 g) en 2-metoxietanol (5 ml) se añadió K_2CO_3 (138 mg, 1,0 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 120°C en N_2 durante 18 h. Se evaporó a sequedad el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía flash (EtOAc/heptano 1:2) para proporcionar el compuesto del título como sólido amarillo claro. P.F. $258-259^{\circ}\text{C}$. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 336,1$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2$ necesita 334,3). RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 2,39 (s, 3H, CH_3), 2,49 (s, 3H, CH_3), 6,94 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 7,50 (t, 1H, $J = 8,3$ Hz, Ph-H), 7,81 (m, 1H, Ph-H), 7,94 (m, 1H, Ph-H), 8,45 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 8,94 (t, 1H, $J = 2,2$ Hz, Ph-H).

Se prepararon los siguientes compuestos de manera análoga a la descrita anteriormente:

4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [32]

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 307,7$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_5$ necesita 307,3). RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 2,30 (s, 3H, CH_3), 2,40 (s, 3H, CH_3), 6,84 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, pirimidinil-H), 7,00 (m, 2H, Ph-H), 7,73 (m, 2H, Ph-H), 8,40 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, pirimidinil-H), 9,46 (s, 1H, NH), 12,19 (br. s, 1H, NH).

4-[2-(4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [33]

P.F. $272-276^{\circ}\text{C}$. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 305,8$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$ necesita 305,3). RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 2,33 (s, 3H, CH_3), 2,41 (s, 3H, CH_3), 6,74-6,56 (m, 3H, pirimidinil-H/Ph-H), 7,36 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, Ph-H), 8,25 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz, pirimidinil-H).

ES 2 287 263 T3

3,5-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo [34]

P.F. 195,6-198,9°C. MS: $[M+H]^+ = 357,7$ ($C_{18}H_{14}F_3N_5$ necesita 357,3). RMN de 1H ($CDCl_3$) δ : 2,33 (s, 3H, CH_3), 2,44 (s, 3H, CH_3), 6,75 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 7,20 (br. s, 1H, NH), 7,50 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, Ph-H), 7,71 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, Ph-H), 8,39 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil), 8,40 (br. s, 1H, NH).

4-[2-(4-yodo-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [35]

P.F. 178,3-181,2°C. MS: $[M+H]^+ = 416,6$ ($C_{18}H_{14}IN_5$ necesita 415,2). RMN de 1H ($CDCl_3$) δ : 2,39 (s, 3H, CH_3), 2,49 (s, 3H, CH_3), 6,76 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 7,10 (br. s, 1H, NH), 7,44 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, Ph-H), 7,61 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, Ph-H), 8,42 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 8,45 (br. s, 1H, NH).

4-[2-(3-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [36]

P.F. 247-250°C. MS: $[M+H]^+ = 305,8$ ($C_{17}H_{15}N_5O$ necesita 305,3). RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ : 2,31 (s, 3H, CH_3), 2,41 (s, 3H, CH_3), 6,33 (m, 1H, Ph-H), 6,82 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 7,01 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, Ph-H), 7,11 (m, 1H, Ph-H), 7,33 (t, 1H, $J = 2,1$ Hz, Ph-H), 8,40 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz, pirimidinil-H), 9,18 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 12,20 (br. s, 1H, NH).

3,5-dimetil-4-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo [37]

P.F. 233-237°C. MS: $[M+H]^+ = 350,0$ ($C_{18}H_{16}N_6O_2$ necesita 348,6). RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ : 2,31 (s, 3H, CH_3), 2,42 (s, 3H, CH_3), 2,44 (s, 3H, CH_3), 6,92 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz, pirimidinil-H), 7,39 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, Ph-H), 7,87 (dd, 1H, $J = 8,1, 1,7$ Hz, Ph-H), 8,48 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 8,63 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz, Ph-H), 9,87 (s, 1H, NH), 12,21 (br. s, 1H, NH).

4-[2-(3-yodo-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [38]

P.F. 189,5-191,7°C. MS: $[M+H]^+ = 431,5$ ($C_{18}H_{16}IN_5$ necesita 429,6). RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ : 2,29 (s, 3H, CH_3), 2,32 (s, 3H, CH_3), 2,43 (s, 3H, CH_3), 6,85 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 7,20 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, Ph-H), 7,57 (m, 1H, Ph-H), 8,41-8,43 (m, 2H, Ph-H, pirimidinil-H), 9,48 (s, 1H, NH), 12,20 (br. s, 1H, NH).

4-[2-(4-cloro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [39]

P.F. 194,2-197,9°C. MS: $[M+H]^+ = 338,0$ ($C_{18}H_{16}ClN_5$ necesita 337,8). RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ : 2,27 (s, 3H, CH_3), 2,31 (s, 3H, CH_3), 2,41 (s, 3H, CH_3), 6,86 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz, pirimidinil-H), 7,28 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, Ph-H), 7,61 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,4$ Hz, Ph-H), 7,73 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz, Ph-H), 8,43 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 9,51 (s, 1H, NH), 12,21 (br. s, 1H, NH).

4-[2-(3-hidroxi-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [40]

P.F. 221-225°C. MS: $[M+H]^+ = 320,9$ ($C_{18}H_{17}N_5O$ necesita 319,4). RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ : 2,03 (s, 3H, CH_3), 2,29 (s, 3H, CH_3), 2,40 (s, 3H, CH_3), 6,78 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 6,89 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, Ph-H), 7,02 (dd, 1H, $J = 8,3, 1,7$ Hz, Ph-H), 7,29 (d, 1H, $J = 0,7$ Hz, Ph-H), 8,37 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, pirimidinil-H), 9,08 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 12,17 (br. s, 1H, NH).

4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [41]

P.F. 161,3-164,1°C. MS: $[M+H]^+ = 321,6$ ($C_{18}H_{16}FN_5$ necesita 321,4). RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ : 2,19 (s, 3H, CH_3), 2,30 (s, 3H, CH_3), 2,42 (s, 3H, CH_3), 6,82 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 7,03 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz, Ph-H), 7,53 (m, 1H, Ph-H), 7,61 (dd, 1H, $J = 7,1, 2,4$ Hz, Ph-H), 8,39 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 9,36 (s, 1H, NH), 12,20 (br. s, 1H, NH).

4-[2-(3-fluoro-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [42]

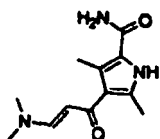
P.F. 177,7-179,9°C. MS: $[M+H]^+ = 322,5$ ($C_{18}H_{16}FN_5$ necesita 321,3). RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ : 2,15 (s, 3H, CH_3), 2,30 (s, 3H, CH_3), 2,43 (s, 3H, CH_3), 6,86 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 7,13 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz, Ph-H), 7,36 (dd, 1H, $J = 8,1, 1,7$ Hz, Ph-H), 7,75 (dd, 1H, $J = 12,9, 1,5$ Hz, Ph-H), 8,43 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz, pirimidinil-H), 9,56 (s, 1H, NH), 12,21 (br. s, 1H, NH).

4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [43]

P.F. 190,6-193,7°C. MS: $[M+H]^+ = 334,7$ ($C_{19}H_{20}N_6$ necesita 332,4). RMN de 1H ($CDCl_3$) δ : 2,36 (s, 3H, CH_3), 2,46 (s, 3H, CH_3), 2,94 (br. s, 6H, CH_3), 6,66 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, pirimidinil-H), 6,79-6,80 (m, 2H, Ph-H), 7,05 (br. s, 1H, NH), 7,40-7,43 (m, 2H, Ph-H), 8,34 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 8,52 (br. s, 1H, NH).

Ejemplo 5

Amida del ácido 4-(3-dimetilamino-acriloil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico



Se disolvió parcialmente 1-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-etanona (1,1 g, 10 mmoles) en una solución 2 M de amoníaco en MeOH y H₂O₂ (10 ml de una solución al 27% p/p en H₂O) se añadió gota a gota durante un periodo de 40 min a una velocidad tal como para mantener la temperatura interna ≤30°C. Se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. El sólido en suspensión blanco resultante se filtró y se recrystalizó en EtOAc para proporcionar la amida del ácido 4-acetil-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico (1,06 g). Se puso en suspensión una alícuota (720 mg, 4 mmoles) en 1,1-bis-dimetilamino-3,3-dimetil-butano-2-ona (2 ml, 9,6 mmoles) en un matraz arrastrado con N₂ y se calentó a 75°C durante 48 h. Se enfrió la mezcla en bruto y se purificó por cromatografía en SiO₂ (gradiente de elución EtOAc/MeOH). Se obtuvo el compuesto del título (449 mg) como un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,46 (s, 3H, CH₃), 2,90 (br. s, 2H, NH), 3,09 (s, 3H, CH₃), 3,13 (s, 3H, CH₃), 5,23 (d, 1H, J = 12,4 Hz, CH), 7,38 (d, 1H, J = 12,7 Hz, CH), 10,97 (br. S, 1H, NH).

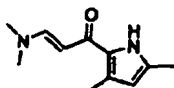
Ejemplo 6

Amida del ácido 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico [44]

Se disolvieron parcialmente en 2-metoxietanol (5 ml) la amida del ácido 4-(3-dimetilamino-acriloil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico (100 mg, 0,43 mmoles), nitrato de 4-fluorofenilguanidina (139 mg, 0,65 mmoles) y K₂CO₃ (94 mg, 0,68 mmoles) y se calentó a 120°C durante 18 h. Se concentró la mezcla al vacío y se purificó por cromatografía en SiO₂ (elución con gradiente EtOAc/MeOH). Se disgregó el producto en bruto en iPr₂O para proporcionar el compuesto del título (31 mg) como sólido amarillo pálido. P.F. 93,5-96,8°C. MS: [M+H]⁺ = 326,9 (C₁₇H₁₆FN₅O necesita 325,3). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,36 (s, 3H, CH₃), 2,39 (s, 3H, CH₃), 6,79 (d, 1H, J = 5,4 Hz, pirimidinil-H), 6,92 (br. s, 2H, NH), 7,07 (t, 2H, J = 8,5 Hz, Ph-H), 7,76-7,78 (m, 2H, Ph-H), 8,36 (d, 1H, J = 5,4 Hz, pirimidinil-H), 9,41 (s, 1H, NH), 11,24 (br. s, 1H, NH).

Ejemplo 7

3-dimetilamino-1-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-propenona



Se diluyó pentano-2,4-diona (10,3 ml, 0,1 moles) con AcOH y se enfrió a 0°C. Se disolvió NaNO₂ (6,9 g, 0,1 moles) en H₂O (10 ml) y se añadió gota a gota, manteniendo la temperatura interna ≤10°C. Se agitó la mezcla durante 1 h con enfriamiento, a continuación 3 h a temperatura ambiente. Se disolvió acetoacetato de etilo (14 ml, 0,11 moles) en AcOH/H₂O 1:1 (100 ml) y se añadió Zn en polvo (7,19 g, 0,11 moles). A esto se añadió la solución de oxima y se calentó la mezcla a 100°C durante 30 min, a continuación se vertió en H₂O (0,8 l). Se extrajo la mezcla acuosa con EtOAc (3 × 500 ml). Se lavaron (salmuera) los extractos orgánicos combinados, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en SiO₂ (elución en gradiente de heptano/EtOAc) para proporcionar el éster etílico del ácido 5-acetil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (4,32 g). Se añadió una alícuota (3,5 g, 16,7 mmoles) a KOH (4,22 g, 75,3 mmoles) disuelto en H₂O (5 ml) y se calentó la mezcla a 130°C durante 18 h. Se enfrió después, se diluyó con H₂O (50 ml) y se acidificó con HCl 2 M acuoso. Esta mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron (salmuera), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en SiO₂ (EtOAc) para proporcionar 1-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-etanona (1,05 g). Una alícuota (536 mg, 3,9 mmoles) se puso en suspensión en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (1,2 ml, 8,8 mmoles) en un matraz con arrastre de N₂ y se calentó a 90°C durante 48 h. Se enfrió la mezcla y se disgregó en EtOAc frío. El precipitado resultante se filtró y se lavó con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (444 mg) como amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,41 (s, 3H, CH₃), 2,23 (s, 3H, CH₃), 2,23 (br. s, 6H, CH₃), 4,77 (d, 1H, J = 12,4 Hz, CH), 4,95 (s, 1H, pirrolil-H), 6,85 (d, 1H, J = 12,4 Hz, CH).

Ejemplo 8

[4-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina [45]

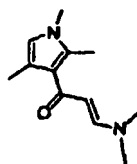
3-dimetilamino-1-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-propenona (125 mg, 0,65 mmoles), nitrato de 4-fluorofenil guanidina (211 mg, 0,98 mmoles) y K₂CO₃ (149 mg, 1,08 mmoles) se disolvieron parcialmente en 2-metoxietanol y se

ES 2 287 263 T3

calentó a 120°C durante 18 h. Se concentró la mezcla al vacío y se purificó por cromatografía en SiO₂ (cartucho 5-g Isolute SI™ eluido con un gradiente de heptano/EtOAc). Se disgregó el producto en bruto en iPr₂O para proporcionar el compuesto del título (158 mg) como sólido amarillo pálido. P.F. 168,4-171,5°C. MS: [M+H]⁺ = 283,9 (C₁₆H₁₅FN₄ necesita 282,3). RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,35 (s, 3H, CH₃), 5,85 (s, 1H, pirrolil-H), 6,83 (d, 1H, J = 5,6 Hz, pirimidinil-H), 6,87 (br. s, 1H, NH), 7,05 (t, 2H, J = 8,5 Hz, Ph-H), 7,51-7,54 (m, 2H, Ph-H), 8,26 (d, 1H, J = 5,4 Hz, pirimidinil-H), 9,08 (br. s, 1H, NH).

Ejemplo 9

10 *3-dimetilamino-1-(1,2,4-trimetil-1H-pirrol-3-il)-propenona*



20 Se disolvió parcialmente KOH (818 mg, 14,6 mmoles) en DMSO (15 ml) y se agitó durante 5 min. Se añadió 1-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-etanona (1 g, 7,3 mmoles) en pequeñas porciones y se agitó la mezcla durante 45 min. Se añadió gota a gota yodometano (0,54 ml, 8,75 mmoles) a un ritmo tal como para mantener la temperatura interna ≤30°C. Se agitó la mezcla durante 45 min más, a continuación se vertió en H₂O (50 ml) y se extrajo con Et₂O (3 × 60 ml). Se lavaron (salmuera) los extractos orgánicos combinados, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar 1-(1,2,4-trimetil-1H-pirrol-3-il)-etanona (1,06 g) como sólido rosado. Esto se puso en suspensión en 1,1-bis-dimetilamino-3,3-dimetil-butan-2-ona (3,6 ml, 17,5 mmoles) en un matraz con arrastre de N₂ y se calentó a 70°C durante 36 h. Se evaporó la mezcla al vacío y se disgregó el residuo en EtOAc. Se obtuvo el compuesto del título (973 mg) como sólido rojizo. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,30 (s, 3H, CH₃), 1,51 (s, 3H, CH₃), 2,20 (br. s, 6H, CH₃), 2,66 (s, 3H, CH₃), 4,57 (d, 1H, J = 12,5 Hz, CH), 5,53 (s, 1H, pirrolil-H), 6,72 (d, 1H, J = 12,7 Hz, CH).

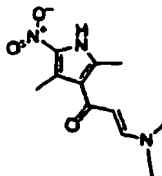
Ejemplo 10

(4-fluoro-fenil)-[4-(1,2,4-trimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina [46]

35 3-dimetilamino-1-(1,2,4-trimetil-1H-pirrol-3-il)-propenona (150 mg, 0,73 mmoles), nitrato de 4-fluorofenil guanidina (189 mg, 0,87 mmoles) y K₂CO₃ (144 mg, 1,04 mmoles) se disolvieron parcialmente en 2-metoxietanol (3 ml) y se calentó a 110°C durante 36 h. Se concentró la mezcla al vacío y se purificó por cromatografía en SiO₂ (elución con un gradiente de heptano/EtOAc). Se obtuvo el compuesto del título (20 mg) como sólido parduzco después de la recrystalización en iPr₂O/heptano. P.F. 124,2-128,3°C. MS: [M+H]⁺ = 298,4 (C₁₇H₁₇FN₄ necesita 296,3). RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,21 (s, 3H, CH₃), 2,42 (s, 3H, CH₃), 3,51 (s, 3H, CH₃), 6,40 (s, 1H, pirrolil-H), 6,76 (d, 1H, J = 5,4 Hz, pirimidinil-H), 7,01 (t, 2H, J = 8,8 Hz, Ph-H), 7,58-7,61 (m, 2H, Ph-H), 7,70 (br. s, 1H, NH), 8,28 (d, 1H, J = 5,6 Hz, pirimidinil-H).

Ejemplo 11

3-dimetilamino-1-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-propenona



50 Se añadió gota a gota HNO₃ (0,28 ml de una solución acuosa al 69% p/v, 4,37 mmoles) a Ac₂O (5 ml) a temperatura ambiente, manteniendo la temperatura interna ≤25°C. Se agitó la mezcla de nitración a temperatura ambiente durante 15 min antes de enfriar a -40°C. Se disolvió 1-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-etanona (500 mg, 3,64 mmoles) en Ac₂O (6 ml) y se añadió gota a gota, manteniendo la temperatura interna ≤-30°C. Se agitó la mezcla a -40°C durante 30 min, después a -10°C durante 30 min más. Se vertió la mezcla en agua con hielo (50 ml) y se extrajo con Et₂O (3 × 60 ml). Se lavaron (salmuera) los extractos orgánicos combinados, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar un sólido marrón oscuro. Éste se recrystalizó en MeOH para proporcionar 1-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-etanona (158 mg). Se puso en suspensión una alícuota (150 mg, 0,82 mmoles) en 1,1-bis-dimetilamino-3,3-dimetil-butan-2-ona (0,42 ml, 2,02 mmoles) en un matraz con arrastre de N₂ y se calentó a 70°C durante 18 h. Se disgregó la mezcla en EtOAc para proporcionar el compuesto del título (119 mg) como sólido marrón. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,40 (s, 3H, CH₃), 2,80 (br. s, 3H, CH₃), 3,07 (br. s, 3H, CH₃), 5,19 (d, 1H, J = 12,7 Hz, CH), 7,45 (d, 1H, J = 12,4 Hz, CH), 12,76 (br, 1H, NH).

ES 2 287 263 T3

Ejemplo 12

[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina [47]

5 Se disolvieron parcialmente 3-dimetilamino-1-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-propenona (110 mg, 1,46 mmoles), nitrato de 4-fluorofenil guanidina (150 mg, 0,7 mmoles) y K_2CO_3 (193 mg, 1,4 mmoles) en 2-metoxietanol y se calentó a 120°C durante 18 h. Se concentró la mezcla al vacío y se purificó por cromatografía en SiO_2 (elución con gradiente de heptano/EtOAc). Se disgregó el producto en bruto en iPr_2O para proporcionar el compuesto del título (22 mg) como sólido anaranjado pálido. P.F. 166,3-170,1°C. MS: $[M+H]^+ = 329,3$ ($C_{16}H_{14}FN_5O_2$ necesita 327,3). RMN de 1H (DMSO- d_6) δ : 2,49 (s, 3H, CH_3), 2,59 (s, 3H, CH_3), 6,73 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 7,04 (t, 2H, $J = 8,8$ Hz, Ph-H), 7,07 (br. s, 1H, NH), 7,55-7,58 (m, 2H, Ph-H), 8,44 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 9,40 (br. s, 1H, NH).

Se preparó el compuesto siguiente de manera análoga:

15

N-[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-*N,N'*-dimetil-benceno-1,4-diamina [48]

P.F. 265-268°C. MS: $[M+H]^+ = 353,0$ ($C_{18}H_{20}N_6O_2$ necesita 352,4). RMN de 1H (DMSO- d_6) δ : 2,39 (s, 3H, CH_3), 2,48 (br. s, 6H, CH_3), 2,82 (s, 3H, CH_3), 6,69 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, Ph-H), 6,74 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 7,50 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, Ph-H), 8,38 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 9,18 (s, 1H, NH), 13,00 (br. s, 1H, NH).

20

Ejemplo 13

[4-(5-amino-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina [49]

25

Se disolvió [4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina (45 mg, 0,14 mmoles) en EtOH (3 ml) y se añadió catalizador Pd(C) al 10% (10 mg), seguido de hidrato de hidrazina (48 μ l de una solución acuosa al 55% p/p, 0,84 mmoles). Se calentó a reflujo la mezcla durante 18 h. Se filtró la mezcla enfriada a través de una almohadilla de filtro auxiliar Celite y el filtrado se evaporó al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en SiO_2 (EtOAc/amoniaco 2 M 20:1 en MeOH) para proporcionar el compuesto del título (14 mg) como sólido amarillo. P.F. 227-231°C. MS: $[M+H]^+ = 397,8$ ($C_{16}H_{16}FN_5$ necesita 297,3). RMN de 1H ($CDCl_3$) δ : 1,98 (s, 3H, CH_3), 2,37 (s, 3H, CH_3), 4,86 (br. s, 2H, NH_2), 6,65 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, pirimidinil-H), 7,03 (t, 2H, $J = 8,3$ Hz, Ph-H), 7,49 (br. s, 2H, NH), 7,58-7,61 (m, 2H, Ph-H), 8,53 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, pirimidinil-H).

30

Ejemplo 14

[4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina [50]

Se disolvió [4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina (80 mg, 0,28 mmoles) en THF (4 ml) y se enfrió a -50°C. Se disolvió *N*-bromosuccinimida (55 mg, 0,31 mmoles) en THF (2 ml) y se añadió gota a gota, manteniendo la temperatura interna $\leq 40^\circ C$. Se agitó la mezcla durante 1 h con enfriamiento, a continuación se evaporó al vacío. Se trató el residuo con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3×10 ml). Se lavaron (salmuera) los extractos orgánicos combinados, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en SiO_2 (elución con gradiente de heptano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (19 mg) como sólido anaranjado después de la recristalización en iPr_2O . P.F. 181,4-183,3°C. MS: $[M+H]^+ = 362,9$ ($C_{16}H_{14}BrFN_4$ necesita 361,2). RMN de 1H ($CDCl_3$) δ : 2,10 (s, 3H, CH_3), 2,36 (s, 3H, CH_3), 6,56 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 6,97 (t, 2H, $J = 8,3$ Hz, Ph-H), 7,00 (br. s, 1H, NH), 7,79-7,52 (m, 2H, Ph-H), 8,85 (br. s, 1H, NH), 8,26 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H).

45

Se preparó el compuesto siguiente de manera análoga:

[4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina [51]

P.F. 198,1-203°C. MS: $[M+H]^+ = 389,3$ ($C_{16}H_{14}BrN_5O_4$ necesita 361,2). RMN de 1H ($CDCl_3$) δ : 2,49 (s, 3H, CH_3), 2,59 (s, 3H, CH_3), 6,73 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 7,04 (t, 2H, $J = 8,8$ Hz, Ph-H), 7,57 (m, 2H, Ph-H), 7,90 (br. s, 1H, NH), 8,44 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, pirimidinil-H), 9,40 (br. s, 1H, NH).

55

Ejemplo 15

[4-(5-cloro-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina [52]

Se disolvió [4-(2,4-dimetil-5-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina (80 mg, 0,28 mmoles) en THF (4 ml) y se enfrió a -60°C. Se disolvió *N*-clorosuccinimida (41 mg, 0,31 mmoles) en THF (2 ml) y se añadió gota a gota, manteniendo la temperatura interna $\leq 50^\circ C$. Se agitó la mezcla durante 30 min con enfriamiento, a continuación se evaporó al vacío. Se trató el residuo con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3×10 ml). Se lavaron (salmuera) los extractos orgánicos combinados, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en SiO_2 (elución con gradiente de heptano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (37 mg) como sólido anaranjado después de la recristalización en iPr_2O . P.F. 200-203°C. MS: $[M+H]^+ = 317,7$

65

ES 2 287 263 T3

(C₁₆H₁₄ClFN₄ necesita 316,8). RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,17 (s, 3H, CH₃), 2,42 (s, 3H, CH₃), 6,77 (d, 1H, *J* = 5,9 Hz, pirimidinil-H), 7,02-7,06 (m, 3H, Ph-H, NH), 7,54-7,56 (m, 2H, Ph-H), 7,95 (br. s, 1H, NH), 8,25 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, pirimidinil-H).

5 Ejemplo 16

[4-(5-dietilaminometil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina [53]

Se diluyó dietilamina (40 μl, 0,31 mmoles) con metanol (0,5 ml) y se añadió formaldehído (30 μl de una solución acuosa al 37% p/p, 0,37 mmoles). Se añadió [4-(2,4-dimetil-5-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina (87 mg, 0,31 mmoles) en pequeñas porciones y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 1,5 h se diluyó la mezcla con H₂O (10 ml). Se filtró el precipitado resultante y se disgregó en HCl acuoso 2 M. Se filtró la mezcla y se lavó el filtrado con NaOH acuoso 2 M. Se extrajo el filtrado con EtOAc (3 × 15 ml). Se lavaron (salmuera) los extractos orgánicos combinados, se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron al vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en SiO₂ (elución con gradiente de heptano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (36 mg) como sólido anaranjado tras la recristalización en iPr₂O. P.F. 71,9-74,2°C. MS: [M+H]⁺ = 367,7 (C₂₁H₂₆FN₅ necesita 367,5). RMN de ¹H (CD₃OD) δ: 1,10 (t, 6H, *J* = 7,1 Hz, CH₃), 2,19 (s, 3H, CH₃), 2,41 (s, 3H, CH₃), 2,58 (t, 4H, *J* = 7,8 Hz, CH₂), 3,56 (s, 2H, CH₂), 6,78 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, pirimidinil-H), 7,00 (t, 2H, *J* = 8,5 Hz, Ph-H), 7,61-7,63 (m, 2H, Ph-H), 8,22 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, pirimidinil-H).

Los compuestos siguientes se prepararon de manera análoga:

[4-(5-dimetilaminometil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina [54]

P.F. 88,4-91,6°C. MS: [M+H]⁺ = 340,6 (C₁₉H₂₂FN₅ necesita 339,4). RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,18 (s, 3H, CH₃), 2,56 (s, 6H, CH₃), 2,42 (s, 3H, CH₃), 3,38 (s, 2H, CH₂), 6,75 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, pirimidinil-H), 7,00 (t, 2H, *J* = 8,6 Hz, Ph-H), 7,13 (br. s, 1H, NH), 7,56-7,59 (m, 2H, Ph-H), 8,31 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz, pirimidinil-H), 8,55 (br. s, 1H, NH).

[4-(2,4-dimetil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina [55]

P.F. 94,7-97,6°C. MS: [M+H]⁺ = 382,1 (C₂₁H₂₄FN₅O necesita 381,5). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,12 (s, 3H, CH₃), 2,33-2,35 (m, 7H, CH₃, CH₂), 3,55 (m, 4H, CH₂), 4,03 (s, 2H, CH₂), 6,73 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, pirimidinil-H), 7,08 (t, 2H, *J* = 9,0 Hz, Ph-H), 7,74-7,78 (m, 2H, Ph-H), 8,28 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, pirimidinil-H), 9,27 (s, 1H, NH), 10,76 (s, 1H, NH).

[4-[2,4-dimetil-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina [56]

P.F. 120,4-123,1°C. MS: [M+H]⁺ = 396,4 (C₂₂H₂₇FN₅ necesita 394,5). RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,62 (br. s, 4H, CH₂), 2,10 (s, 3H, CH₃), 2,34 (s, 3H, CH₃), 2,37 (s, 3H, CH₃), 2,43 (br. s, 4H, CH₂), 3,42 (s, 2H, CH₂), 6,67 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, pirimidinil-H), 6,91-6,96 (m, 3H, Ph-H, NH), 7,50-7,52 (m, 2H, Ph-H), 8,24 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, pirimidinil-H), 8,30 (br. s, 1H, NH).

Ejemplo 17

45 Especificidad para cinasa del compuesto seleccionado

Se investigó la selectividad para cinasa en los compuestos seleccionados de los ejemplos anteriores. Se utilizó un panel de proteína cinasas, incluyendo las CDK aplicables a la presente invención, así como un número representativo de cinasas funcionalmente no relacionadas.

Los ensayos para CDK4/ciclina D1, CDK2/ciclina E, CDK1/ciclina B cinasa pueden realizarse controlando la fosforilación de GST-Rb en un sistema apropiado. De este modo, la fosforilación de GST-Rb, producida por CDK4/ciclina D1, CDK2/ciclina E, CDK1/ciclina B se determina mediante la incorporación de fosfato radiomarcado en GST-Rb(772-928) utilizando ATP radiomarcado en un ensayo de cinasa formato *in vitro* de 96 pocillos. La mezcla de reacción de fosforilación (volumen total de 40 μl) estaba constituida por HEPES 50 mM pH 7,4, MgCl₂ 20 mM, EGTA 5 mM, DTT 2 mM, β-glicerofosfato 20 mM, NaF 2 mM, Na₃VO₄ 1 mM, mezcla de inhibidores de proteasa (Sigma, véase anteriormente), 0,5 mg/ml de BSA, 1 μg de complejo enzimático purificado, 10 μl de perlas de GST-Rb-Sepharose, ATP 100 μM, 0,2 μCi de ³²P-ATP. La reacción se llevó a cabo durante 30 min a 30°C con agitación constante. Al final de este periodo se añade a cada pocillo 100 μl de HEPES 50 mM, pH 7,4 y ATP 1 mM y se transfiere el volumen total a una placa filtrada de GFC. Se lava la placa 5 veces con 200 μl de HEPES 50 mM, pH 7,4 y ATP 1 mM. A cada pocillo se añadieron 50 μl de líquido de centelleo y se mide la radioactividad de las muestras en un contador de centelleo (Topcount, HP). Se calcularon los índices IC₅₀ de diferentes péptidos utilizando el programa informático GraFit.

Alternativamente, pueden realizarse ensayos de CDK2/ciclina A cinasa en placas de 96 pocillos utilizando CDK2/ciclina A recombinante. El tampón de análisis estaba constituido por β-glicerofosfato 25 mM, MOPS 20 mM, EGTA 5 mM, DTT 1 mM, NaVO₃ 1 mM, pH 7,4, en el que se añaden 2 a 4 μg de CDK2/ciclina A con sustrato pRb(773-928). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla Mg/ATP (MgCl₂ 15 mM, ATP 100 μM con 30 a 50 kBq

ES 2 287 263 T3

por pocillo de [γ - 32 P]-ATP) y las mezclas se incuban durante 10 a 30 min, como se requiera, a 30°C. Se interrumpieron las reacciones en hielo, seguido de filtración a través de placas de filtración p81 (Whatman Polyfiltronics, Kent, UK). Después de lavar 3 veces con ácido ortofosfórico 75 mM, se secaron las placas, se añadió líquido de centelleo y se incorporó radioactividad medida en un contador de centelleo (TopCount, Packard Instruments, Pangbourne, Berks, UK).

La actividad de PKC α puede medirse mediante la incorporación de fosfato radiomarcado en Histona 3, según se describe. La mezcla de reacción (volumen total de 65 μ l) está constituida por Tris-HCl 50 mM, acetato cálcico 1 mM, DTT 3 mM, 0,03 mg/ml de fosfatidilserina, 2,4 μ g/ml de PMA, NP40 al 0,04%, Mg/Cl 12 mM, 100 ng de PKC α purificada, 0,2 mg/ml de Histona 3, ATP 100 μ M, 0,2 μ Ci de [γ - 32 P]-ATP. La reacción se lleva a cabo durante 15 min a 37°C en un agitador de microplacas y se interrumpe añadiendo 10 μ l de ácido ortofosfórico 75 mM y colocando la placa sobre hielo. 50 μ l de la mezcla de reacción se transfiere a la placa filtrante P81 y tras el lavado del fosfato radioactivo libre (3 veces con 200 μ l de ácido ortofosfórico 75 mM por pocillo) se añadieron a cada pocillo 50 μ l de líquido de centelleo (Microscint 40) y se mide la radioactividad en el contador de centelleo (Topcount, HP).

Para su utilización en dichos ensayos CDK2 y/o PKC pueden obtenerse a partir de fuentes disponibles o producirse por procedimientos recombinantes como se describe. CDK2/ciclina E marcada con His y CDK1/ciclina B pueden coexpresarse y PKC α expresarse singularmente en células de insecto Sf 9 infectadas con los montajes de baculovirus apropiados. Se recogen las células dos días después de la infección mediante centrifugación a baja velocidad y las proteínas se purifican a partir de los sedimentos de células de insecto por cromatografía de metal-quelato. En resumen, el sedimento de células de insectos se lisa en tampón A (Tris-HCl 10 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, NP40 al 0,02% y β -mercaptoetanol 5 mM, NaF 1 mM, Na₃VO₄ 1 mM y mezcla de inhibidores de proteasa (Sigma) que contienen AEBSF, pepstatina A, E64, bestatina, leupeptina) por tratamiento con ultrasonidos. La fracción soluble se clarifica por centrifugación y se carga en Ni-NTA-agarosa (Qiagen). Las proteínas no ligadas se lavaron con NaCl 300 mM, imidazol 5-15 mM en tampón A y las proteínas ligadas se eluyen con imidazol 250 mM en tampón A. Las proteínas purificadas se dializan exhaustivamente frente al tampón de almacenamiento (HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 50 mM, DTT 2 mM, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, NP40 al 0,02%, glicerol al 10% v/v) se toman alícuotas y se almacenaron a -70°C. PKC- α (6 \times His puede purificarse de la misma manera pero utilizando diferentes tampones) NaH₂PO₄ 50 mM, pH 8,0 y Triton X-100 al 0,05% en lugar de Tris y NP40 respectivamente.

Los resultados en la Tabla 1 a continuación demuestran que los compuestos en cuestión presentan un alto grado de selectividad para la inhibición de las CDK.

TABLA 1

Compuesto	CDK2/ciclina E (IC ₅₀ , μ M)	Compuesto	CDK2/ciclina E (IC ₅₀ , μ M)
1	1,0 \pm 0,7	38	0,86
2	0,04	39	1,02
3	0,5	40	0,15
4	1,3 \pm 0,4	41	0,05
5	1,7	42	0,76
6	1,3	43	0,54
7	2,9	44	0,22
8	1,4	46	1,79
12	0,90	47	0,06
16	1,52	48	0,96
17	1,73	50	0,55
31	0,03	51	0,37
32	0,09	52	0,73
33	0,09	53	0,87
34	0,18	54	0,14
35	0,55	55	0,87
36	0,04	56	1,51
37	0,39		

ES 2 287 263 T3

Ejemplo 18

Efecto antiproliferativo de los compuestos seleccionados

5 Los compuestos seleccionados de los ejemplos anteriores se sometieron a un ensayo de proliferación celular normal utilizando un intervalo de diferentes estirpes celulares de tumor humano. Se realizaron análisis MTT a las 72 h normalizados (azul de tiazol; bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio) (Haselberger, K.; Peterson, D. C.; Thomas, D. G.; Darling, J. L. *Anti Cancer Drugs* 1996, 7, 331-8; Loveland, B. E.; Johns, T. G.; Mackay, I. R.; Vaillant, F.; Wang, Z. X.; Hertzog, P. J. *Biochemistry International* 1992, 27, 501-10). Se consiguieron estirpes
 10 celulares de tumor humano procedentes del ATCC (American Type Culture Collection, 10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110-2209, USA).

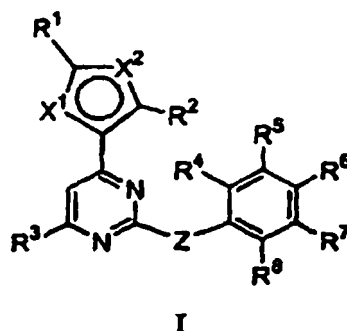
Los resultados en la Tabla 2 a continuación ilustran el efecto antiproliferativo de los compuestos descritos en esta
 15 solicitud.

TABLA 2

Compuesto	Citotoxicidad (IC ₅₀ , μM)							
	Estirpe celular de tumor humano					Estirpe celular no transformada		
	A549	HeLa	HT29	MCF7	Saos-2	Hs27	IMR90	W138
2	3,30		3,30		6,60			
12	15,00		3,10		17,00			
16	4,39							
31	0,40	0,26	0,31	0,26	0,74	18,9	14,1	9,7
32	2,47	1,38	2,41	1,93	2,89	15,1	20,8	9,6
33	0,88	0,76	1,83	1,03	0,89	4,2	14,1	9,9
34	3,64		0,95		3,40			
35	0,51	0,09	0,11	0,45	0,75	35,1	37,3	21,3
36	1,12		2,56		0,90			
37	0,47		0,28		1,04			
38	3,60		0,72		3,12			
39	4,37		3,27		5,88			
40	0,86		1,47		1,13			
41	2,95		2,11		5,80			
42	1,49		0,28		2,23			
43	1,41		0,17		1,50			
44	1,36		1,92		2,61			
47	3,13		3,11		3,78			
48	3,05		0,61		2,65			
51	7,56		2,92		12,40			
53	0,97		1,31		1,61			
54	2,76		3,20		0,70			
56	13,80		5,09		14,15			

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general I:



en la que:

uno entre X^1 y X^2 es NR^{10} y el otro entre X^1 y X^2 es CR^9 , y en la que el radical pirrol está mono-, di- o tri-sustituido;

Z es NH, NHCO, NHSO₂, NHCH₂, CH₂, CH₂CH₂ o CH=CH;

R^1 , R^2 , R^3 , R^9 y R^{10} son independientemente H, alquilo, arilo, aralquilo, heterociclo, halógeno, NO₂, CN, OH, alcoxi, ariloxi, $(R''')_nNH_2$, $(R''')_nNH-R'$, $(R''')_nN-(R')(R'')$, NH-arilo, N-(aril)₂, COOH, COO-R', COO-arilo, CONH₂, CONH-R', CON-(R')(R''), CONH-arilo, CON-(aril)₂, SO₃H, SO₂NH₂, CF₃, CO-R' o CO-arilo, en las que los grupos alquilo, arilo, aralquilo y heterociclo pueden estar más sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, NO₂, CN, OH, O-metilo, NH₂, COOH, CONH₂ y CF₃;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son independientemente entre sí H, alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituido, halógeno, NO₂, CN, OH, alcoxi sustituido o insustituido, NH₂, NH-R', N-(R')(R''), COOH, COO-R', CONH₂, CONH-R', CON-(R')(R''), SO₃H, SO₂NH₂ o CF₃;

en las que R' y R'' son cada uno independientemente grupos alquilo que pueden ser iguales o diferentes, cada R''' es independientemente un grupo alquileno, y n es 0 ó 1; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

con la condición de que cuando X, es NMe, X₂ es CH, Z es NH, R³ es H o alquilo C₁₋₃, R⁴ a R⁸ son independientemente uno del otro H, alquilo C₁₋₄ insustituido, halógeno, OH, alcoxi C₁₋₃ insustituido, NH₂, NH-(alquilo C₁₋₃), N-(alquilo C₁₋₃)(alquilo C₁₋₃), COOH, COO(alquilo C₁₋₃), CF₃, entonces R¹ y R² no son ambos H.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

- X^1 y X^2 son CR^9 y NH respectivamente;

- R^1 , R^2 , R^3 y R^9 son cada uno independientemente H, alquilo, arilo, aralquilo, heterociclo, halógeno, NO₂, CN, OH, alcoxi, ariloxi, $(R''')_nNH_2$, $(R''')_nNH-R'$, $(R''')_nN-(R')(R'')$, COOH, COO-R', CONH₂, CONH-R', CON-(R')(R''), SO₃H, SO₂NH₂, CF₃ y CO-R', en las que los grupos alquilo, arilo y aralquilo pueden estar más sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, NO₂, CN, OH, O-metilo, NH₂, COOH, CONH₂ y CF₃;

- Z se selecciona de entre NH, NHSO₂ y NHCH₂;

- R⁴ a R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, halógeno, nitro, amino, aminoalquilo, hidroxilo, alcoxi, carbamoilo, sulfamilo, N(R')(R'') y alquilo C₁₋₄ sustituido.

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z es NH y R³ es H.

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹, R² y R⁹ son cada uno independientemente H, halógeno, CN, NO₂, CO(NH₂), $(R''')N(R')(R'')$, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo heterocíclico.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que cuando R¹ es halógeno se selecciona de entre cloro y bromo; cuando R¹ es alquilamino, es dietilaminometilo o dimetilaminometilo; cuando R¹ es un grupo heterocíclico es morfolin-4-ilmetilo o 4-metil-piperazin-1-ilmetilo.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹ es H o CN, y R² y R⁹ son ambos metilo.

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que R¹ es H.

ES 2 287 263 T3

8. Compuesto según la reivindicación 6, en el que R1 es CN.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:

5 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente entre sí H, alquilo C₁₋₄ insustituido, halógeno, NO₂, CN, OH, N-(R')(R'') o CF₃;

10 en las que R' y R'' son cada uno independientemente grupos alquilo que pueden ser iguales o diferentes y n es 0 ó 1.

10 10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R⁴ a R⁸ se seleccionan independientemente de entre H, F, NH₂, NO₂, OH, Cl, Br, I, CN, CH₂OH, CF₃ y dimetilamino.

15 11. Compuesto según la reivindicación 9 ó 10, en el que R⁴ y R⁸ son ambos hidrógeno.

15 12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores seleccionado de entre 2-[N-(fenil)]-4-(2,4-dimetilpirrol-3-il)pirimidinaminas en las que el grupo fenilo está 2-, 3- 4- ó 5-sustituido por lo menos por uno de entre F, NH₂, NO₂, OH, Cl, Br, I, CN, CH₂OH, CF₃ u OMe.

20 13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que el grupo fenilo está monosustituido por F, NH₂, NO₂, OH, Cl, Br, I, CN, CH₂OH, CF₃ u OMe en cualquiera de las posiciones 2, 3, 4 ó 5 o disustituido por 2,4-difluoro, 3,5-difluoro, 3,4-difluoro, 2,4-dicloro, 3,5-dicloro, 3,4-dicloro o 4-cloro-3-trifluorometilo.

25 14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, seleccionado de entre 2-[N-(fenil)]-4-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo)pirimidinaminas en las que el grupo fenilo está 2-, 3- ó 4-sustituido por lo menos por uno de entre F, N(CH₃)₂, NO₂, OH, Cl, Br, I o CF₃.

30 15. Compuesto según la reivindicación 14, en el que el grupo fenilo está monosustituido por F, N(CH₃)₂, NO₂, OH, I o CF₃ en cualquiera de las posiciones 3 ó 4 o disustituido por 4-metil-3-nitro, 3-yodo-4-metilo, 4-cloro-3-metilo, 3-hidroxi-4-metilo, 4-fluoro-3-metilo o 4-metil-3-fluoro.

35 16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionado de entre 2-[N-(fenil)]-4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidinaminas en las que el grupo fenilo está monosustituido por F, N(CH₃)₂, NO₂, OH, I o CF₃ en la posición 4.

35 17. Compuesto según la reivindicación 16, en el que el grupo fenilo está sustituido por un grupo fluoro o N(CH₃)₂.

40 18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionado de entre 2-[N-(fenil)]-4-(2,4-dimetil-5-halógeno-1H-pirrol-3-il)-pirimidinaminas en las que el grupo fenilo está monosustituido por F, N(CH₃)₂, NO₂, OH, I o CF₃ en las posiciones 3 ó 4.

19. Compuesto según la reivindicación 18, en el que el grupo fenilo está sustituido por un grupo 4-fluoro o 3-nitro, siendo el grupo halógeno cloro o bromo.

45 20. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionado de entre 2-[N-(fenil)]-4-(2,4-dimetil-5-dialquilaminoalquil-1H-pirrol-3-il)-pirimidinaminas en las que el grupo fenilo está monosustituido por F, N(CH₃)₂, NO₂, OH, I o CF₃ en la posición 4.

50 21. Compuesto según la reivindicación 20, en el que el grupo fenilo está sustituido por fluoro, siendo preferentemente el grupo dialquilaminoalquilo dietilaminometilo o dimetilaminometilo.

55 22. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionado de entre 2-[N-(fenil)]-4-(2,4-dimetil-5-(heterociclo)-1H-pirrol-3-il)-pirimidinaminas en las que el grupo fenilo está monosustituido por F, N(CH₃)₂, NO₂, OH, I o CF₃ en la posición 4.

23. Compuesto según la reivindicación 22, en el que el grupo fenilo está sustituido por fluoro, siendo el grupo heterociclo 5-morfolin-4-ilmetilo o 4-metil-piperazin-1-il-metilo.

60 24. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre:

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina

65 [4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-yodo-fenil)-amina

(3,4-difluoro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina

ES 2 287 263 T3

(4-cloro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina
(3,5-difluoro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina
5 4-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenol
3-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenol
(2,4-difluoro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina
10 (2,4-dicloro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina
(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina
15 [4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina
[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-trifluorometil-fenil)-amina
(3-cloro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina
20 N-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-N',N'-dimetil-benceno-1,4-diamina
(3-cloro-4-yodo-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina
25 [4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-amina
3,5-dimetil-4-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
30 4-[2-(4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
3,5-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo
35 4-[2-(4-yodo-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(3-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
3,5-dimetil-4-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo
40 4-[2-(3-yodo-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(4-cloro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
45 4-[2-(3-hidroxi-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4-[2-(3-fluoro-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
50 4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
amida del ácido 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico
55 [4-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
(4-fluoro-fenil)-[4-(1,2,4-trimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina
[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
60 N-[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-N',N'-dimetil-benceno-1,4-diamina
[4-(5-amino-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
65 [4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
[4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina

ES 2 287 263 T3

[4-(5-cloro-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina

[4-(5-dietilaminometil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina

5 [4-(5-dimetilaminometil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina

[4-(2,4-dimetil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina, y

{4-[2,4-dimetil-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]-pirimidin-2-il}-(4-fluoro-fenil)-amina.

10

25. Compuesto según la reivindicación 24, seleccionado de entre:

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina

15

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-yodo-fenil)-amina

20

(3,4-difluoro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina

(4-cloro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina

(3,5-difluoro-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina

25

4-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenol

3-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenol

30

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina

(3-cloro-4-yodo-fenil)-[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-amina

35

3,5-dimetil-4-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

40

4-[2-(4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

3,5-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(4-yodo-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

45

4-[2-(3-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

3,5-dimetil-4-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo

50

4-[2-(3-yodo-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(4-cloro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(3-hidroxi-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

55

4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(3-fluoro-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

60

4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

amida del ácido 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico

(4-fluoro-fenil)-[4-(1,2,4-trimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina

65

[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina

N-[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-N',N'-dimetil-benceno-1,4-diamina

ES 2 287 263 T3

[4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina

[4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina

5 [4-(5-cloro-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina

[4-(5-dietilaminometil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina

10 [4-(5-dimetilaminometil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina

[4-(2,4-dimetil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina, y

{4-[2,4-dimetil-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]-pirimidin-2-il}-(4-fluoro-fenil)-amina.

15

26. Compuesto según la reivindicación 25, seleccionado de entre:

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina

20 [4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-yodo-fenil)-amina

25 [4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-fenil)-amina

3,5-dimetil-4-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

30 4-[2-(4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

3,5-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo

35 4-[2-(4-yodo-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(3-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

3,5-dimetil-4-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo

40 4-[2-(3-yodo-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(4-cloro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

45 4-[2-(3-hidroxi-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(3-fluoro-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

50 4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

amida del ácido 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico

55 [4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina

N-[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-N',N'-dimetil-benceno-1,4-diamina

[4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina

60 [4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina

[4-(5-cloro-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina

[4-(5-dietilaminometil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina

65

[4-(5-dimetilaminometil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina y

[4-(2,4-dimetil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina.

ES 2 287 263 T3

27. Compuesto según la reivindicación 25, seleccionado de entre:

[4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina

5 [4-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-yodo-fenil)-amina

3,5-dimetil-4-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo

10 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

3,5-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo

15 4-[2-(4-yodo-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(3-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

3,5-dimetil-4-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo

20 4-[2-(3-hidroxi-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

25 amida del ácido 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico

[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina

[4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina,

30 [4-(5-dimetilaminometil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina.

28. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

35 - X¹ y X² son NH y CR⁹ respectivamente;

- R¹, R², R³ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo, arilo, aralquilo, heterociclo, halógeno, NO₂, CN, OH, alcoxi, ariloxi, (R''')_nNH₂, (R''')_nNH-R', (R''')_nN-(R')(R''), COOH, COO-R', CONH₂, CONH-R', CON-(R')(R''), SO₃H, SO₂NH₂, CF₃ y CO-R', en las que los grupos alquilo, arilo y aralquilo pueden estar más sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, NO₂, CN, OH, O-metilo, NH₂, COOH, CONH₂ y CF₃;

45 - Z se selecciona de entre NH, NHSO₂ y NHCH₂;

- R⁴, R⁵ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, halógeno, nitro, amino, aminoalquilo, hidroxilo, alcoxi, carbamoilo, sulfamilo, N(R')(R''), alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido;

50 - R⁶ se selecciona de entre H, halógeno, nitro, amino, aminoalquilo, hidroxilo, alcoxi, carbamoilo, sulfamilo, N(R')(R''), metilo, propilo, butilo y alquilo C₁₋₄ sustituido;

- R⁷ se selecciona de entre H, halógeno, nitro, amino, aminoalquilo, hidroxilo, carbamoilo, sulfamilo, N(R')(R''), alquilo C₂₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido.

55 29. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

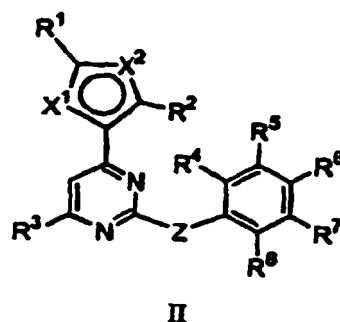
60 30. Utilización de un compuesto como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno proliferativo.

31. Utilización según la reivindicación 30, en la que el trastorno proliferativo es el cáncer o la leucemia.

65 32. Utilización según la reivindicación 30 ó 31, en la que el trastorno es un trastorno dependiente de CDK o sensible al mismo.

33. Utilización según la reivindicación 32, en la que la enzima CDK es CDK2 y/o CDK4.

34. Utilización de un compuesto de fórmula



en la que:

uno entre X^1 y X^2 es NR^{10} y el otro entre X^1 y X^2 es CR^9 , y en la que el radical pirrol está mono-, di- o tri-sustituido;

Z es NH, NHCO, NHSO₂, NHCH₂, CH₂, CH₂CH₂ o CH=CH;

R^1 , R^2 , R^3 , R^9 y R^{10} son independientemente H, alquilo, arilo, aralquilo, heterociclo, halógeno, NO₂, CN, OH, alcoxi, ariloxi, $(R''')_nNH_2$, $(R''')_nNH-R'$, $(R''')_nN-(R')(R'')$, NH-arilo, N-(aril)₂, COOH, COO-R', COO-arilo, CONH₂, CONH-R', CON-(R')(R''), CONH-arilo, CON-(aril)₂, SO₃H, SO₂NH₂, CF₃, CO-R' o CO-arilo, en las que los grupos alquilo, arilo, aralquilo y heterociclo pueden estar más sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, NO₂, CN, OH, O-metilo, NH₂, COOH, CONH₂ y CF₃;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son independientemente entre sí H, alquilo C₁₋₄ sustituido o insustituido, halógeno, NO₂, CN, OH, alcoxi sustituido o insustituido, NH₂, NH-R', N-(R')(R''), COOH, COO-R', CONH₂, CONH-R', CON-(R')(R''), SO₃H, SO₂NH₂ o CF₃;

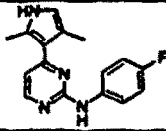
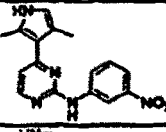
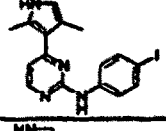
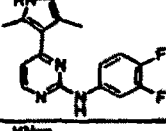
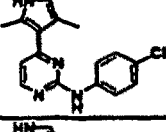
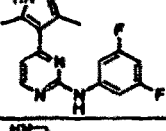
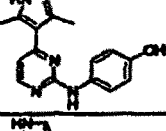
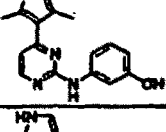
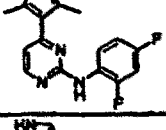
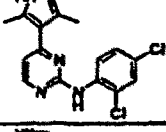
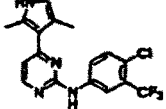
en las que R' y R'' son cada uno independientemente grupos alquilo que pueden ser iguales o diferentes, cada R''' es independientemente un grupo alquilenos y n es 0 ó 1;

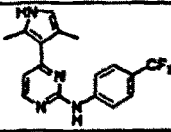
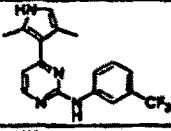
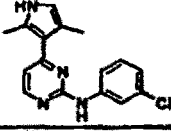
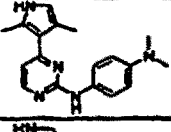
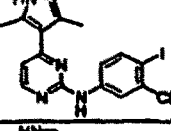
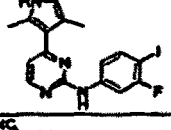
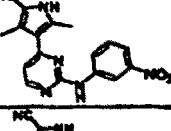
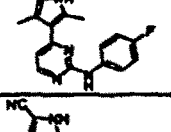
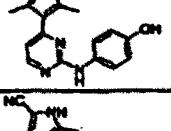
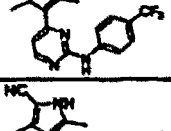

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en la preparación de un medicamento para su utilización en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

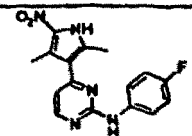
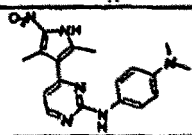
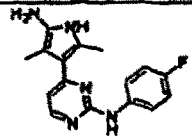
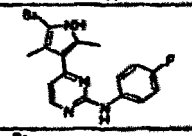
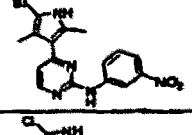
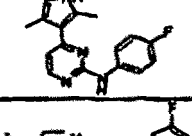
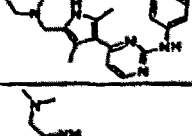
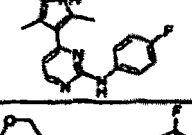
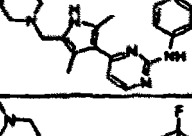
35. Utilización según la reivindicación 34, en el que el compuesto es como se define según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13.

Figura 1

Nº	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

12	
13	
14	
15	
16	
17	
31	
32	
33	
34	
35	

36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	

47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	