



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 320 570**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05779393 .7**
96 Fecha de presentación : **30.08.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1789416**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.05.2007**

54 Título: **Derivados de amida de 3-fenil-dihidropirimido[4,5-d]-pirimidinonas, su preparación y empleo como agentes farmacéuticos.**

30 Prioridad: **31.08.2004 EP 04020598**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.05.2009

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Engh, Richard;**
Hertenberger, Hubert;
Honold, Konrad;
Masjost, Birgit;
Rueger, Petra;
Schaefer, Wolfgang;
Scheiblich, Stefan y
Schwaiger, Manfred

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

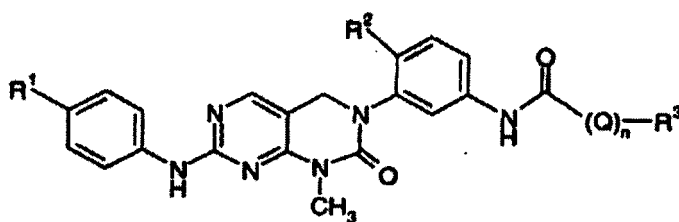
Derivados de amida de 3-fenil-dihidropirimido[4,5-d]-pirimidinonas, su preparación y empleo como agentes farmacéuticos.

El presente invento se refiere a nuevos derivados de amida de 3-fenil-dihidropirimido[4,5-d]-pirimidinonas, a un procedimiento para su preparación, medicamentos que los contienen y su preparación así como el uso de estos compuestos como agentes farmacéuticamente activos.

En el arte se conocen algunos heterociclos de nitrógeno bicíclicos sustituidos por su actividad inhibidora de proteína kinasa, así como de tirosina quinasa. La WO 01/29042 y WO 01/29041 describen derivados de dihidropirimido[4,5-d]pirimidinona alquilamino sustituidos con actividad inhibidora p38. La WO 99/61444 describe dihidropirimido[4,5-d]pirimidinonas, sustituidas con aril y heteroarilaminas, sulfuros, sulfóxidos y sulfonas como inhibidores para kinasas y tirosina kinasas dependientes de ciclina (cdks). Dihidropirimido[4,5-d]pirimidinonas sustituidas por arilo y heteroarilamina se describen también en WO 00/24744 como inhibidores de tirosina kinasa de células T p 56^{lck}. Además dihidropirimido[4,5-d]pirimidinonas con actividad inhibidora de tirosina kinasa se describen en WO 04/18472, WO 04/41821, WO 04/41822, WO 04/41823 y WO 04/11465.

Sin embargo existe necesidad de nuevos compuestos con propiedades terapéuticas mejoradas, tal como actividad mejorada, menor toxicidad, mejor solubilidad y perfil farmacocinético mejorado, por citar solo unas pocas.

Los presentes derivados son nuevos compuestos de la fórmula general I



fórmula I,

en donde

R¹ -O-(CH₂)_m-N-(alquilo)₂;

m es 1, 2 o 3,

R² es hidrógeno; fluoro; cloro, o alquilo C₁-C₃;

estando dicho alquilo una o varias veces sustituido por halógeno;

Q es alquilenos o alquenilenos;

n es 0 o 1;

R³ es cicloalquilo; arilo o heteroarilo,

estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido una o dos veces por fenilo; piridilo; pirrolilo o indolilo; y

estando todos los grupos aromáticos opcionalmente sustituidos una a tres veces por -CN; -CHO; -OH; -O-alquilo; NH₂; -NH-alquilo; -alquilo-NH₂; alquilo; halógeno; piperidinilo; piperacinilo; N-metil-piperacinilo o morfolinilo; y

todas sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de conformidad con este invento muestran actividad como inhibidores de proteína kinasa, en particular inhibidores de tirosina kinasa de la familia src, y por consiguiente pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por dichas tirosina kinasas. La familia de tirosina kinasas juega un papel importante en la

regulación de señalización de células y proliferación celular mediante fosforilación de residuos de tirosina de péptidos y proteínas. Se sabe que la activación inapropiada de tirosina kinasas está implicada en una variedad de estados de enfermedad incluyendo trastornos inflamatorios, inmunológicos, del SNC, o trastornos oncológicos, o enfermedades oseas. Véase, por ejemplo, Susva, M., *et al.*, Trends Pharmacol. Sci. 21 (2000) 489-495; Biscardi, J.S., *et al.*, Adv. Cancer Res. 76 (2000) 61-119.

Los compuestos del presente invento pueden utilizarse como agentes activos en la prevención y terapia de, por ejemplo, rechazo de trasplante, síndrome de intestino inflamatorio, artritis reumatoide, psoriasis, restenosis, asma alérgica, enfermedad de Alzheimer, Parkinson, ictus, osteoporosis, hiperplasias benignas y cáncer tal como cáncer colorectal, mamario, de pulmón, de próstata, pancreático, gástrico, de vejiga, de ovario, melanoma, neuroblastoma, cervical, de riñón o renal, leucemias o linfomas, o en la preparación de medicamentos correspondientes.

Objetos del presente invento son los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y formas enantioméricas, la preparación de los compuestos antes citados, medicamentos que los contienen y su preparación así como el uso de los compuestos antes citados en el control o prevención de enfermedades, especialmente de enfermedades y trastornos como se ha indicado antes o en la preparación de medicamentos correspondientes.

El término “alquilo” como aquí se utiliza, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturado conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 3, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, t-butilo.

En caso que dicho grupo alquilo esté opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, estará sustituido de preferencia con fluoro o cloro, especialmente fluoro. Ejemplos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-etilo, perfluoro-etilo y similares.

El término “halógeno”, como aquí se utiliza, significa fluoro, cloro y bromo, de preferencia fluoro o cloro, especialmente cloro.

El término “cicloalquilo” como aquí se utiliza significa un anillo hidrocarbúrico saturado monocíclico con 3 a 7 átomos de anillo, de preferencia 5 a 7. Ejemplos de estos grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, de preferencia ciclohexilo o cicloheptilo.

El término “arilo” como aquí se utiliza, significa un anillo hidrocarbúrico aromático monocíclico o bicíclico con 6 a 10 átomos de anillo, tal como fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo.

El término “heteroarilo” como aquí se utiliza significa un anillo aromático mono- o bicíclico con 5 a 10 átomos de anillo, que contiene hasta 3 heteroátomos, de preferencia 1 o 2, elegidos independientemente entre N, O o S y siendo los átomos de anillo restantes átomos de carbono. Ejemplos de estos grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, tiofenilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo; piridilo, pirimidinilo, piracinilo, piridacinilo, indolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo y similares, especialmente isoxazolilo, pirazolilo, piridilo, indolilo o benzotiofenilo.

El término “alquilenilo” como aquí se utiliza, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturado, de preferencia de cadena lineal, conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 3, tal como metileno, etileno, trimetileno; tetrametileno, pentametileno, metilmetileno, 1-metil-etileno, 2-metil-etileno, 1-etil-etileno, 2-etil-etileno, 1-propil-etileno, 2-propil-etileno, 1-metil-trimetileno, 2-metil-trimetileno, 1-etil-tri-metileno, 2-etil-trimetileno, especialmente metileno, etileno o trimetileno.

El término “alquenilenilo” como aquí se utiliza, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, insaturado, de preferencia de cadena lineal, conteniendo de 2 a 6 átomos de carbono, de preferencia de 2 a 3. Ejemplos de estos “alquenilenos” son vinileno(etenileno), alileno, isopropenileno, 1-propenileno, 2-metil-1-propenileno, 1-butenileno, 1-pentenileno, 2-pentenileno, 3-pentenileno, 4-pentenileno, 4-metil-3-pentenileno, 1-hexenileno, 2-hexenileno, 3-hexenileno, 4-hexenileno y 5-hexenileno especialmente vinileno (etenileno), alileno, isopropenileno, 1-propenileno, 2-metil-1-propenileno.

De preferencia en todas las modalidades del invento R^1 es $-O-(CH_2)_2-N(CH_2-CH_3)_2$ y R^2 es cloro.

Una modalidad preferida del invento son los compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde

n es 0.

Otra modalidad preferida del invento son los compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde

n es 1.

ES 2 320 570 T3

Una modalidad preferida del invento son los compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde

R² es cloro.

Otra modalidad preferida del invento son los compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde

R¹ es -O-(CH₂)₂-N(CH₂-CH₃)₂.

Todavía otra modalidad preferida del invento son los compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde

R³ es cicloalquilo.

Otra modalidad preferida del invento son los compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde

n es 0; y

R³ es cicloalquilo.

Estos compuestos son:

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido acético; y

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido cicloheptancarboxílico; compuesto con ácido acético.

Todavía otra modalidad preferida del invento son los compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde

R³ es arilo,

estando dicho arilo opcionalmente sustituido una o dos veces por fenilo; piridilo; pirrolilo o indolilo; y

estando todos los grupos aromáticos opcionalmente sustituidos una a tres veces por -CN; -CHO; -OH; -O-alquilo; -NH₂; -NH-alquilo; -alquilo-NH₂; alquilo; halógeno; piperidinilo; piperacinilo; N-metil-piperacinilo o morfolinilo.

Todavía otra modalidad preferida del invento son los compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde

R³ es fenilo,

estando dicho arilo opcionalmente sustituido una o dos veces por fenilo; piridilo; pirrolilo o indolilo; y

estando todos los grupos aromáticos opcionalmente sustituidos una a tres veces por -CN; -CHO; -OH; -O-alquilo; -NH₂; -NH-alquilo; -alquilo-NH₂; alquilo; halógeno; piperidinilo; piperacinilo; N-metil-piperacinilo o morfolinilo.

Todavía otra modalidad preferida del invento son los compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde

n es 0; y

R³ es fenilo,

estando dicho fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces por fenilo; piridilo; pirrolilo o indolilo; y

estando todos los grupos aromáticos opcionalmente sustituidos una a tres veces por -CN; -CHO; -OH; -O-alquilo; -NH₂; -NH-alquilo; -alquilo-NH₂; alquilo o halógeno.

Todavía otra modalidad preferida del invento son los compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde

n es 0; y

ES 2 320 570 T3

R³ es fenilo,

estando dicho fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces por fenilo; piridilo o piridilo y estando todos los grupos aromáticos opcionalmente sustituidos una a tres veces por -CN; -CHO; -OH; -O-alquilo; -NH₂; -NH-alquilo; -alquilo-NH₂; alquilo o halógeno.

Estos compuestos son:

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido difenil-4-carboxílico; y

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido difenil-2-carboxílico; compuesto con ácido acético y

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido difenil-3-carboxílico; compuesto con ácido acético y

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido 4'-ciano-difenil-3-carboxílico.

Todavía otra modalidad preferida del invento son los compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde

n es 0; y

R³ es fenilo,

estando dicho fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces por pirrolilo o indolilo; y

estando todos los grupos aromáticos opcionalmente sustituidos una a tres veces por -CN; -CHO; -OH; -O-alquilo; -NH₂; -NH-alquilo; -alquilo-NH₂; alquilo o halógeno.

Todavía otra modalidad preferida del invento son los compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde

n es 0; y

R³ es fenilo,

estando dicho fenilo opcionalmente sustituido una a tres veces por -CN; -CHO; -OH; -O-alquilo; -NH₂; -NH-alquilo; -alquilo-NH₂; alquilo; halógeno; piperidinilo; piperacinilo; N-metil-piperacinilo o morfolinilo.

Todavía otra modalidad preferida del invento son los compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde

R¹ es -O-(CH₂)₂-N(CH₂-CH₃)₂

n es 0; y

R³ es fenilo,

estando dicho fenilo opcionalmente sustituido una a tres veces por -CN; -CHO; -OH; -O-alquilo; -NH₂; -NH-alquilo; -alquilo-NH₂; alquilo; halógeno; piperidinilo; piperacinilo; N-metil-piperacinilo o morfolinilo.

Estos compuestos son

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-benzamida; y

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-4-metoxi-benzamida; y

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-4-ciano-benzamida; y

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-4-(4-metil-piperacin-1-il)-benzamida.

ES 2 320 570 T3

Todavía otra modalidad preferida del invento son los compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde

n es 1; y

R³ es fenilo,

estando dicho fenilo opcionalmente sustituido una a tres veces por -CN; -CHO; -OH; -O-alquilo; -NH₂; -NH-alquilo; -alquilo-NH₂; alquilo o halógeno.

Estos compuestos son

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-propionamida; y

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-3-(4-hidroxi-fenil)-propionamida; compuesto con ácido acético; y

3-(3-amino-fenil)-N-(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-propionamida; compuesto con ácido acético y

3-(4-amino-fenil)-N-(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-propionamida; compuesto con ácido acético y

N-(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-butiramida; y

N-(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-acrilamida.

Todavía otra modalidad preferida del invento son los compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde

n es 0; y

R³ es naftilo, estando dicho naftilo opcionalmente sustituido una vez por fenilo o piridilo y

estando todos los grupos aromáticos opcionalmente sustituidos una a tres veces por -CN; -CHO; -OH; -O-alquilo; -NH₂; -NH-alquilo; -alquilo-NH₂; alquilo o halógeno.

Estos compuestos son:

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido naftalen-1-carboxílico; y

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido naftalen-2-carboxílico; compuesto con ácido acético.

Todavía otra modalidad preferida del invento son los compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde

R³ es heteroarilo,

estando dicho naftilo opcionalmente sustituido una o dos veces por fenilo o piridilo y

estando todos los grupos aromáticos opcionalmente sustituidos una a tres veces por -CN; -CHO; -OH; -O-alquilo; -NH₂; -NH-alquilo; -alquilo-NH₂; alquilo; halógeno; piperidinilo; piperacínilo; N-metil-piperacínilo o morfolínilo.

Todavía otra modalidad preferida del invento son los compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde

n es 0; y

R³ es isoxazol; pirazol o piridilo,

estando dicho isoxazol; pirazol o piridilo opcionalmente sustituidos una o dos veces por fenilo o piridilo; y

estando todos los grupos aromáticos opcionalmente sustituidos una a tres veces por -CN; -CHO; -OH; -O-alquilo; -NH₂; -NH-alquilo; -alquilo-NH₂; alquilo o halógeno.

ES 2 320 570 T3

Todavía otra modalidad preferida del invento son los compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde

n es 0; y

R³ es indolilo o benzotiofenilo,

estando dicho indolilo o benzotiofenilo opcionalmente sustituidos una a tres veces por -CN; -CHO; -OH; -O-alquilo; -NH₂; -NH-alquilo; -alquilo-NH₂; alquilo o halógeno.

Estos compuestos son:

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido 1H-indol-2-carboxílico; y

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico.

Todavía otra modalidad preferida del invento son los compuestos de conformidad con la fórmula I, en donde

n es 1; y

R³ es piridilo,

estando dicho piridilo opcionalmente sustituido una o dos veces por -CN; -CHO; -OH; -O-alquilo; -NH₂; -NH-alquilo; -alquilo-NH₂; alquilo o halógeno.

Estos compuestos son:

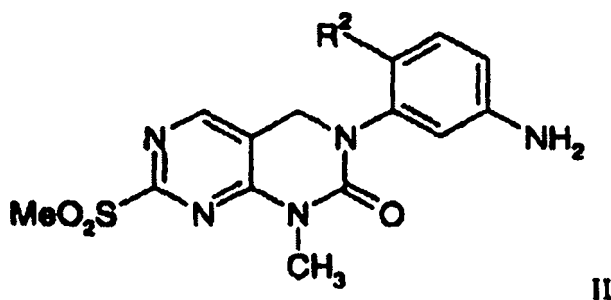
N-(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-2-piridin-3-il-acetamida; y

N-(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-2-piridin-3-il-acetamida; compuesto con ácido acético; y

N-(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-3-piridin-3-il-propionamida; compuesto con ácido acético.

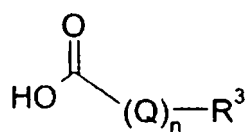
Todavía otra modalidad del invento es un procedimiento para la preparación de los compuestos de conformidad con este invento. Dichos compuestos pueden prepararse

(a) haciendo reaccionar el grupo amino en los compuestos de la fórmula general II



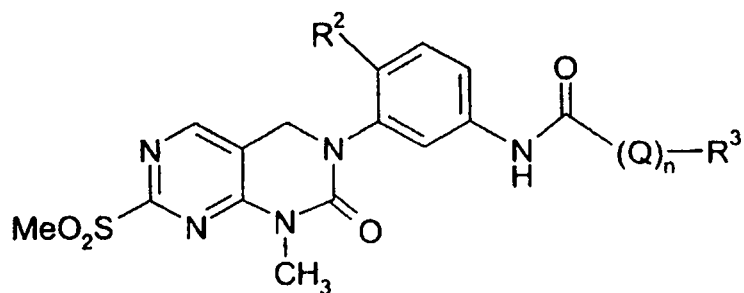
II

en donde R² tiene el significado antes indicado con un ácido carboxílico de la fórmula general III



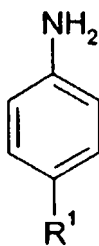
III

en donde R^3 tiene el significado aquí antes indicado para dar el derivado de amida de la fórmula IV



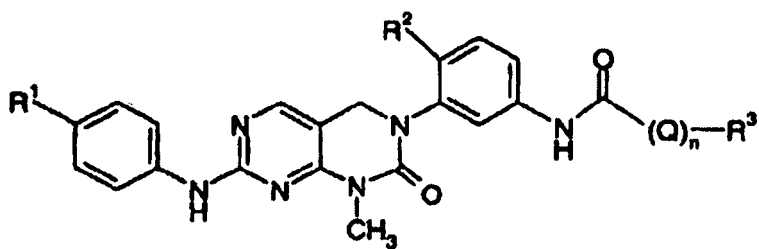
IV

(b) el grupo de metilsulfonilo se sustituye por las anilinas respectivas de fórmula V



V

en donde R^1 tiene el significado dado aquí antes, para dar los compuestos de la fórmula general I



I

(c) convirtiendo si se desea dicho compuesto de la fórmula general I en una sal farmacéuticamente aceptable.

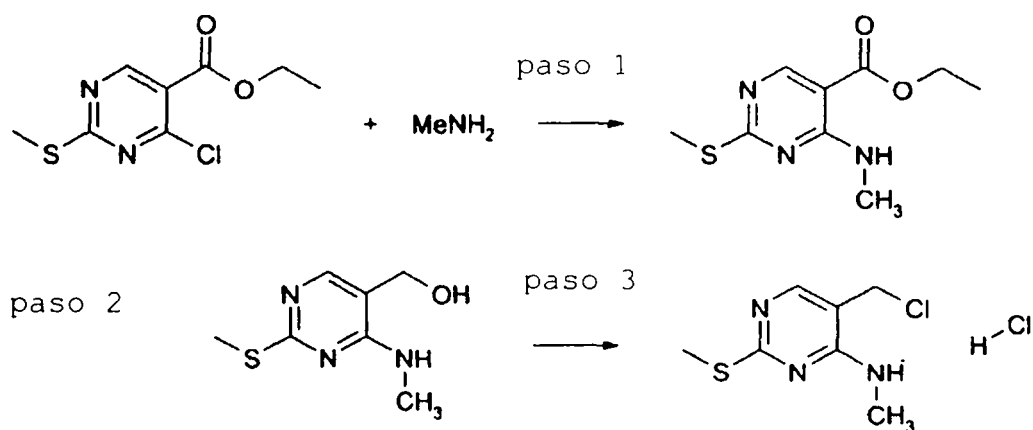
(d) sal farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, que son el objeto del presente invento, pueden prepararse con cualquier procedimiento conocido como aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados. Estos procedimientos, cuando se utilizan para preparar un derivado de 3-fenil dihidropirimido[4,5-d] pirimidinona de la fórmula I, o una sal respectiva farmacéuticamente aceptable, se ilustran mediante los esquemas y ejemplos representativos siguientes en donde, a menos que se indique de otro modo, R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado

antes indicado. Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse con procedimientos corrientes de la química orgánica. La preparación de estos materiales de partida se describe dentro de los ejemplos que se adjuntan. Materiales de partida alternativamente necesarios son obtenibles con procedimientos análogos a los ilustrados que están dentro del conocimiento ordinario de un químico orgánico.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse a partir de éster etílico del ácido 4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico, que es conocido por la WO 04/41823, según los esquemas 1, 2 y 3, en donde R¹, R² y R³ tienen el significado antes indicado.

Esquema 1



Paso 1

Se preparó éster etílico del ácido 4-metilamino-2-metilsulfanilpirimidin-5-carboxílico a partir de éster etílico del ácido 4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico y metilamina en tetrahidrofurano (THF) bajo condiciones básicas con trietilamina a temperaturas entre 5°C y temperatura ambiente (TA).

Paso 2

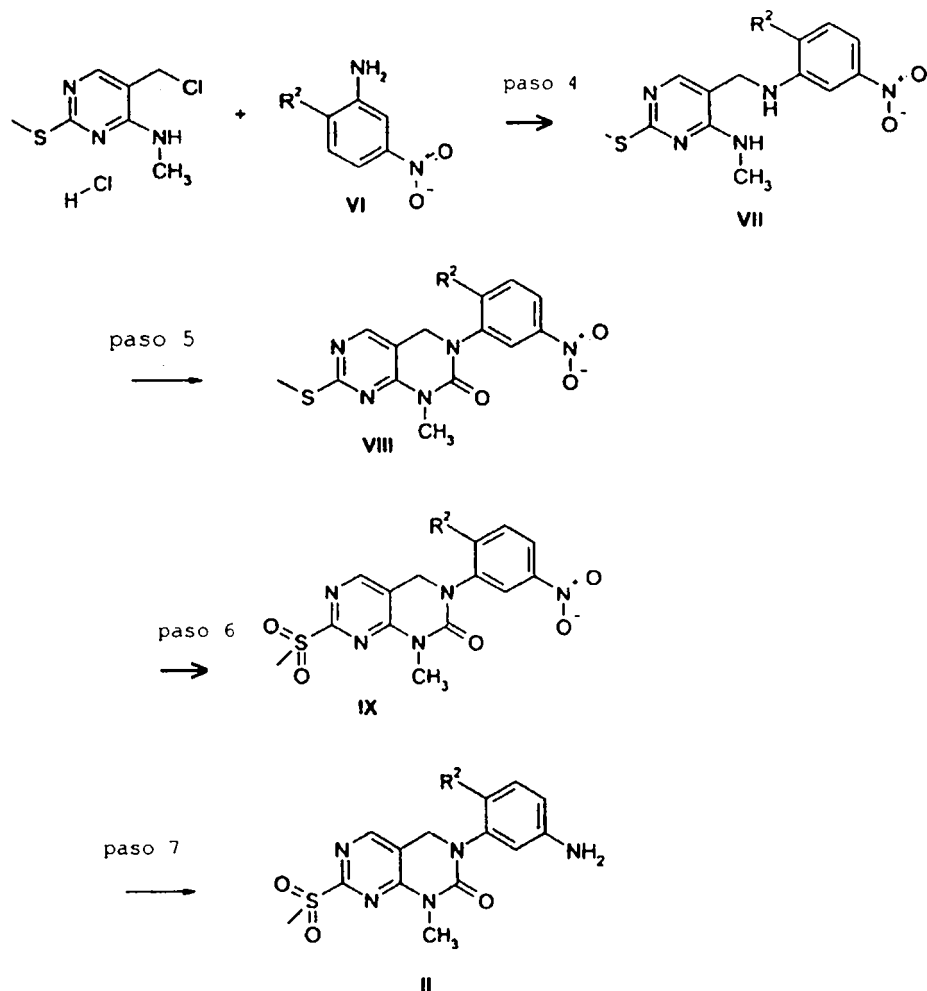
Se preparó (4-metilamino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-metanol mediante reducción de éster etílico del ácido 4-metilamino-2-metilsulfanilpirimidin-5-carboxílico con hidruro de litio aluminio en tetrahidrofurano (THF) a temperatura comprendida entre 5°C y la temperatura ambiente (TA).

Paso 3

Se convirtió (4-metilamino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-metanol en (5-clorometil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-metil-amina con cloruro de tionilo en 1,1,1-tricloroetano a temperatura ambiente

Paso 4

Esquema 2



Se hizo reaccionar (5-clorometil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-metil-amina con los compuestos de la fórmula VI mediante la adición de yoduro sódico y N-etildisopropilamina en acetonitrilo o en disolventes de polaridad similar a una gama de temperatura comprendida entre -20°C y 180°C para dar compuestos de la fórmula VII.

Paso 5

Los compuestos de fórmula VIII pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula VII mediante tratamiento con 1,1'-carbonildiimidazol y carbonato potásico (K₂CO₃) a una gama de temperatura comprendida entre 0°C y 180°C en acetonitrilo o en disolventes de polaridad similar tal como dimetilformamida o tetrahidrofurano. Alternativamente, por ejemplo, puede utilizarse hidruro sódico en dimetil formamida/tetrahidrofurano.

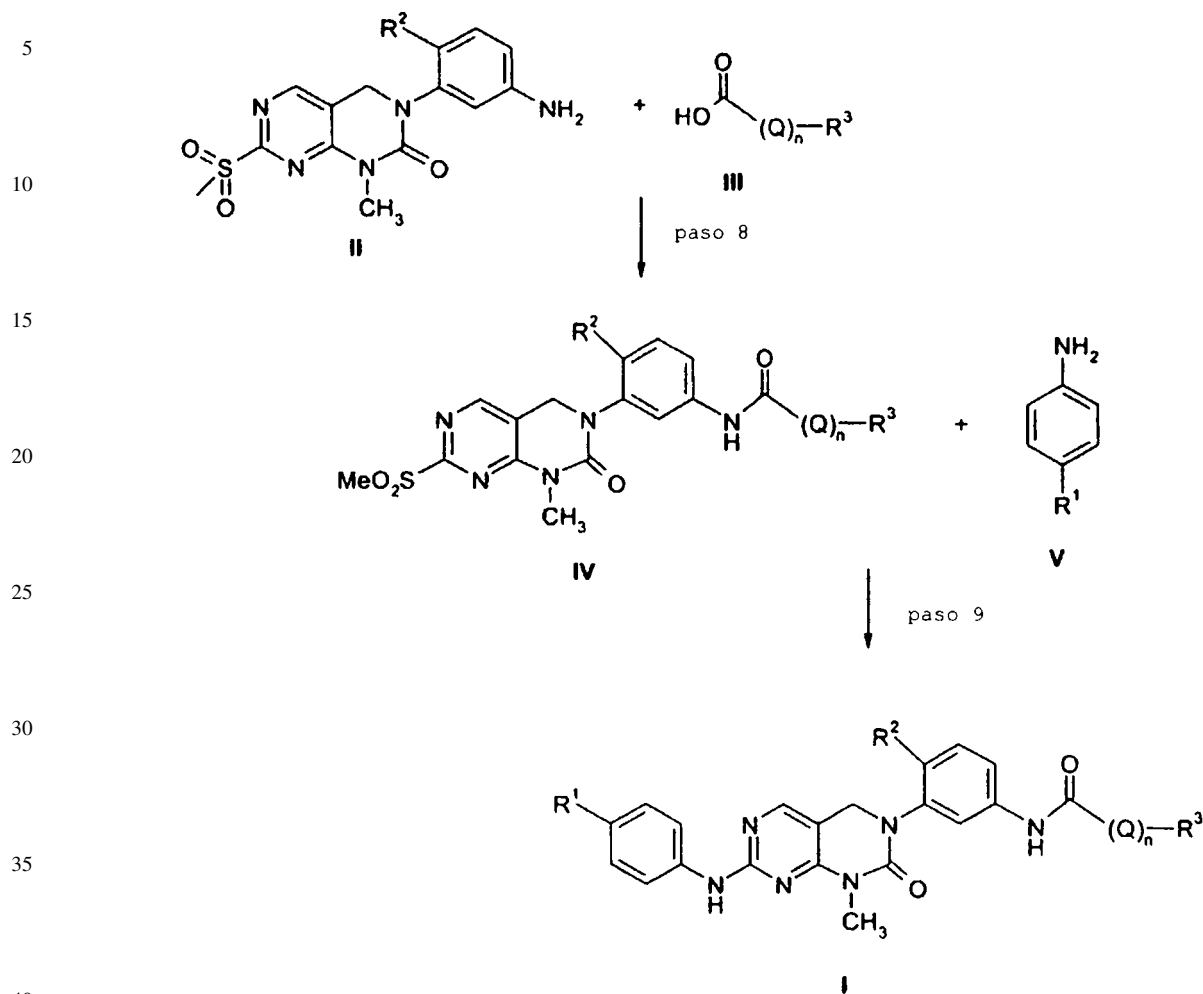
Paso 6

Puede convertirse un grupo metiltio en el grupo de partida apropiado mediante oxidación al sulfóxido. Los compuestos de fórmula VIII se convierten en compuestos de fórmula IX con ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA) como reactivo de oxidación en un disolvente inerte tal como diclorometano (CH₂Cl₂), THFG o NMP a una temperatura que oscila entre 0°C y 150°C para dar los compuestos de fórmula IX.

Etapa 7

Los compuestos de fórmula IX se reducen a compuestos de fórmula II mediante hidrogenación utilizando Pd (CaCO₃)/C desactivado u otros catalizadores de Pd. La reducción tiene lugar a una gama de temperatura entre 0°C y 150°C en disolventes inertes tal como THF, CH₂Cl₂, o NMP.

Esquema 3



Paso 8

Se acoplan los compuestos de fórmula II a ácidos carboxílicos de fórmula III para dar las amidas de fórmula IV. Se utilizaron reactivos comunes para la activación de ácido carboxílico tal como, por ejemplo, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N,N'-carbonildiimidazol (CDI), y 4-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-4-metil-morfolin-4-io (DMTMM) en disolventes inertes tal como THF, CH_2Cl_2 o NMP o en disolventes polares tal como metanol (meOH) o aún agua. En ocasiones se adicionó dimetilaminopiridina (DMAP) como catalizador. Otro método de activación es la preparación del cloruros de ácido correspondientes bajo condiciones básicas, por ejemplo trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig). Algunos ácidos que comportan grupos funcionales que no fueron estables bajo las condiciones de reacción se protegieron con grupos de protección corrientes tal como t-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo.

Paso 9

Se acoplaron compuestos de fórmula IV a compuestos de la fórmula (V) para dar los productos finales de fórmula I en una reacción de sustitución nucleofílica bajo la adición de HCl en éter dietílico o dioxano en disolventes inertes polares, tal como NMP o DMF a temperaturas comprendidas entre 0°C y 180°C .

Ciertas cadenas laterales en R^3 pueden requerir protección durante las secuencias de reacción. Aquí pueden aplicarse procedimientos de protección y desprotección corrientes bien conocidos en el arte. Por ejemplo aminas primarias y secundarias pueden aplicarse en forma protegida de t-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo y el grupo protector puede eliminarse como una etapa de reacción final mediante tratamiento con un ácido como HCl o TFA.

Los compuestos de la fórmula general I pueden contener uno o varios centros quirales y pueden luego estar presentes en una forma racémica u ópticamente activa. Los racematos pueden separarse de conformidad con métodos

conocidos en los enantiómeros. Por ejemplo, se forman sales diastereoméricas que pueden separarse mediante cristalización a partir de las mezclas racémicas mediante reacción con un ácido ópticamente activo tal como, por ejemplo ácido D- o L-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o ácido canforsulfónico. Alternativamente la separación de los enantiómeros pueden obtenerse también utilizando cromatografía sobre HPLC-fases quirales que se encuentran en el comercio.

Los compuestos de conformidad con el presente invento pueden existir en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido convencionales o sales de adición de base que conservan la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de fórmula I y se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos atóxicos apropiados o bases orgánicas o inorgánicas. Las sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, las derivadas de ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y las derivadas de ácidos orgánicos tal como ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido metansulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Las sales de adición de base incluyen las derivadas de amonio, potasio, sodio e, hidróxidos de amonio cuaternarios, tal como, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico en una sal es una técnica bien conocida para los químicos farmacéuticos con el fin de obtener estabilidad física y química, higroscopicidad, fluidez y solubilidad de los compuestos. Esto se describe, por ejemplo en Stahl, P.H., y Wermuth, G., (editores), *Handbook of Pharmaceutical Salts*, Verlag Helvetica Chimica Acta (VHCA), Zürich, (2002) o Bastin, R.J., *et al.*, *Organic Proc. Res. Dev.* 4 (2000) 427-435.

Los compuestos de conformidad con este invento y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos revestidos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo la administración puede efectuarse también rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones de inyección.

Los preparados farmacéuticos antes citados pueden obtenerse procesando los compuestos de conformidad con este invento con vehículos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes. Pueden utilizarse, por ejemplo, como estos vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares. Vehículos apropiados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas polioles semi-sólidos y líquidos y similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa sin embargo no se requiere usualmente vehículos en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Vehículos apropiados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Vehículos apropiados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos y similares.

Los preparados farmacéuticos pueden contener, además, conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascarado o antioxidantes. Estos pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Un preparado farmacéutico se obtiene utilizando el procedimiento siguiente:

1. Pesar 4,0 g de perlas de vidrio en tubo usual GL 25,4 cm (las perlas llenan la mitad del tubo).
2. Añadir 50 mg de compuesto, dispersarlo con espátula y torbellino.
3. Adicionar 2 ml de soluciones de gelatina (peso perlas: solución de gelatina = 2:1) y someter a torbellino.
4. Tapar y envolver con hoja de aluminio para protección de la luz.
5. Preparar un contra equilibrio para el molino.
6. Moler durante 4 horas, 20/s en un molino Retsch (para algunas sustancias hasta 24 horas a 30/s).
7. Extraer la suspensión de las perlas con dos capas de filtro (100 μ m) sobre un porta filtros, acoplado a un vial de recipiente mediante centrifugación a 400 g durante 2 min.
8. Mover el extracto para medir el cilindro.
9. Repetir el lavado con pequeños volúmenes (aquí pasos de 1 ml) hasta que se obtiene el volumen final o el extracto es claro.
10. Llenar hasta volumen final con gelatina y homogenizar.

El procedimiento de preparación antes descrito proporciona micro-suspensiones de los compuestos de fórmula I con tamaños de partícula entre 1 y 10 μ m. Las suspensiones son apropiadas para aplicaciones orales y pueden utilizarse en pruebas farmacocinéticas *in vivo*.

ES 2 320 570 T3

Actividad farmacológica

La actividad de los compuestos de conformidad con este invento como inhibidores para la tirosina kinasa de familia src se mostró utilizando el ensayo siguiente.

Parámetros de ensayo de inhibidor de SRC

Mezcla reaccional:

ATP 5 pM

Peptido (Ro + Ja133-Ro): 10 pM

Ja 133-Ro 196 nM

Ro 9.8 μ M

PT66 230 ng/ml

Tampón de ensayo: 4 mM MgCl₂

2 mM TCEP

50 mM HEPES

0,1 % Tween 20

pH 7.3

Enzima: 2.5 U/ml

Inhibidor: max. 25 pM

min. 0.42 nM

Material:

Anticuerpo de fosfotirosina

- Eu-señalado:
- para Lck Cisbio Mab PT66-K,
 - para Src EG&G Wallac PT66 Eu-W1024 (todo disponible en el comercio).

Peptidos: Ro: NH₂-A-E-E-E-I-Y-G-E-F-E-A-K-K-K-K-CONH₂, y

Ja133-Ro: Ja133-G-ácido aminocaprílico-A-E-E-E-I-Y-G-E-F-E-A-K-K-K-K-CONH₂, en donde Ja133 es

LightCycler-Red 640-éster N-hidroxisuccinimida;

con lo que ambos péptidos se sintetizaron con un protocolo de síntesis de péptidos de fase sólida optimizado (Merri-field, Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 21 (1962)) 412) sobre un sintetizador de péptidos Zinsser SMP350. Poco después el péptido se montó sobre 160 mg (escala de 22,8 μ mol) de una fase sólida de poliestireno Rink-Linker modificado mediante conjugación repetida de un exceso veinte veces superior de aminoácidos cada uno protegido por grupos de Fmoc lábil de piperidina temporal y terc-Bu, BOC y O-terc-Bu lábiles de ácido permanente dependiendo de la función de la cadena lateral. La secuencia de sustrato AEEEEYGEFEAKKKK fue N-terminal montada adicionalmente con los aminoácidos espaciadores ácido aminocaprílico y glicina. Después de disociación del grupo protector temporal N-terminal el péptido todavía unido y protegido se señaló con una cantidad 1,5 veces de LightCycler-Red 640-éster N-hidroxi succinimida (adquirido de Roche Diagnostics GmbH) y trietilamina. Después de 3 horas se lavó la resina con dimetilformamida e isopropanol hasta que los eluatos de la resina azul fueron incoloros. El péptido totalmente protegido y señalado se separó de la fase sólida y se liberó de los grupos de protección permanente mediante tratamiento con una mezcla de ácido trifluoroacético al 80%, etandiol al 10%, tioanisol al 5% y agua al 5%. El sustrato se aisló finalmente mediante una purificación de HPLC de fase reversa preparativa. La purificación dió 12,2 mg de material azul puro de pico simple RP-HPLC (liofilizado). La identidad fue probada con espectroscopia de masa MALDI [2720.0].

Enzimas: Se adquirió Upstate Src (p60^{c-src}, parcialmente purificado) de UBI, Upstgate Biotech, Inc..

Ensayo de fluorescencia tiempo-resuelto: Lector: contador multilabel Perkin Elmer, Wallac Viktor 1420-040; sistema de manipulación de líquidos: Beckman Coulter, Biomek 2000.

ATP, TweenTM 20, ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin-etanesulfónico (HEPES) Se adquirieron de Roche Molecular Biochemicals, MgCl₂ and MnCl₂ se adquirieron de Merck Eurolab, clorhidrato de tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP) se adquirió de Pierce, placas de fluorescencia de bajo volumen 384 Well se adquirieron de Falcon.

Descripción del ensayo

En primer lugar se pre-incuba la enzima durante 15 minutos a 15°C en solución acuosa con cantidades correspondientes de inhibidores de conformidad con este invento. Luego se inicia la reacción de fosforilación adicionando una mezcla de reacción, conteniendo ATP, péptido y PT66, y sacudimiento subsiguiente. El procedimiento de esta reacción se controla inmediatamente utilizando espectroscopia de fluorescencia de resolución de tiempo en un lector de placa de pocillos.

Los valores IC₅₀ pueden obtenerse de los ratios de reacción utilizando un ajuste de curva no lineal (XLfit software (ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, UK))

Ej. N°	IC50 src (nM)
2-8	1.0
2-6	2.4
1,2-7,2-12,2-16,2-23	1.0-15.0
2-2,2-15,2-21	15.0-50.0

Son también objeto del presente invento medicamentos conteniendo un compuesto del presente invento o una sal respectiva farmacéuticamente aceptable y un vehículo terapéuticamente inerte, así como un procedimiento para su producción, que comprende dar forma de administración galénica a uno o mas compuestos del presente invento y/o sales farmacéuticamente aceptables y, si se desea, a una o mas sustancias con valor terapéutico, junto con uno o mas vehículos terapéuticamente inertes.

De conformidad con el invento los compuestos del presente invento así como sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el control o prevención de enfermedades. Basado en su inhibición de la tirosina kinasa y su actividad antiproliferativa, dichos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer en humanos o animales y para la producción de medicamentos correspondientes. La dosis depende de varios factores tales como la forma de administración, especie, edad y/o estado de salud individual.

Los ejemplos y referencias que siguen se proporcionan para ayudar al entendimiento del presente invento, cuyo alcance efectivo se recoge en las reivindicaciones anexas.

Ejemplos*A: Materiales de partida*

5 Ejemplo a

{5-[(2-cloro-5-nitro-fenilamino)]-metil]-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il}-metil-amina

15,85 g de clorhidrato de (5-clorometil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-metil-amina, 1,979 g de yoduro sódico y
 10 34,49 ml de N-N-diisopropiletilamina se disolvieron en 150 ml de acetonitrilo y se enfrió hasta 0°C. Se adicionaron
 lentamente, bajo agitación 17,085 g de 2-cloro-5-nitrofenilamina disuelto en 150 ml de acetonitrilo. Se agitó la mezcla
 reaccional a temperatura ambiente durante 48 horas, luego se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en una
 mezcla de agua/éster etílico de ácido acético (1:1), se agitó y se separó por succión el producto cristalino y se secó
 15 durante 48 horas bajo vacío a 40°C. Se separaron las dos fases de las aguas madres y se extrajo la fase acuosa con
 diclorometano. Se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre sulfato sódico, se evaporó el disolvente y se frotó el
 residuo con éter dietílico. Ambos residuos se combinaron y dió el producto del epígrafe con rendimiento del 97%.

1H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.9540 (1H); 7.6400-7.5991 (2H); 7.4579-7.4359 (1H); 4.4058-4.3940 (1H);
 4.1932-4.1806 (2H); 3.0746-3.0416 (3H); 2.5723-2.5279 (3H)

20

Ejemplo b

3-(2-cloro-5-nitro-fenil)-1-metil-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5]pirimidin-2-ona

25

Se disolvieron 20,796 g de {5-[(2-cloro-5-nitro-fenilamino)]-metil]-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il}-metil-amina en
 500 ml de acetonitrilo, se adicionó 25,375 g de carbonato otásico y 19,847 g de N,N-carbonildiimidazol (CDI), y se
 calentó la solución a 50°C durante 24 horas. Se secó el disolvente sobre sulfato sódico, se evaporó y se extrajo el
 residuo con éter dietílico, lo que dió el producto del epígrafe con rendimiento del 96%.

30

Ejemplo c

3-(2-cloro-5-nitro-fenil)-7-metansulfonil-1-metil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5]pirimidin-2-ona

35

Se disolvió 1,4 g de 3-(2-cloro-5-nitro-fenil)-1-metil-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5]pirimidin-2-ona
 en 75 ml de diclorometano, se enfrió hasta 0°C y se adicionaron 3,305 g de ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA).
 Se agitó la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente. Luego se enfrió la mezcla reaccional mediante extracción
 con 150 ml de una solución acuosa de carbonato potásico. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se
 40 evaporó el disolvente. El residuo se extrajo con éter dietílico y se obtuvo el producto del epígrafe con rendimiento del
 70%.

1H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.4417-7.7268 (4H); 4.8703-4.8451 (2H); 3.5581 (3H); 3.3765 (3H)

45

Ejemplo d

3-(5-amino-2-cloro-fenil)-7-metansulfonil-1-metil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5]pirimidin-2-ona

Se disolvieron 5,94 g de 3-(2-cloro-5-nitro-fenil)-7-metansulfonil-1-metil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimi-
 50 din-2-ona en 200 ml de tetrahydrofurano. Se adicionó Pd(CaCO₃/C a la solución la cual se trató luego con hidrógeno
 (1 atm) durante 18 horas. Luego se filtró la solución y se evaporó el disolvente. El residuo se extrajo con éter dietílico
 y se obtuvo el producto del epígrafe con rendimiento del 98%.

55

Ejemplo e

*[4-cloro-3-(7-metansulfonil-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenil]-amida del ácido dife-
 nil-4-carboxílico*

60

Se disolvieron 0,2 g de 3-(5-amino-2-cloro-fenil)-7-metansulfonil-1-metil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5]pirimidin-
 2-ona en 50 ml de diclorometano. Se adicionó 0,137 g de ácido difenil-4-carboxílico y 0,042 g de 4-dimetil-aminopiri-
 65 dina (DMAP). Se enfrió la solución hasta 0°C y se adicionó lentamente 0,128 g de clorhidrato de N-(3-dimetilamino-
 propil)-N-etilcarbodiimida (EDCI), disuelto en 20 ml de diclorometano. Se agitó la mezcla reaccional durante 24 horas
 bajo nitrógeno. se enfrió la reacción mediante extracción con 100 ml de una solución acuosa de carbonato potásico.
 Se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre
 sulfato sódico y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (n-
 heptano/acetato de etilo (EtOAc)) para dar el producto del epígrafe con rendimiento del 28%.

ES 2 320 570 T3

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.3772-7.3794 (14H); 4.9021-4.7663 (2H); 3.5745-3.5592 (3H); 3.3662 (3H)

B. Productos finales

Ejemplo 1

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido difenil-4-carboxílico

Se disolvió 0,1 g de 4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina en 1 ml de N-metilpirrolidinona (NMP) y se enfrió hasta 0°C. Se adicionaron 300 µl de una solución de HCl acuosa en éter dietílico y se agitó durante 45 minutos. Se disolvió [4-cloro-3-(7-metansulfonil-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenil)-amida del ácido difenil-4-carboxílico en 2 ml de NMP y se adicionó a la solución antes citada y se calentó la mezcla reaccional a 120°C durante 24 horas. Se enfrió la reacción con la adición de 5 ml de una solución saturada de carbonato sódico y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evaporó el disolvente. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (diclorometano/metanol), lo que dio el producto del epígrafe con rendimiento del 35%.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO): K=10.5435 (1H); 9.3936 (1H); 8.1320-7.4312 (15H); 6.8899-6.8675 (2H);

4.7106-4.5572 (2H); 3.9919-3.9610 (2H); 2.7685-2.7376 (2H); 2.5724-2.4969 (4H); 1.8853 (3H); 0.9921-0.9565 (6H)

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 320 570 T3

Ejemplo 2

De conformidad con el procedimiento de síntesis descrito en el ejemplo 1 y utilizando los materiales de partida correspondientes se obtuvieron los compuestos siguientes:

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	¹ H-NMR
2-1	(4-cloro-3-7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d] pirimidin-3-il)-fenil)-amida del ácido ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido acético	(400 MHz, [D ₆]-DMSO): δ =10.0746 (1H); 9.3850 (1H); 8.1094-7.4818 (6H); 6.8897-6.8672 (2H); 4.6565-4.5072 (2H); 3.9942-3.9632 (2H); 3.4124-3.3199 (5H); 2.7414-2.5411 (4H); 2.3022 (1H); 1.8188-1.1997 (10H); 0.9959-0.9604 (6H)
2-2	(4-cloro-3-(7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d] pirimidin-3-il)-fenil)-amida del ácido ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido acético	(400 MHz, [D ₆]-DMSO): δ =10.0443 (1H); 9.3793 (1H); 8.1049-7.4973 (6H); 6.8841-6.8614 (2H); 4.6522-4.5029 (2H); 3.9889-3.9579 (2H); 3.31.41 (3H); 2.7675-2.5053 (6H); 1.6423-1.4675 (13H);
2-3	(4-cloro-3-(7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenil)-amida del ácido difenil-2-carboxílico; compuesto con ácido acético	(400 MHz, [D ₆]-DMSO): δ=10.5435 (1H); 9.3936 (1H); 8.1320-7.4312 (15H); 6.8899-6.8675 (2H); 4.7106-4.5572 (2H); 3.9919-3.9610 (2H); 2.7685-2.7376 (2H); 2.5724-2.4969 (4H); 1.8853 (3H); 0.9921-0.9565 (6H)
2-4	(4-cloro-3-(7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenil)-amida del ácido difenil-3-carboxílico; compuesto con ácido acético	(400 MHz, [D ₆]-DMSO): δ=10.5225 (1H); 9.3832 (1H); 8.1064 (1H); 7.8061-6.8899 (14H); 6.8899-6.8673 (2H); 4.6366-4.4938 (2H); 3.9974-3.9835 (2H); 3.3126 (3H);
2-5	(4-cloro-3-(7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d] pirimidin-3-il)-fenil)-amida del ácido 4'-ciano-difenil--4-carboxílico	(400 MHz, [D ₆]-DMSO):δ =10.5751 (1H); 9.3943 (1H); 8.2349-7.4059 (15H); 6.8909-6.8682 (2H); 4.7075-4.5593 (2H); 3.9973-3.9663 (2H); 3.3367-3.3140 (3H); 2.7830-2.5325 (6H); 0.9971-0.9615 (6H)
2-6	N-(4-Cloro-3-(7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenil)-benzamida	(400 MHz, CDCl ₃): δ=8.78879 (1H); 7.91097-6.76849 (17H); 4.54529-4.39892 (2H); 4.20184-4.17631 (2H); 3.36247 (3H); 3.14549-3.11992 (2H); 2.93689-2.88291
2-7	N-(4-Cloro-3-(7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenil)-4-metoxi-benzamida	(400 MHz, CDCl ₃): δ=8.50942 (1H); 7.91109-6.88437 (12H); 4.66444-4.53336 (2H); 4.22542-4.19862 (2H); 3.46224 (3H); 3.16744-3.14056 (2H); 2.94493-2.89123 (4H); 1.21691-1.18101 (6H)

ES 2 320 570 T3

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	¹ H-NMR
2-8	N-(4-cloro-3-(7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenil)-4-ciano-benzamide	(400MHz, [D ₄]-metanol): δ= 8.00830-6.93151 (12H); 4.64514 (2H); 4.19909-4.17288 (2H); 3.86350 (3H); 3.39748 (3H); 3.19056 (2H);
2-9	N-(4-cloro-3-(7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenil)-4-morfolin-4-il-benzamida	(400 MHz, CDCl ₃): δ =9.0065 (1H); 8.0229-6.9036 (12H); 4.6591-4.5199 (2H); 4.1435-4.1136 (2H); 3.4840 (2H); 3.0110-2.9810 (3H); 2.8664-2.7330 (4H); 1.1466-1.1108 (6H)
2-10	N-(4-Cloro-3-(7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida	(400 MHz, CDCl ₃): δ =8.3798 (1H); 7.8977-6.8676 (13H); 4.6556-4.5205 (2H); 4.1797-4.1510 (2H); 3.8542-3.8300 (4H); 3.4640 (3H); 3.2646-3.2403 (4H); 3.0842-3.0556 (2H); 2.8601-2.7839 (4H); 1.1771-1.1415 (6H)
2-11	N-(4-Cloro-3-(7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenil)-3-fenil-propionamida	(400 MHz, CDCl ₃): δ =7.9551-6.8981 (14H); 4.6964-4.5867 (2H); 4.0790-4.0476 (2H); 3.4423 (3H); 3.3600-3.3348 (4H); 2.8959-2.3567 (13H); 1.1026-1.0670 (6H)
2-12	N-(4-cloro-3-(7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenil)-3-(4-hidroxi-fenil)-propionamida; compuesto con ácido acético	(400 MHz, CDCl ₃): δ=8.0051-6.8829 (13H); 4.6542-4.5393 (2H); 4.2643-4.2371 (2H); 3.4394 (3H); 3.1910-3.1638 (2H); 3.0199-2.9273 (4H); 2.6571-2.5894 (4H); 0.8803-0.8532 (6H)
2-13	3-(3-amino-fenil)-N-(4-cloro-3-(7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenil)-propionamida; compuesto con ácido acético	(400MHz, [D ₄]-metanol): δ=8.01105-6.67334 (13H); 4.61494-4.59082 (2H); 4.29358-4.26837 (2H); 3.46115-3.17922 (9H); 2.90676-2.86903 (2H); 2.62964-2.59176 (2H); 1.33174-1.29536 (6H)
2-14	3-(4-amino-fenil)-N-(4-cloro-3-(7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilaminol-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenil)-propionamida; compuesto con ácido acético	(400MHz, CDCl ₃): δ=8.16613-6.50135 (13H); 4.64011-4.49240 (2H); 4.17317-4.14441 (3H); 3.73245 (2H); 3.42924 (3H); 3.07612-3.04744 (2H); 2.90769-2.80057 (4H); 2.57458-2.53633 (2H); 1.17330-1.13753 (6H)
2-15	N-(4-cloro-3-(7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenil)-4-fenil-butiramida	(400MHz, CDCl ₃): δ=8.12455-6.59121 (13H); 4.64001-4.49857 (2H); 4.19699-4.16891 (2H); 3.73361 (2H); 3.43567 (3H); 3.12084-3.09262 (2H); 2.89633-2.84336 (4H); 2.54383-2.50551 (2H); 1.19145-1.13766 (6H)
2-16	N-(4-cloro-3-(7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenil)-3-fenil-acrilamida	(400 MHz, CDCl ₃): δ =8.16255 (1H); 7.93708 (1H); 7.63772 (1H); 7.63212-7.60521 (10H); 4.66521-4.50983 (2H); 4.12531-4.09491 (2H); 3.42696 (3H); 2.97627-2.94592 (2H); 2.75638-2.69222 (6H); 2.28492-2.25000 (2H);
2-17	(4-Cloro-3-(7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenil)-amida del ácido naftalen-1-carboxílico	(400 MHz, CDCl ₃): δ =8.6047 (1H); 7.9179-6.5114 (16H); 4.7052-4.5650 (2H); 4.1917-4.1630 (2H); 3.5264 (3H); 3.0967-3.0680 (2H); 2.8707-2.8167 (4H); 1.1820-1.1461 (6H)

ES 2 320 570 T3

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	¹ H-NMR
2-18	(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido naftalen-2-carboxílico ; compuesto con ácido acético	(400 MHz, CDCl ₃): δ =8.57859-6.89567 (17H); 4.59557-4.44616 (2H); 4.22629-4.19913 (2H); 3.17537-2.88045 (9H); 1.25579-1.17361 (6H)
2-19	(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido 1H-indol-2-carboxílico	(400 MHz, CDCl ₃): δ =8.9202 (1H); 8.4247 (1H); 7.9585-6.8939 (15H); 4.6473-4.5219 (2H); 4.1673-4.1379 (2H); 3.4643 (3H); 3.0580-3.0287 (2H); 2.8325-2.7787 (4H); 1.1461-1.1281 (6H)
2-20	(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido benzo [b]tiofen-2-carboxílico	(400 MHz, [D ₆]-DMSO): δ =1.0.5135 (1H); 9.4605 (1H); 8.1964-6.9324 (16H); 4.7476-4.6614 (2H); 4.0572-4.0262 (2H); 3.47362-3.37668 (3H); 2.85969-2.80407 (2H); 1.96856 (4H); 1.05683-1.02140 (6H)
2-21	N-(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-2-piridin-3-il-acetamida	(400 MHz, CDCl ₃): δ =8.88412 (1H); 8.04771-6.92068 (14H); 4.69821-4.56940 (2H); 4.32983 (2H); 3.53831 (3H); 3.20106 (2H); 2.99199-2.86662 (4H); 3.32324-1.28811 (6H)
2-22	N-(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-2-piridin-4-il-acetamida; compuesto con ácido acético	(400 MHz, CDCl ₃): δ =8.7971-6.8229 (14H); 4.5896-4.4351 (2H); 4.0534-4.0233 (2H); 3.5205-3.4147 (5H); t 2.9112-2.8814 (2H); 2.6372-2.6162 (4H); 1.1862 (6H)
2-23	N-(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-3-piridin-3-il-propionamida; compuesto con ácido acético	(400 MHz, CDCl ₃): δ =7.8455-6.5761 (12H); 4.0624-4.0334 (4H); 3.4622-3.2940 (5H); 2.9338-2.9043 (2H); 2.7109-2.6491 (4H); 1.1848 (6H)

Lista de referencias

Bastin, R.J., et al., *Organic Proc. Res. Dev.* 4 (2000) 427-435

Biscardi, J.S., et al., *Adv. Cancer Res.* 76 (2000) 61-119

Merrifield, Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 21 (1962) 412

Stahl, P. H., and Wermuth, G., (editors), *Handbook of Pharmaceutical Salts, Verlag Helvetica Chimica Acta (VHCA), Zurich* (2002)

Susva, M., et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 21 (2000) 489-495

WO 00/24744

WO 01/29041

WO 01/29042

WO 04/11465

WO 04/18472

WO 04/41821

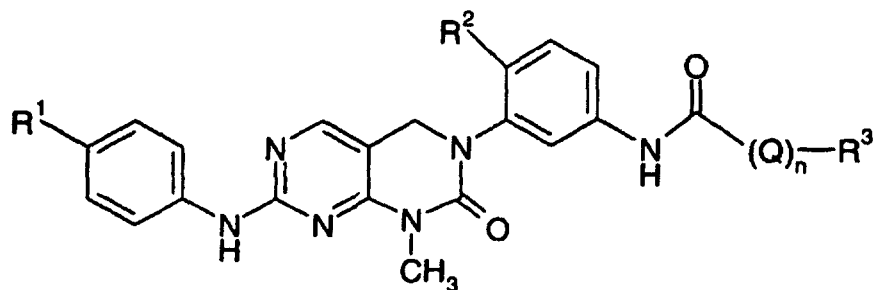
WO 04/41822

WO 04/41823

WO 99/61444

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



formula I,

en donde

R¹ -O-(CH₂)_m-N-(alquilo)₂;

m es 1, 2 o 3,

R² es hidrógeno; fluoro; cloro, o alquilo C₁-C₃;

estando dicho alquilo una o varias veces sustituido por halógeno;

Q es alquilenos o alquilenos;

n es 0 o 1;

R³ es cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀- o un anillo heteroarilo con 5 a 10 átomos de anillo, que contiene hasta 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O u S, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido una o dos veces por fenilo; piridilo; pirrolilo o indolilo; y

estando todos los grupos aromáticos opcionalmente sustituidos una a tres veces por -CN; -CHO; -OH; -O-alquilo; NH₂; -NH-alquilo; -alquilo-NH₂; alquilo; halógeno; piperidinilo; piperacínilo; N-metil-piperacínilo o morfolinilo; y

todas sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto, de conformidad con la reivindicación 1, en donde R² es cloro.

3. Un compuesto, de conformidad con la reivindicación 1, en donde

R² es cloro y

R¹ es -O-(CH₂)₂-N(CH₂-CH₃)₂.

4. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 3:

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido acético;

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido cicloheptancarboxílico; compuesto con ácido acético;

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido difenil-4-carboxílico;

4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido difenil-4-carboxílico; compuesto con ácido acético;

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido difenil-4-carboxílico; compuesto con ácido acético;

ES 2 320 570 T3

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido 4'-ciano-difenil-3-carboxílico;

5 N-(4-Cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-benzamida;

N-(4-Cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-4-metoxi-benzamida;

10 N-(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-4-ciano-benzamida;

N-(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-4-morfolin-4-il-benzamida;

15 N-(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

20 N-(4-Cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-3-fenil-propionamida;

N-(4-Cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-3-(4-hidroxifenil)-propionamida; compuesto con ácido acético;

25 3-(3-amino-fenil)-N-(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-propionamida; compuesto con ácido acético;

3-(4-amino-fenil)-N-(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-propionamida; compuesto con ácido acético;

30 N-(4-Cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-4-fenil-butiramida;

35 N-(4-Cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-3-fenil-acrilamida;

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-di-hidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido naftalen-1-carboxílico;

40 (4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-di-hidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida; del ácido naftalen-2-carboxílico; compuesto con ácido acético;

(4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido 1H-indol-2-carboxílico;

45 (4-cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-amida del ácido benzo[b]tiofene-2-carboxílico;

50 N-(4-Cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-2-piridin-3-il-acetamida; y

N-(4-Cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenil)-2-piridin-4-il-acetamida; compuesto con ácido acético; y

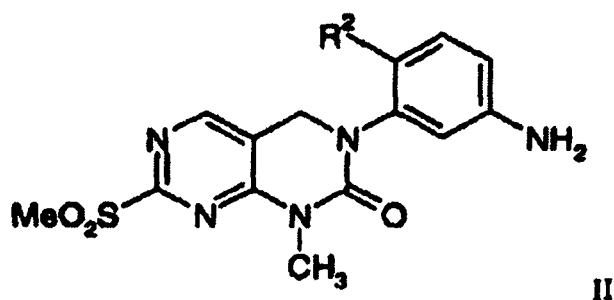
55 N-(4-Cloro-3-{7-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamino]-1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-pirimido[4,5-d]pi-pirimidin-3-il}-fenil)-3-piridin-3-il-propionamida; compuesto con ácido acético.

60

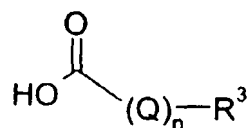
65

5. Un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1

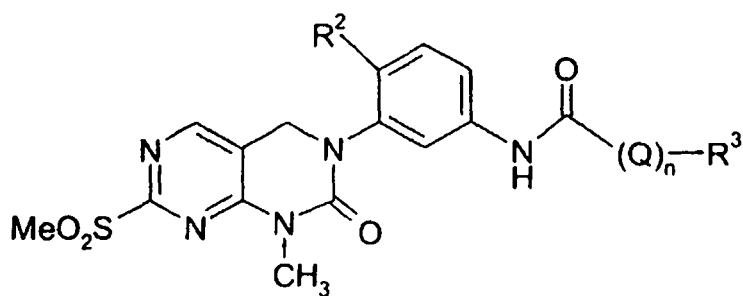
(a) haciendo reaccionar el grupo amino en los compuestos de la fórmula general II



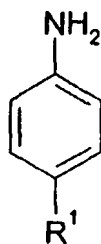
en donde R² tiene el significado dado aquí antes en la reivindicación 1, con un ácido carboxílico de la fórmula general III



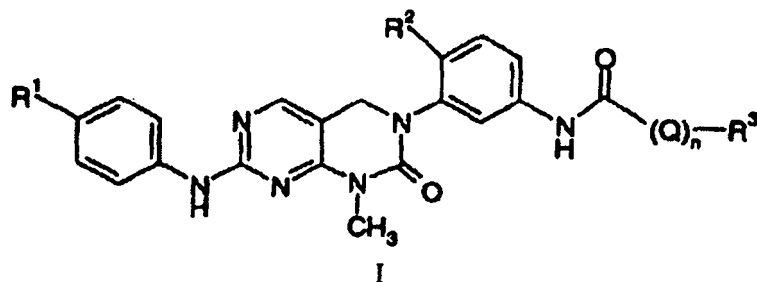
en donde R³ tiene el significado aquí antes indicado para dar el derivado de amida de la fórmula IV



(b) el grupo de metilsulfonilo se sustituye por las anilinas respectivas de fórmula V



en donde R^1 tiene el significado dado aquí antes, para dar los compuestos de la fórmula general I



(c) convirtiendo si se desea dicho compuesto de la fórmula general I en una sal farmacéuticamente aceptable.

6. Un medicamento que contiene uno o mas compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como ingredientes activos junto con adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

7. Un medicamento de conformidad con la reivindicación 6 para el tratamiento de cáncer.

8. El uso de uno o mas compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de medicamentos para el tratamiento de cáncer.