



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 412**

51 Int. Cl.:
C07D 405/12 (2006.01) **C07D 239/48** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04786952 .4**
96 Fecha de presentación : **15.09.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1664035**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **Derivados de 2,4 di (hetero)-arilamino-pirimidina como inhibidores de Zap-70 y/o SYK.**

30 Prioridad: **16.09.2003 GB 0321710**
28.06.2004 GB 0414440

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2011

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Baenteli, Rolf;**
Bernhard, Marie, Claude;
Buehlmayer, Peter;
Cooke, Nigel, Graham;
Duthaler, Rudolf;
Hinterding, Klaus;
Thoma, Gebhard;
Van Eis, Maurice;
Von Matt, Anette;
Walliser, Louis y
Zenke, Gerhard

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 361 412 T3

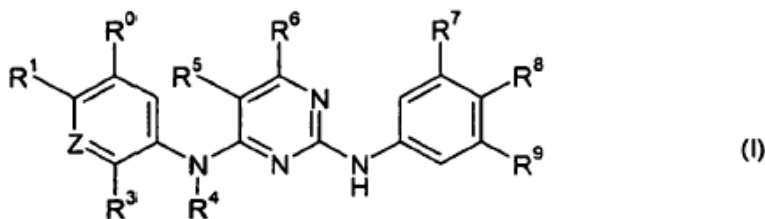
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Derivados de 2,4 di (hetero)-arilamino-pirimidina como inhibidores de Zap-70 y/o SYK

La presente invención se relaciona con derivados de pirimidina, con procesos para su producción, su uso como productos farmacéuticos y con composiciones farmacéuticas que los comprenden.

5 Más particularmente la presente invención proporciona en un primer aspecto, un compuesto de la fórmula I



en donde

Z es = CR²;

R⁰ es hidrógeno;

10 R¹ y R² forman junto con los átomos de C a los cuales ellos se adhieren un residuo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 5 a 15 miembros, en donde el residuo heterocíclico comprende 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

o R¹ es hidrógeno; y R² es alcoxi C₁₋₄;

R³ es -SO₂NH₂;

15 R⁴ y R⁶ son hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₄; o CF₃;

uno de R⁷, R⁸ y R⁹ es NR¹⁰R¹¹ y uno de los otros dos es hidrógeno, halógeno, COOH, CF₃ o alquilo C₁₋₄, y el tercero es hidrógeno;

20 R¹⁰ y R¹¹, independientemente, es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y el otro es hidrógeno; alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido en el terminal por OH, cicloalquilo C₃₋₈ o un anillo heterocíclico; alqueno C₂₋₈; cicloalquilo C₃₋₈; alcoxi C₁₋₈ alquilo C₁₋₄; hidroxialcoxi C₁₋₈ alquilo C₁₋₈; o un anillo heterocíclico de 5 miembros;

o una sal del mismo.

25 Cualquier arilo puede ser fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo. El heteroarilo es un anillo heterocíclico aromático, por ejemplo un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros, opcionalmente condensado a 1 o 2 anillos de benceno y/o a un anillo heterocíclico adicional.

Cualquier residuo heterocíclico puede ser saturado o insaturado (no aromático), opcionalmente condensado a 1 o 2 anillos de benceno y/o a un anillo heterocíclico adicional, y opcionalmente sustituido, por ejemplo en un átomo de C o N en el anillo (cuando está presente), por ejemplo como se describe adelante.

30 Ejemplos de residuos de heterocíclico o heteroarilo incluyen por ejemplo morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, piridilo, purinilo, pirimidinilo, N-metil -aza-cicloheptan-4-ilo, indolilo, indolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, benzotiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, indanilo, oxadiazolilo, pirazolilo, triazolilo, o tetrazolilo. Los residuos de heterocíclico o heteroarilo preferidos son morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, piridilo, N-metil -aza-cicloheptan-4-ilo, tiazolilo, imidazolilo, indolinilo o tetrazolilo.

35 Cualquier alquilo o grupo funcional alquilo puede ser lineal o ramificado. El alquilo C₁₋₈ es preferiblemente alquilo C₁₋₄. El alcoxi C₁₋₈ es preferiblemente alcoxi C₁₋₄. Cualquier alquilo, alcoxi, alqueno, cicloalquilo, residuo heterocíclico, arilo o

- heteroarilo puede ser, a menos que se indique lo contrario, no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno; OH; alquilo C₁₋₈; alcoxi C₁₋₈; nitro; ciano; COOH; carbamoilo; C(NH₂)=NOH; -N(R¹⁰)R¹¹; cicloalquilo C₃₋₆; anillo heterocíclico 3 a 7 miembros; fenilo; fenil-alquilo C₁₋₄; heteroarilo de 5 o 6 miembros. Cuando se sustituye el alquilo, alcoxi o alquenilo, el sustituyente está preferiblemente en el átomo C terminal. Cuando se sustituye el residuo heterocíclico o heteroarilo, por ejemplo como se describió anteriormente, este puede estar en uno o más átomos de carbono en el anillo y/o átomo de nitrógeno cuando está presente. Los Ejemplos de un sustituyente en un átomo son por ejemplo alquilo C₁₋₈, carbamoilo, -C(NH₂)=NOH, -NR¹⁰R¹¹, cicloalquilo C₃₋₆ o fenil-alquilo C₁₋₄, preferiblemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o fenil-alquilo C₁₋₄, más preferiblemente alquilo C₁₋₄.
- 5
- 10 El halo-alquilo o halo-alcoxi es alquilo o alcoxi, respectivamente, en donde uno o más Hse reemplazan mediante halógeno, por ejemplo CF₃ o -O-CF₃.
- Preferiblemente alquilo o alcoxi sustituido como R⁷ es alquilo o alcoxi sustituido en el átomo C terminal por OH, alcoxi C₁₋₄ o un anillo heterocíclico. Cuando R¹⁰ o R¹¹ es un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros, puede ser por ejemplo tiazolilo.
- Halógeno puede ser F, Cl, Br, o I.
- 15 Cuando R⁷ y R⁸ o R⁸ y R⁹ forman junto con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros, este puede ser preferiblemente ciclopentilo o ciclohexilo.
- Preferiblemente en más de uno de R¹, R² o R³ es CONR¹⁰R¹¹ o SO₂NR¹⁰R¹¹ más preferiblemente SO₂NR¹⁰R¹¹
- En la fórmula I se prefieren los siguientes significados independientemente, colectivamente o en cualquier combinación o subcombinación:
- 20 R¹ forma junto con R² y los átomos de C a los que R¹ y R² se adhieren un arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, el último comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno; cuando R¹ y R² forman junto con los átomos de C a los cuales ellos se adhieren un residuo carbocíclico no aromático de 5 a 15 miembros, este puede ser preferiblemente ciclopentilo; cuando R¹ y R² forman junto con los átomos de C a los cuales ellos se adhieren un residuo heterocíclico no aromático de 5 a 15 miembros, el residuo preferiblemente comprende 1 a 5 átomos de O como heteroátomos; el residuo heterocíclico se puede sustituir adicionalmente, por ejemplo por hasta 4 sustituyentes, por ejemplo 1 a 4 átomos de halógeno, por ejemplo F; más preferiblemente R¹ y R² forma parte de un residuo heterocíclico de 5 o 6 o 7 miembros que comprende 2 átomos de O, por ejemplo R¹ y R² juntos forman un residuo de la fórmula -O-(CH₂)₃-O-, -O-(CH₂)₂-O-, -O-(CF₂)₂-O-, -O-CH₂-O- o -O-CF₂-O-, o R¹ y R² forman parte de un residuo heterocíclico de 15 miembros que comprende 5 átomos de O, por ejemplo R¹ y R² juntos forman un residuo de la fórmula -O-((CH₂)₂-O)₄;
- 25
- 30 uno de R¹⁰ y R¹¹, independientemente, es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y el otro es hidrógeno; alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido, por ejemplo sustituido en el terminal por OH, cicloalquilo C₃₋₆ o un anillo heterocíclico; alquenilo C₂₋₈; cicloalquilo C₃₋₈; alcoxi C₁₋₈ alquilo C₁₋₄; hidroxialcoxi C₁₋₈ alquilo C₁₋₈; o un anillo heterocíclico de 5 miembros.
- Se prefieren los siguientes significados independientemente, colectivamente o en cualquier combinación o sub-combinación (incluidos en cualquier combinación con los significados preferidos dados anteriormente), para R⁷, R⁸ y R⁹ en cada caso donde ellos son como de definió anteriormente:
- 35
- (I)
- (i) R⁷ o R⁸ es halógeno; halógeno es flúor, cloro o bromo; R⁷ es metoxi, R⁸ es flúor y R⁹ es hidrógeno; R⁷ es cloro, R⁸ es flúor y R⁹ es hidrógeno; R⁷ es trifluorometilo, R⁸ es cloro y R⁹ es hidrógeno; R⁷ es bromo y R⁸ y R⁹ son cada uno hidrógeno;
- 40
- (ii) R⁷ es tetrahidropiran-2-ilmetoxi, tetrahidrofurano-2-ilmetoxi, tiazol-2-ilmetoxi, 2-(2-oxo-pirrolidin- 1-il)- etoxi, 3-piridilmetoxi o fenilo, y opcionalmente R⁸ y R⁹ son cada uno hidrógeno; R⁷, R⁸ o R⁹ es tetrahidropiran- 2-ilmetoxi o tetrahidrofurano-2-ilmetoxi;
- (iii) R⁷ es 2-hidroxi-etilamino, y opcionalmente R⁸ es hidroximetilo y R⁹ es hidrógeno; R⁷ es piperazin-1-ilo, 4- isopropil-piperazin-1-ilo, 4-(2-metoxietil)-piperazin -1-ilo, 4-fenil- piperazin-1-ilo o 4-acetil- piperazin-1-ilo y opcionalmente R⁸ y R⁹ son hidrógeno;
- 45
- (iv) R⁸ es alquilsulfanilo C₁₋₈; alquilsulfanilo C₁₋₈ es por ejemplo metilsulfanilo; R⁷ es metoxi, R⁸ es metilsulfanilo y R⁹ es hidrógeno;

(v) R^7 es alcoxi C_{1-8} alcoxi C_{1-8} alcoxi C_{1-8} ; alcoxi C_{1-8} alcoxi C_{1-8} alcoxi C_{1-8} es por ejemplo 2-(2-metoxietoxi)-etoxi; R^7 es 2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi, R^8 es metoxi o hidrógeno y R^9 es hidrógeno;

(II)

5 (a) R^8 y R^9 juntos forman un residuo de la fórmula $-C(Cl)=N-NH-$, $-CH=N-N(-(CH_2)_2-N(CH_3)_2)-$ o $-CH=N-N(-CH_2-CF_3)-$ y opcionalmente R^7 es hidrógeno;

(b) R^8 y R^9 juntos forman un residuo de la fórmula $-N=CH-CH=CH-$ y opcionalmente R^7 es metoxi;

(c) R^7 y R^8 o R^8 y R^9 , preferiblemente R^8 y R^9 , forman junto con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren:

10 (i) un anillo heterocíclico de 6 a 9 miembros que comprende 2 átomos de oxígeno, más preferiblemente en donde cada átomo de oxígeno está directamente adyacente al anillo aromático al cual R^7 y R^8 o R^8 y R^9 se adhieren, por ejemplo R^7 y R^8 o R^8 y R^9 juntos forman un residuo de la fórmula $-O-(CH_2)_n-O-$ en donde n es 2, 3,4 o 5; o

(ii) un anillo heterocíclico que comprende m átomos de oxígeno y 2 átomos de carbono, en donde m es 3, 4 o 5, por ejemplo R^7 y R^8 o R^8 y R^9 juntos forman un residuo de la fórmula $-(O-CH_2-CH_2)_{m-1}-O-$;

(III)

15 R^7 es hidrógeno; hidroxi; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido, por ejemplo alquilo C_{1-4} sustituido con OH terminalmente; alcoxi C_{1-8} ; alcoxi C_{1-8} sustituido, por ejemplo sustituido en el terminal por OH, alcoxi C_{1-4} o un anillo heterocíclico; $NR^{10}R^{11}$; $-SO_2N(R^{10})R^{11}$ $-Y-R^{12}$; CF_3 ; o R^7 forma junto con R^8 y los átomos de C a los cuales R^7 y R^8 se adhieren un residuo heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo puentado por $-NH-CH=CH-$, $-CH=CH-NH-$, $-NH-N=CH-$, $-CH=N-NH-$, $-NH-N=N-$ o $-N=N-NH-$; R^8 es hidrógeno; hidroxi; alcoxi C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} ; carboxi; un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en un átomo de C o N en el anillo; $N(\text{alquilo } C_{1-4})-CO-$ $NR^{10}R^{11}$; $NR^{10}R^{11}$; o forma con R^7 o R^9 y los átomos de C a los cuales R^7 y R^8 o R^8 y R^9 , respectivamente, se adhieren un residuo heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo puentado por $-NH-CH=CH-$, $-CH=CH-NH-$, $-NH-N=CH-$, $-CH=N-NH-$, $-NH-N=N-$ o $-N=N-NH-$;

20 R^9 es hidrógeno; alcoxi C_{1-4} ; $NR^{10}R^{11}$; o forma con R^8 y el átomo de C al cual R^8 y R^9 se adhieren un heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo se puede por $-NH-CH=CH-$, $-CH=CH-NH-$, $-NH-N=CH-$, $-CH=N-NH-$, $-NH-N=N-$ o $-N=NNH-$.

25 De acuerdo con una realización preferida de la invención, R^3 es SO_2NH_2 . Preferiblemente Z es $=CR^2$. R^2 preferiblemente es alcoxi C_{1-4} . Más particularmente uno de R^7 , R^8 y R^9 es $NR^{10}R^{11}$ y uno de los otros es H, halógeno, $COOH$, CF_3 o alquilo C_{1-4} . El tercer sustituyente es preferiblemente H.

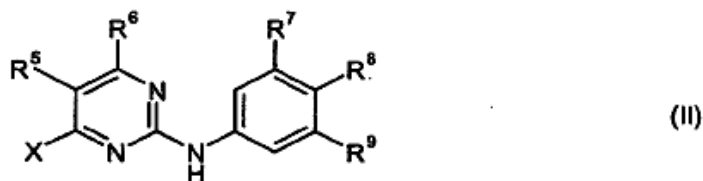
30 De acuerdo con una realización alternativa de la invención, R^3 es SO_2NH_2 , Z es $=CR^2$ y R^1 y R^2 forman junto con los átomos de C a los cuales ellos se adhieren un residuo heterocíclico de 5 a 15 miembros que comprende 1 a 5 átomos de O. Preferiblemente R^1 y R^2 forman parte de un residuo heterocíclico de 5 o 6 o 7 miembros que comprende 2 átomos de O, por ejemplo R^1 y R^2 juntos forman un residuo de la fórmula $-O-(CH_2)_n-O-$ en donde n es 2, 3,4 o 5, por ejemplo $-O-(CH_2)_3-O-$, $-O-(CH_2)_2-O-$, $-O-CH_2-O-$, o $-O-CF_2-O$ o $-O-(CF_2)_2-O-$. Cada uno de R^7 , R^8 y R^9 tiene uno de los significados como se define en III.

Más particularmente uno de R^7 , R^8 y R^9 es $NR^{10}R^{11}$ y uno de los otros 2 es H, halógeno, $COOH$, CF_3 o alquilo C_{1-4} . El tercer sustituyente es preferiblemente H.

35 Los compuestos de la invención pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo sales de adición con por ejemplo ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, o sales que se obtienen cuando ellas comprenden un grupo carboxi, por ejemplo con una base, por ejemplo sales alcali tales como sodio, potasio, o sales de amonio sustituidas o no sustituidas.

40 La presente invención también proporciona un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I, que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

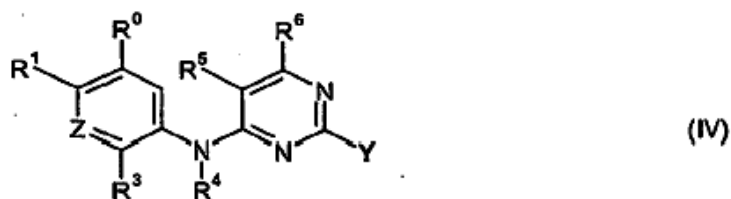


en donde R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definió anteriormente, y X es un grupo saliente, preferiblemente halógeno tal como cloruro, bromuro o yoduro, o metilsulfanilo; con un compuesto de la fórmula III



5 en donde R^0 , R^1 , R^3 , R^4 , y Z son como se definió anteriormente; o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en donde R^0 , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y Z son como se definió anteriormente y Y es un grupo saliente, preferiblemente halógeno tal como cloruro, bromuro o yoduro, o metilsulfanilo, con un compuesto de la fórmula V



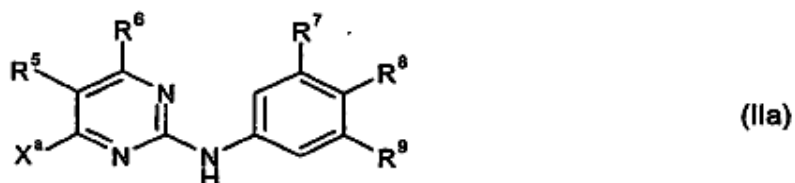
10

en donde R^7 , R^8 y R^9 son como se definió anteriormente; y recuperar el compuesto resultante de la fórmula I en forma libre o en forma de una sal, y, cuando se requiera, convertir el compuesto de la fórmula I obtenido en forma libre en la forma de sal deseada, o viceversa.

15

Se puede desarrollar el proceso de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe en los ejemplos aquí adelante. Cuando R^9 es o comprende $-NR^{10}R^{11}$ en donde por lo menos uno de R^{10} y R^{11} es H, es preferible utilizar un compuesto de la fórmula (V) en donde R^9 comprende un grupo protector, por ejemplo un grupo protector amino convencional. Cuando tal un grupo protector está presente, entonces se elimina al final de la síntesis.

El compuesto de la fórmula II utilizado como material de partida se puede obtener al convertir un compuesto correspondiente de la fórmula IIa

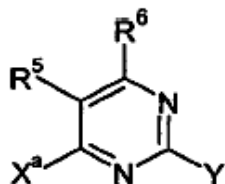


20

en donde R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definió anteriormente, y X^a es hidroxilo,

a un compuesto de la fórmula II, por ejemplo utilizando métodos conocidos, por ejemplo como se describe en el ejemplo 1.

El compuesto de la fórmula IIa utilizado como material de partida se puede obtener al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI

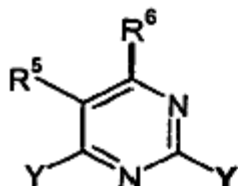


(VI)

5

en donde R⁵, R⁶, X^a y Y son como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula V como se definió anteriormente.

El compuesto de la fórmula IV utilizado como material de partida se puede obtener al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III como se definió anteriormente con un compuesto de la fórmula VII



(VII)

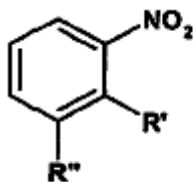
10

en donde R⁵ y R⁶ son como se definió anteriormente y Y es un grupo saliente como se definió anteriormente, preferiblemente un cloruro.

Se conocen los compuestos de las fórmulas IV, V y VI, o se pueden producir de acuerdo con procedimientos conocidos, los procedimientos descritos en los ejemplos o procedimientos análogos a estos.

15 La producción de un compuesto en donde R³ es -SO₂NR¹⁰R¹¹ se puede desarrollar por ejemplo a través de rutas alternativas, por ejemplo i) mediante reacción con ClSO₂N=C=O, (ii) mediante reacción con BuLi, o (iii) al formar una sal de diazonio.

De acuerdo con la invención, un compuesto de la fórmula IIIa



IIIa

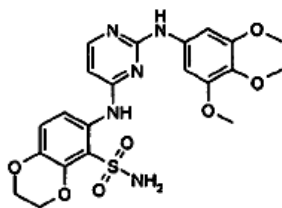
20 en donde R' es -SO₂-N=CH-N(CH₃)₂ y R'' es OH, halo-alquilo C₁₋₈; alcoxi C₁₋₈; alquenoalcoxi C₂₋₈; alquinoalcoxi C₂₋₈-oxi; halo-alcoxi C₁₋₈; hidroalcoxi C₁₋₈; alcoxi C₁₋₈ alcoxi C₁₋₈; alcoxi C₁₋₈ alcoxi C₁₋₈ alcoxi C₁₋₈; arilo; arilalcoxi C₁₋₈; carboxi; alcoxycarbonilo C₂₋₈; alquilcarbonilo C₂₋₈, son novedosos y también forman parte de la invención. Ellos son útiles como intermedios para la producción de compuestos de la fórmula II.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención

25 Se emplean las siguientes abreviaturas:

DMF= dimetilformamida, DMSO= dimetilsulfóxido; MS= ión molecular (por ejemplo M+H¹⁺) determinado por espectroscopia de masa por electroaspersión; THF = tetrahydrofurano; TBME = terc- butil metil éter.

Ejemplo de Referencia 1: amida de ácido 6-[2-(3,4,5- Trimetoxi-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -2,3-dihidrobenzo [1,4]dioxina- 5-sulfónico



A: (4-Cloro-pirimidin-2-il)- (3,4,5- Trimetoxi-fenil) - amina

Se mezclan 3,4,5- Trimetoxi-fenilamina (10 g, 54.6 mmol) y 2-metilsulfanil-pirimidin-4-ol (7.76 g, 54.6 mmol) y se calientan a 150°C durante 2 h después de lo cual la mezcla se funde. El gas que evoluciona se absorbe en solución de hipoclorito de sodio. El residuo restante se suspende en acetoniitrilo (300 ml). Se agregan POC₃ (10.8 ml, 117 mmol) y HCl 4 N en dioxano (35.2 ml, 140 mmol) y la mezcla se calienta a 90°C hasta que se completa la reacción. La mezcla se extrae con acetato de etilo, se lava con bicarbonato de sodio saturado y solución salina. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cristaliza a partir de metanol para dar (4-cloro-pirimidin-2-il)- (3,4,5-Trimetoxi-fenil) - amina.

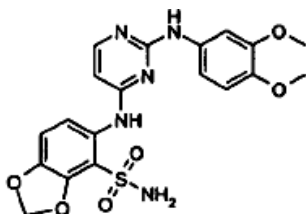
10 B: Amida de ácido 6-amino-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxina-5- sulfónico

Bajo una atmósfera de nitrógeno 2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxina-6- ilamina (5.0 g, 33.0 mmol) se agrega en forma de gota a una solución de isocianato de clorsulfonilo (3.14 ml, 36.3 mmol) en nitroetano (75 ml) a -55 a - 49° C. El baño frío se elimina y la mezcla se deja calentar a 0° C, luego se agrega cloruro de aluminio (5.27 g, 39.6 mmol). El calentamiento de la mezcla a 120°C durante 30 min forma una solución marrón clara, que se enfría a temperatura ambiente y se vierte en hielo. Después de filtración, lavado con agua helada y éter de dietilo se recolecta el precipitado. Se disuelven 2 g del anterior precipitado en 60 ml 50% de H₂SO₄ para formar una suspensión oscura, que se calienta a 130°C durante 2 h. Después de 2 h la mezcla es una solución oscura clara. Después de enfriar a temperatura ambiente la solución oscura clara se vierte en hielo. El pH se lleva a 13 con una solución acuosa al 40% fría de NaOH. La capa acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo, se lava con agua y solución salina, se seca (Na₂SO₄) y se concentra para producir un sólido marrón, que es una mezcla 10:1 de isómeros (no deseado a deseado). La mezcla de isómeros se separa mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando ciclohexano/acetato de etilo (50:50 v/v) para producir amida de ácido 6-amino-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxina-5- sulfónico como un sólido blanco.

C: amida de ácido 6-[2-(3,4,5- Trimetoxi-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxina-5 sulfónico

Se disuelven amida de ácido 6-amino-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxina-5- sulfónico (87 mg, 0.38 mmol) y (4-cloro-pirimidin-2- il)- (3,4,5- Trimetoxi-fenil) - amina (112 mg, 0.38 mmol) en dioxano (1.3 ml). La mezcla se calienta a 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía repetida sobre gel de sílice utilizando diferente mezcla de disolventes, produciendo amida de ácido 6-[2-(3,4,5- Trimetoxi-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxina-5- sulfónico. MS (ESI): 490 [M+H]⁺

30 **Ejemplo de Referencia 2: amina de ácido 5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -benzo [1,3]dioxol-4- sulfónico**



A: (4-Cloro-pirimidin-2-il)- (3,4-dimetoxi-fenil) - amina

Se prepara (4-Cloro-pirimidin-2-il)- (3,4-dimetoxi-fenil) - amina como se describe por el ejemplo 1 etapa A utilizando 3,4-dimetoxi- fenilamina en lugar de 3,4,5- Trimetoxi-fenilamina.

35 B: 2-Aliloxi -6-amino- bencenosulfonamida

A una solución de 1,3-benzodioxol-5- amina (10 g, 73 mmol) en 200 ml de Et₂O y 100 ml de THF, se agrega NEt₃ (12.3 ml, 87.6 mmol). La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se agrega cloruro de pivaloilo (10.5 ml, 87.6 mmol) en THF. Después de agitar durante 1 h a 25°C, se agrega agua helada, la mezcla se extrae con EtOAc y se lava con solución

salina, seguido por secado (Na_2SO_4), evaporación de volátiles, y cristalización (CH_2Cl_2 / hexanos) lo que da N-benzo [1,3]dioxol-5-il-2,2-dimetil- propionamida.

5 A una solución de N-benzo [1,3]dioxol-5-il-2,2-dimetil- propionamida (1.8 g, 8.0 mmol) en THF seco (20 ml) se agrega n-butil litio (20 ml, 1.6 M en hexanos, 32 mmol) dentro de 5 min a -60 a -45°C (Argón). Después de agitar durante 1 h a 5°C , la solución se enfría a -60°C y se agrega SO_2 (1.8 g, 35 mmol) en éter seco (20 ml). La mezcla se calienta lentamente a 0°C , se agita durante 30 min, y se vierte en un exceso de éter de dietilo. Se recolecta el precipitado mediante filtración y se lava con éter. Este precipitado (4.0 g) se disuelve en agua (40 ml). Después de la adición de NaOAc (5.6 g, 70 mmol), se agrega ácido hidroxilamina-O- sulfónico (3.8 g, 35 mmol). La mezcla de reacción se agita a 25°C durante 1 h, el precipitado recolectado mediante filtración, se lava con agua y se seca, produciendo 2,2-dimetil-N-(4-sulfamoil-benzo [1,3]dioxol- 5-il)- propionamida.

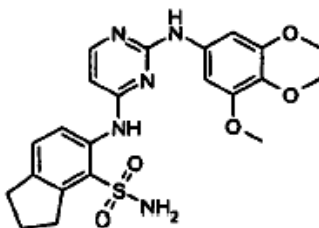
10 Una solución de 2,2-dimetil-N- (4-sulfamoil-benzo [1,3]dioxol-5-il)- propionamida (800 mg, 2.7 mmol) en 1,2 dimetoxietan (15 ml) y HCl concentrado (15 ml) se agita a 90°C durante 5 h. El se ajusta el pH a 10, la mezcla se extrae con EtOAc y se lava con solución salina, seguido por secado (Na_2SO_4), evaporación de volátiles y cristalización (CH_2Cl_2 / MeOH) lo que proporciona amida de ácido 5-amino-benzo [1,3]dioxol-4- sulfónico.

15 C: Amina de ácido 5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -benzo [1,3]dioxol-4- sulfónico

amina de ácido 5-[2-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -benzo [1,3]dioxol-4- sulfónico se prepara como se describe en el ejemplo 1 etapa C al utilizar 4-cloro-pirimidin-2-il)- (3,4-dimetoxifenil) - amina y amida de ácido 5-amino-benzo [1,3]dioxol-4- sulfónico.

MS (ESI): 446.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 444.1 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

20 **Ejemplo de Referencia 3: Amina de ácido 5-[2-(3,4,5- Trimetoxi-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -indan-4-sulfónico**



A: (4-Cloro-pirimidin-2-il)- (3,4,5- Trimetoxi-fenil) - amina

Como se describe por el ejemplo 1, etapa A.

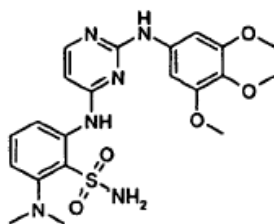
25 B: amida de ácido 5-Amino-indan-4- sulfónico

Se prepara amida de ácido 5-Amino-indan-4- sulfónico como se describe por el ejemplo 1 etapa B utilizando indan-5-ilamina en lugar de 2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-6-ilamina como el material de partida.

C: amida de ácido 5[2-(3,4,5- Trimetoxi-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -indan-4- sulfónico

30 (4-Cloro-pirimidin-2-il)- (3,4,5- Trimetoxi-fenil) - amina (240 mg, 0.81 mmol) y amida de ácido 5-Amino-indan-4- sulfónico (190 mg, 0.89 mmol) se suspenden en isopropanol (15 ml). Se agrega HCl concentrado (1.5 ml). La mezcla se calienta a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se separa entre acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml). Se agrega NaHCO_3 para alcanzar el pH básico. Las capas se separan. La capa orgánica se seca con Na_2SO_4 y se evapora. El residuo se cristaliza a partir de acetato de etilo para dar amina de ácido 5-[2-(3,4,5- Trimetoxi-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -indan-4- sulfónico. MS (ESI): 472 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

35 **Ejemplo de Referencia 4: 2-(Dimetil-amino)-6-[2-(3,4,5- Trimetoxi-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -bencenosulfonamida**



A: (4-Cloro-pirimidin-2-il)- (3,4,5- Trimetoxi-fenil) - amina

Como se describe por el ejemplo 1, etapa A.

B: 2-Amino-6-dimetilamino- bencenosulfonamida

5 Se agrega fenil-metanotiol (12.0 ml, 100 mmol) en forma de gota a una mezcla de 1,2-dicloro -nitrobenzono (23.0 g, 120 mmol), Bu_4NHSO_4 (1.0 g), CH_2Cl_2 (250 ml) y NaOH (30%, 60 ml) y la mezcla se agita a 25°C durante 16 h. Se agrega agua, la fase orgánica se separa y se seca con Na_2SO_4 . Se elimina el disolvente para dar un aceite naranja que se disuelve en AcOH (90%, 500 ml). Se burbujea gas de Cl_2 a través de la solución hasta que se alcanza el consumo completo. se elimina el disolvente y el residuo se somete a cromatografía (SiO_2 , TBME/ciclohexano 1:4 \rightarrow TBME). El sólido resultante se agrega en forma de porción a una mezcla de NH_4OH y etanol (1:1, 150 ml) y la mezcla se agita durante 2 h a 25°C . se agrega agua y el precipitado resultante se filtra de. Se aísla 2-Cloro-6-nitro -bencenosulfonamida como un sólido incoloro.

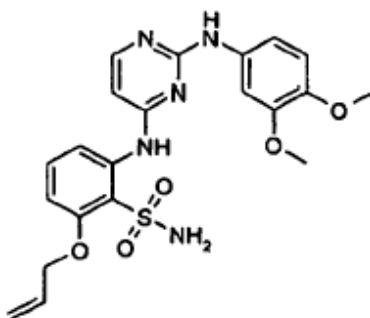
15 Una mezcla de 2-cloro-6-nitro- bencenosulfonamida (500 mg, 2.10 mmol), DMSO (3 ml), dietil amina (10 ml de solución 2 M en THF), BU_4NHSO_4 (34 mg, 0.1 mmol) y KF (58 mg, 1.0 mmol) se calienta en un autoclave a 70°C durante 16 h. La mezcla se diluye con agua y se extrae con CH_2Cl_2 . se elimina el disolvente y el residuo se somete a cromatografía (SiO_2 , TBME/ciclohexano 1:9 \rightarrow TBME) para dar 2-dimetilamino-6-nitro- bencenosulfonamida como un sólido incoloro.

20 Una mezcla de 2-dimetilamino-6-nitro- bencenosulfonamida (753 mg, 3.07 mmol). Pd (10 %) sobre carbono (100 mg) y metanol (25 ml) se hidrogena a 25°C durante 2 h. Se elimina el Pd mediante filtración, el disolvente se evapora y el residuo se cristaliza a partir de TBME/ ciclohexano para dar 2-amino-6-dimetilamino- bencenosulfonamida como un sólido incoloro.

C: 2-(Dimetil-amino)-6-[2-(3,4,5- Trimetoxi-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -bencenosulfonamida

Se prepara 2-(Dimetil-amino)-6-[2-(3,4,5- Trimetoxi-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -bencenosulfonamida como se describe en el ejemplo 1 etapa C al utilizar 4-cloro-pirimidin-2-il)- (3,4,5- Trimetoxi-fenil) - amina (ejemplo 1 etapa A) y 2-amino-6-dimetilamino- bencenosulfonamida. MS (ESI): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 **Ejemplo de Referencia 5: 2-Aliloxi-6-[2-(3,4-dimetoxi-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -bencenosulfonamida**



A: (4-Cloro-pirimidin-2-il)- (3,4-dimetoxi-fenil) - amina

Se prepara (4-Cloro-pirimidin-2-il)- (3,4-dimetoxi-fenil) - amina como se describe por el ejemplo 1 etapa A utilizando 3,4-dimetoxi-fenilamina en lugar de 3,4,5- Trimetoxi-fenilamina.

30 B: 2-Aliloxi-6-amino- bencenosulfonamida

A una solución de 3-amino-fenol (60 g, 6.55 mol) en NaOH 2 N (1 l), se enfría a 10°C , se agrega cloruro de pivaloilo (68 ml, 0.55 mol) en tolueno (200 ml) dentro de 1 h. Después de agitar durante 15 h a 25°C , la mezcla se enfría a 0°C y se

acidifica a pH 1 con HCl concentrado. La extracción con EtOAc lavado con agua, 10% de NaHCO₃, agua, y solución salina, seguido por secado (Na₂SO₄), la evaporación de volátiles, y cristalización (EtOAc/ hexanos) da N-(3-hidroxi-fenil)-2,2-dimetil- propionamida.

5 N-(3-Hidroxi-fenil)-2,2-dimetil- propionamida (49 g, 0.254 mol) en diclorometano (1 l) se trata con dihidropirano (66 ml, 0.762 mol) y p-toluenosulfonatep de piridinio (957 mg, 3.8 mmol). Después de agitar durante 6 días a 25°C, se elimina el disolvente y el residuo se cristaliza a partir de EtOAc/ hexanos para dar 2,2-dimetil-N-[3- (tetrahidropiran- 2-iloxi)-fenil] - propionamida.

10 A una solución de 2,2-dimetil-N-[3- (tetrahidro-piran-2-iloxi)-fenil] - propionamida (57.7 g, 208 mmol) en THF seco (500 ml) se agregan n-butil litio (325 ml, 1.6 M en hexanos, 521 mmol) dentro de 5 min a -55 a -20°C (Argón). Después de agitar durante 1 h se agrega éter seco (400 ml), seguido por SO₂ líquido (100 g) a -55°C. La mezcla se calienta lentamente a 25°C y se vierte en un exceso de dietilo. Se recolecta el precipitado mediante filtración y se lava con éter. Este precipitado (84 g) se disuelve en agua (440 ml). Después de la adición de NaOAc (85.5 g, 1.04 mol) y enfriamiento a 15°C, ácido hidroxilamina- O- sulfónico (58.8 g, 0.52 mol) se agrega en porciones dentro de 20 min, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Agitando a 25°C durante 15 h se sigue por la extracción con EtOAc. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora. La cromatografía (gel de sílice, hexanos/ AcOEt, varias relaciones) da 2,2-dimetil-N-[2-sulfamoil-3- (tetrahidro-piran-2-iloxi)-fenil] - propionamida y N-(3-hidroxi-2-sulfamoil-fenil)-2,2-dimetil- propionamida (cf. adelante, división de tetrahidropiraniloxi).

20 A una solución de 2,2-dimetil-N- [2-sulfamoil-3- (tetrahidro-piran-2-iloxi)-fenil] - propionamida (21.9 g, 61.5 mmol) en metanol (220 ml) una solución de ácido metanosulfónico (11 ml) en metanol (10 ml) se agrega dentro de 4 min a 25°C. Después de agitar durante 1 h, se elimina el disolvente. El residuo se divide en parte entre agua y EtOAc. Después de los lavados con agua, 10% de NaHCO₃, y solución salina, la evaporación de la fase orgánica seca (Na₂SO₄) dan N-(3-hidroxi-2- sulfamoilfenil) - 2,2-dimetil- propionamida.

25 Una solución de N-(3-hidroxi-2-sulfamoil-fenil)-2,2-dimetil- propionamida (15.2 g, 55.9 mmol) y N,N- dimetilformamida dimetilacetil (9.7 ml, 72.6 mmol) en DMF (65 ml) se agita a 60°C durante 1 h. Se evaporan volátiles a presión reducida. La cromatografía del residuo (21.8 g) disuelto en diclorometano (gel de sílice, hexanos/ EtOAc = 1: 1) da N-(2- {[1-dimetilamino- met-(E)-ilideno] -sulfamoil}- 3-hidroxi-fenil)-2,2-dimetil- propionamida.

30 Una solución de N-(2- {[1-dimetilamino- met-(E)-ilideno] -sulfamoil}-3-hidroxi-fenil)-2,2-dimetil- propionamida (600 mg, 1.84 mmol) en DMF (4 ml) se trata a 70°C con bromuro de alilo (217 ml, 2.57 mmol) y K₂CO₃ (380 mg) durante 45 min con agitación. Después de evaporación del disolvente, el residuo se divide en parte entre agua y EtOAc. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora produciendo N-(3-aliloxi-2- {[1-dimetilamino- met-(E)-ilideno] -sulfamoil}-fenil) - 2,2-dimetil- propionamida.

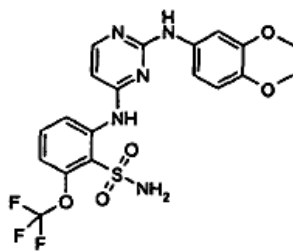
35 Una solución de N-(3-aliloxi-2- {[1-dimetilamino- met-(E)-ilideno] -sulfamoil}-fenil)-2,2-dimetil- propionamida (387 mg, 1.05 mmol) en etanol (12 ml) y 12 gotas de HCl concentrado aproximadamente 0.2 ml) se somete a reflujo durante 36 h. Después de evaporación del disolvente, el residuo se divide en parte entre amoniaco (pH 10 a 11) y EtOAc. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora. La cromatografía (gel de sílice, EtOAc/ hexanos = 2: 1) proporciona N-(3-aliloxi-2-sulfamoil-fenil)-2,2- dimetil- propionamida que contiene algo de N-(3-aliloxi-2-sulfamoil-fenil)-2,2-dimetil- propionamida. El tratamiento de este material con etanol (20 ml) y HCl concentrado (2 ml) durante 30 h a temperatura de reflujo y el trabajo como anteriormente da N-(3- aliloxi-2-sulfamoil-fenil)-2,2-dimetil- propionamida.

C: 2-Aliloxi-6- [2-(3,4-dimetoxi-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -bencenosulfonamida

40 Una solución de 6-Aliloxi-2- aminofenil-sulfonamida (38 mg, 0.166 mmol) y 4-cloro-2- (3,4-dimetoxi-fenilamino) pirimidina (44.2 mg, 0.166 mmol) en 2-propanol (5 ml) y HCl 1 N (333 ml) se somete a reflujo durante 105 min. La mezcla de reacción se divide en parte entre amoniaco (pH 10 - 11) y EtOAc. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra. La precipitación con éter/ hexanos da la 2-Aliloxi-6- [2-(3,4-dimetoxi-fenilamino)- pirimidin- 4-ilamino] -bencenosulfonamida deseada.

45 MS (ESI): 458 ([M+H]⁺), 456 ([M-H]⁺).

Ejemplo de Referencia 6: 2- [2-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -6-trifluorometoxi-bencenosulfonamida



A: (4-Cloro-pirimidin-2-il)- (3,4-dimetoxi-fenil) - amina

Se prepara (4-Cloro-pirimidin-2-il)- (3,4-dimetoxi-fenil)- amina como se describe por el ejemplo 1 etapa A utilizando 3,4-dimetoxi-fenilamina en lugar de 3,4,5- Trimetoxi-fenilamina.

5 B: 2-Amino-6-trifluorometoxi- bencenosulfonamida

10 A una solución de 3-trifluorometoxi nitrobenzono (4.0 g, 20 mmol) en DMSO (60 ml), se agrega yoduro de trimetilhidrazinio (4.4 g, 22 mmol) y se enfría a 0°C. Se agrega KOt-Bu en porciones. Después de agitar durante 4 h a 25°C, se agrega agua helada, se ajusta el pH a 2 - 3 con solución HCl, la mezcla se extrae con EtOAc y se lava con solución salina, seguido por secado (Na₂SO₄) y evaporación del disolvente. La cromatografía (gel de sílice, CH₂Cl₂/ hexano = 1: 1) da 2-nitro-6- trifluorometoxi -fenilamina.

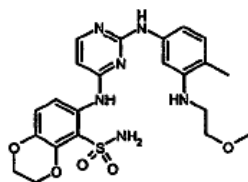
15 Se disuelve 2-Nitro-6- trifluorometoxi-fenilamina (1.0 g, 4.5 mmol) en AcOH (1 ml) y se agrega a HCl concentrado (10 ml). La mezcla se enfría a 0°C y NaNO₂ disuelto en agua (1 ml) se agrega, luego se agita la solución durante 30 min. Después de filtración, la solución se agrega a - 5° C a una emulsión de AcOH (4.5 ml) se satura con SO₂ y CuCl₂ (180 mg, 1.2 mmol) en agua (0.3 ml). Después de agitar durante 1 h, se agrega agua, la mezcla se extrae con EtOAc y se lava con solución salina, seguido por secado (Na₂SO₄) y evaporación del disolvente. El residuo se disuelve en acetonitrilo (3 ml) y se agrega a una solución de NH₃ concentrado (20 ml). Después de agitar durante 2 h, el acetonitrilo se elimina y el residuo se extrae con EtOAc, se lava con solución salina, se seca (Na₂SO₄) y el disolvente se evapora. La cromatografía (gel de sílice, CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/ MeOH = 95: 5) da 2-nitro-6-trifluorometoxi- bencenosulfonamida.

20 Una mezcla de 2-nitro-6-trifluorometoxi- bencenosulfonamida (300 mg, 1.0 mmol), Pd (10 %) sobre carbono (60 mg), metanol (20 ml) y agua (1 ml) se hidrogena a 25°C durante 3 h. Se elimina el Pd mediante filtración, el disolvente se evapora y el residuo se cristaliza a partir de éter de dietilo/ hexano para dar 2-amino-6-dimetilamino-bencenosulfonamida.

C: 2- [2-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -6-trifluorometoxi- bencenosulfonamida

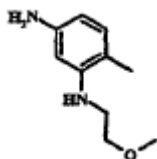
25 Se prepara 2- [2-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -6-trifluorometoxi- bencenosulfon-amida como se describe en el ejemplo 1 etapa C al utilizar 4-cloro-pirimidin-2-il)- (3,4-dimetoxi-fenil)- amina y 2-amino-6-trifluorometoxi-bencenosulfonamida. MS (ESI): 486 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: amida de ácido 6-{2- [3-(2-Metoxi-etilamino)-4-metil -fenilamino] -pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxina-5- sulfónico



30 Se suspenden amida de ácido 6-(2-Cloro-pirimidin- 4-ilamino)-2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxina-5- sulfónico (151 mg, 0.44 mM) y N³-(2-Metoxi-etil) -4-metil -benceno-1,3-diamina (72 mg, 0.40 mM) en dioxano (1.1 ml). Se agrega HCl 1 N (1.1 ml) y la solución se calienta a 90° C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregan solución de NaHCO₃ saturada y acetato de etilo, las capas se separan y la fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, y se elimina el disolvente en vacío. Después de cromatografía (acetato de etilo) se obtiene el producto puro como cristales blancos, MH⁺ = 487.

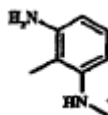
35 N³-(2-Metoxi-etil)-4-metil -benceno-1,3-diamina, se utiliza como elemento fundamental en la preparación del compuesto del Ejemplo 7 se puede obtener como sigue:



5 Se mezclan K_3PO_4 (2.13 g, 10 mM), 3-bromo- 4-metilanilina (930 mg, 5 mM), CuI (50 mg, 0.25 mM), y N,N-Dietil-2-hidroxi-benzamida y se coloca en una autoclave que se ha purgado con argón. Se agrega 2-Metoxietilamina (3.75 g, 50 mM) y el autoclave se calienta a $90^\circ C$ durante 3 d. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregan H_2O (50 ml), NH_4OH (2.5 ml) y acetato de etilo (50 ml) y las capas se separan. La fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 , y se elimina el disolvente en vacío. Después de cromatografía (hexano/ acetato de etilo = 4:2) se obtiene el producto puro como un aceite marrón, $MH^+ = 181$.

10 Los elementos fundamentales de anilina monometilada, útiles en la síntesis de compuestos adicionales de la invención, se pueden preparar como sigue:

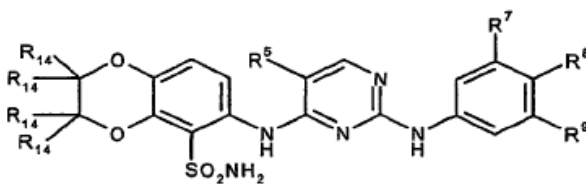
2,N-Dimetil-benceno- 1,3-diamina



15 Se agrega NaH (720 mg, 16.5 mM) a una solución de 2-metil -3-nitroanilina (2.28 g, 15 mM) en THF (10 mL). Después de agitación a temperatura ambiente durante 50 min, se agrega yoduro de metilo (4.86 g, 33 mM) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agregan H_2O y acetato de etilo, las capas se separan y la capa acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina y se seca sobre Na_2SO_4 . Se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía (ciclohexano / $CH_2Cl_2 = 4:3$) para proporcionar the metilated product as yellow crystals, $MH^+ = 167$.

20 bajo an argón atmosphere the crystals above se disuelven en etanol (15 ml), Pd/C (85 mg, 10 %) y sodio borohidride (387 mg, 10.2 mM) se agregan y la mezcla de reacción se agita durante 3.5 h a temperatura ambiente. Después de filtración through Celite y removal del disolvente en vacío, el residuo se disuelve en H_2O y acetato de etilo. Las capas se separan y la fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 , y se elimina el disolvente en vacío. 2,N-Dimetil-benceno-1,3-diamina se obtiene como un aceite negro, $MH^+ = 136$.

25 Los compuestos de la fórmula X_1



en donde R^5 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{14} son como se define en la Tabla 1, se pueden preparar siguiendo uno de los procedimientos anteriores pero utilizando los materiales de partida apropiados. Los Ejemplos 8 -54 son Ejemplos de referencias

30

TABLA 1

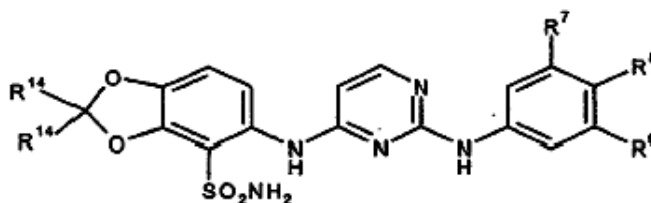
Ej.	R^5	R^7	R^8	R^9	R^{14}	Datos MS		
						*ES+	*ES-	*EI
8	-H	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	473.2	471.3	
9	-H	-O-(CH ₂) ₂ -piperidino	-H	-H	-H	527.2	525.2	
10	-H	-H	-CH=N-NH-		-H	440.1	438.2	

Ej.	R ⁵	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁴	Datos MS		
						*ES+	*ES-	*EI
11	-H	-O-(CH ₂) ₂ -(4-metil -piperazin-1-il)	-H	-H	-H	542.2	540.3	
12	-H	-O-(CH ₂) ₂ -morfolino	-H	-H	-H	529.2	527.3	
13	-Br	-H	-CH=N-N(CH ₃)-		-H	532/534		
14	-H	4-metil -piperain-1-il	-H	-H	-H	498		
15	-Br	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	582/584		
16	-Br	-O-(CH ₂) ₂ -piperidino	-H	-H	-H	605/607		
17	-H	-OCH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	473.1	471.2	472.5
18	-F	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	508		
19	-H	-O-CH ₂ - (tetrahydro-furano-2-il)	-H	-H	-H	500.2	498.2	499.5
20	-H	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H			
21	-H	-O-CH ₂ -(5-metil - -H isoxazol-3-il)		-H	-H	511.1	509.2	510.5
22	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-H		502	
23	-CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -piperidino	-H	-H	-H		539	
24	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	430.4	428.4	429.5
25	-H	-OCH ₃	-C(O)-O-CH (CH ₃)- CH ₃	-H	-H	516.1	514.2	515.6
26	-H	4-metil -piperazin-1-ilo	-OCH ₃	-H	-H	528.1	526.2	
27	-H	-OCH ₃	-(CH) ₄ -		-H	480.1		479.5
28	-H	-OCH ₃	-N=(CH) ₃ -		-H	481		480.5
29	-H	piperidino	-OCH ₃	-H	-H	513.2	511.2	
30	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	460.2	458.2	
31	-H	-H	-H	-H	-H	400.1	398.1	
32	-H	-OCH ₃	-NH-CH ₃	-H	-H	459.1	457.1	458.5
33	-H	morfolino	-OCH ₃	-H	-H	515.1	513.2	
34	-H	-O-CH ₂ -C(O)-O-CH (CH ₃)- CH ₃	-H	-H	-H	516.1	514.2	515.6
35	-H	-O-CH ₂ - (tetrahydro-piran-2-il)	-H	-H	-H	514.1	512.2	513.6

Ej.	R ⁵	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁴	Datos MS		
						*ES+	*ES-	*EI
36	-H	-OCH ₃	-F	-H	-H	448.1	446.2	447.5
37	-H	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	504.1	502.2	
38	-H	-O-(CH ₂) ₂ -morfolino	-OCH ₃	-H	-H	559.1	557.2	
39	-H	-O-(CH ₂) ₂ -(4-metil -piperazin-1-il)	-OCH ₃	-H	-H	572.1	570.2	
40	-H	-H	-CH=N-N(CH ₃)-		-H		452	
41	-H	-O-CH ₂ -tiazol-4-il	-H	-H	-H	513.1	511.1	512.6
42	-H	-O-CH ₂ - (tetrahidro-furano-2-il)	-CH ₃	-H	-H	514.1	512.1	513.6
43	-H	-O-(CH ₂) ₂ -ciclohexilo	-H	-H	-H	526.1	524.2	
44	-H	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-F	545		
45	-H	-OCH ₃	-SCH ₃	-H	-H	476.1	474.1	475.6
46	-H	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-F	532		
47	-H	-H	-OCH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-F	576		
48	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	414.1		
49	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	414.1		
50	-H	-O-CH ₂ CH ₃	-H	-H	-H	444.0		
51	-H	-H	-H	-C(O)- CH ₃	-H	442.0		
52	-F	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	491		
53	-F	-H	-CH=N-N(CH ₃)-		-H	458		
54	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-F	562		
55	H	-NHCH ₃	H	H	H	429		
56	H	-CH ₃	-NHCH ₃	H	H	443		
57	H	-NH-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-CH ₃	H	H	487		
58	H	-NHCH ₃	-CH ₂ -CH ₃	H	H			
59	H	-NHCH ₃	F	H	H			
60	H	-NHCH ₃	Cl	H	H			
61	H	-NHCH ₃	Br	H	H			
62	H	-CF ₃	NH ₂	H	H			

Ej.	R ⁵	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁴	Datos MS		
						*ES+	*ES-	*EI
63	H	-CF ₃	-NHCH ₃	H	H			
64	H	-COOH	-NH ₂	H	H			
65	H	-NHCH ₂ CH ₃	-CH ₃	H	H			
66	H	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	H	H			
67	H	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₃	H	H			
68	H	-CH ₃	-NH-CH ₂ CH ₃	H	H			
69	H	-CH ₃	-NH-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H			

Los compuestos de la fórmula X₂



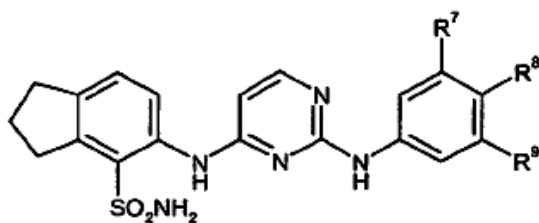
en donde R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁴ son como se define en la Tabla 2, se pueden preparar siguiendo uno de los procedimientos anteriores pero utilizando los materiales de partida apropiados. Los Ejemplos 71, 72, 74 -76 son Ejemplos de referencia.

TABLA 2

Ejemplo.	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁴	Datos MS		
					*ES+	*ES-	*EI
70	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-F	495		
71	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-F	482		
72	-H	-OCH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-F	526		
73	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	459		
74	-H	-CH=N-N(CH ₃)-		-H	440		
75	-H	-OCH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-H	490		
76	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-F	512		

5

Los compuestos de la fórmula X₃



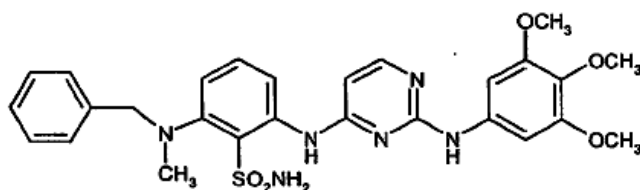
en donde R^7 , R^8 y R^9 son como se define en la Tabla 3, se pueden preparar siguiendo uno de los procedimientos anteriores pero utilizando los materiales de partida apropiados. Los Ejemplos 77-81 y 83-85 son Ejemplos de referencia.

Tabla 3

5

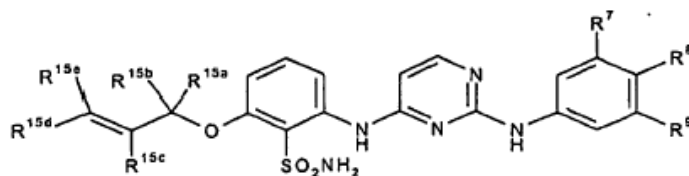
Ej.	R^7	R^8	R^9	Datos MS		
				*ES+	*ES-	*EI
77	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	442.2	440.3	
78	-H	-CH=N-NH-		422.2	420.2	
79	-O-(CH ₂) ₂ -(4-metil -piperazin-1-il)	-H	-H	524.2	522.3	
80	-O-(CH ₂) ₂ -piperidino	-H	-H	509.3	507.3	
81	-O-(CH ₂) ₂ -morfolino	-H	-H	511.2	509.3	
82	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	455.2 -	453.3	
83	-O-(CH ₂) ₂ -piperidino	-OCH ₃	-H	539.2	537.3	
84	-O-(CH ₂) ₂ -morfolino	-OCH ₃	-H	541.2	539.2	
85	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-H	486.2	484.2	

Un compuesto de la fórmula X₄ (Ejemplo de Referencia 86)



se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4 pero utilizando los materiales de partida apropiados.

Los compuestos de la fórmula X₅



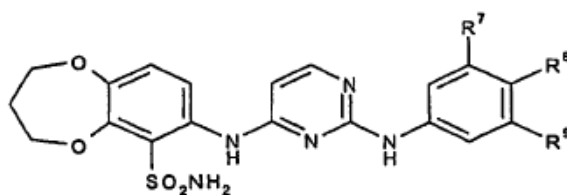
10

en donde R^7 , R^8 , R^9 y R^{15a-e} son como se define en la Tabla 4, se pueden preparar siguiendo uno de los procedimientos anteriores pero utilizando los materiales de partida apropiados. Los Ejemplos 87-98 son Ejemplos de referencia.

TABLA 4

Ej.	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ^{15a}	R ^{15b}	R ^{15c}	R ^{15d}	R ^{15e}	Datos MS	
									*ES+	*ES-
87	-H	-CH=N-N(CH ₃)-	-H	-H	-H	-H	-H,	-H	452	450
88	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	-H	471	469
89	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H		490
90	-H	-CH=N-N(CH ₃)-	-H	-H	-Cl	-H	-H	-H		484
91	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H		505/503
92	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-F	-F	-F	-H	-H	512	
93	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-H	-F	-F	-F	512	510
94	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	-H	-F	-F	-F	525	523
95	-H	-CH=N-N(CH ₃)-	-H	-H	-F	-F	-F	-F	505	503
96	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-H	-F	-H	-H	476	474
97	-H	-CH=N-N(CH ₃)-	-H	-H	-F	-H	-H	-H	470	468
98	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	-H	-F	-H	-H	489	487

Los compuestos de la fórmula X₆



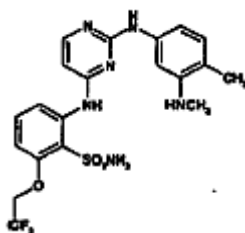
5 en donde R⁷, R⁸, y R⁹ son como se define en la Tabla 5, se pueden preparar siguiendo uno de los procedimientos anteriores pero utilizando los materiales de partida apropiados. Los Ejemplos 99-103 son Ejemplos de referencia.

TABLA 5

Ej.	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Datos MS		
				*ES+	*ES-	*EI
99	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	474.1	472.2	
100	-O-(CH ₂) ₂ -morfolino	-H	-H	543.1	541.2	
101	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	487.1	485.2	

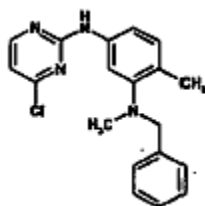
Ej.	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Datos MS		
				*ES+	*ES-	*EI
102	-O-(CH ₂) ₂ -piperidino	-H	-H	541.2	539.2	
103	-O-(CH ₂) ₂ -(4-metil-piperazin-1-il)	-H	-H	556.2	554.2	

Ejemplo 104: 2-[2-(4-metil-3-metilamino-fenilamino)-pirimidina-4-ilamino]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencenosulfonamida



a) - bencil-N¹-(4-cloro-pirimidin-2-il)-4,N³-dimetil-benceno-1,3-diamina

5



N-bencil-N,2-dimetil-5-nitro-anilina: Se agrega K₂CO₃ (270 mg) a una solución de N,2-dimetil-5-nitro-anilina (214.5 mg, 1.29 mmol) y bromuro de bencilo (0.2 mL, 1.7 mmol) en DMF (4 mL). La mezcla se calienta durante 12 h a 70°C bajo agitación. Se evaporan volátiles a presión reducida. La cromatografía del residuo (gel de sílice, hexano/ EtOAc 4:1) proporciona N-bencil-N,2-dimetil-5-nitro-anilina.

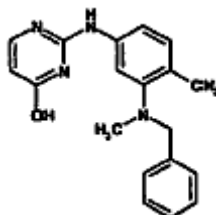
10

N³-bencil-N³,4-dimetil-benceno-1,3-diamina

Se agrega dihidrato de SnCl₂ (1117 mg, 4.95 mmol) a una solución de N-bencil-N,2-dimetil-5-nitroanilina (247 mg, 0.96 mmol) en metanol (10 mL) y HCl concentrado (1 mL). Después de ebullición bajo reflujo durante 2.5 h, se evaporan los volátiles bajo presión reducida y el residuo se divide en parte entre EtOAc y agua, el pH se ajusta a aproximadamente 10 mediante la adición de NaOH 2 N. La capa orgánica se lava con solución salina saturada, se seca (Na₂SO₄), y se evapora. La cromatografía del residuo (gel de sílice, hexanos/ EtOAc 3:2) proporciona N³-bencil-N³,4-dimetil-benceno-1,3-diamina

15

N³-bencil-N¹-(4-hidroxi-pirimidin-2-il)-N³,4-dimetil-benceno-1,3-diamina

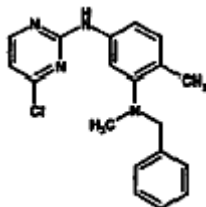


20

Una mezcla íntima de N³-bencil-N³,4-dimetil-benceno-1,3-diamina (158 mg, 0.7 mmol) y 4-hidroxi-2-metil-pirimidina (109 mg, 0.77 mmol) se calienta en un baño de aceite de 160°C. Después de 3 h se enfría el fundido a temperatura

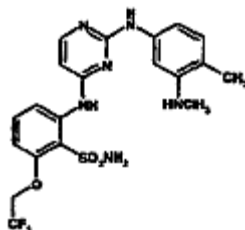
ambiente y se trata con MeOH. El sólido restante se recolecta mediante filtración, se lava con MeOH, y se seca, dando 65.5 mg (29%) de N³- bencil-N¹ (4-hidroxi-pirimidin-2-il) -N³,4-dimetil-benceno-1,3- diamina.

N³- bencil-N¹- (4-cloro-pirimidin-2-il)- N³,4-dimetil-benceno- 1,3-diamina



- 5 A una solución de N³- bencil-N (4-hidroxi-pirimidin-2-il) -N³,4-dimetil-benceno-1,3- diamina (72 mg, 0.226 mmol) en DMF (2 mL) se agrega cloruro de clorometileno -N,N-dimetil- amonio (reactivo Vilsmeier, 49 mg, 2.384 mmol) bajo argón. Después de agitar durante 20 min a 70° C se agrega otros 50 mg (0.39 mmol) de reactivo de Vilsmeier, y se continúa la agitación a 70° C durante 13 h. La mezcla se divide en parte entre EtAc y 10 proz. solución de NaHCO₃. La cromatografía del residuo de la fase orgánica (gel de sílice, CH₂Cl₂/EtOAc 95:5 da N³- bencil-N¹-(4-cloro-pirimidin-2- il)- N³,4-dimetil-benceno-1,3- diamina. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2.30 (s, CH₃-C(4)); 2.41 (s, NCH₃); 3.92 (s, NCH₂C₆H₅); 6.78 (dd, J=8 y 2, H-C(6)); 6.92 (d, J=2, H-C(2)); 7.14 - 7.23 y 7.23 - 7.35 (2m, H-C(5), NCH₂C₆H₅); 7.40 (d, J=5, H-C(5')); 8.55 (d, J=5, H-C(6')); 9.67 (s, NH).

b) 2- [2-(4-metil -3-metilamino-fenilamino)- pirimidina-4-ilamino] -6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)- bencenosulfonamida



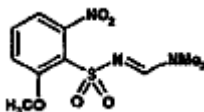
- 15 2-Metoxi-6-nitro- bencenosulfonyl cloruro

auna solución agitada mecánicamente de 2-metoxi- 6-nitro-anilina finamente pulverizada (14.7 g, 87.5 mmol) en 80 mL de 37% ácido clorhídrico se agrega una solución de NaNO₂ (7,3 g, 105 mmol) en agua (25 mL) a -5 a -10° C de ntro de 30 min. Se continúa agitando a -10° C durante 30 min , antes la mezcla se enfría en una solución de CuCl (2 g) y CuCl₂ (2 g) en AcOH (100 mL) y agua (5 mL) se enfría a - 10° C, que se ha saturado con SO₂ al burbujear gas SO₂ a través de la solución durante 30 min a temperatura ambiente, por lo cual la temperatura se eleva a 15° C. Se continúa la introducción de gas de SO₂ durante 1 h a temperatura ambiente. Se recolectan los cristales precipitados mediante filtración, produciendo cloruro de 2-metoxi-6- nitro-bencenosulfonyl.

2-Metoxi-6-nitro- bencenosulfonamida

- 25 Una mezcla de cloruro de 2-metoxi-6-nitro- bencenosulfonyl (12.8 g, 50.87 mmol) y 25% de hidróxido de amonio se centrifuga a 65° C en un rotavapor. Después de 15 min se reduce el volumen de la solución resultante a la mitad por la evaporación de volátiles a presión reducida. La recolección del precipitado mediante filtración después de enfriamiento da 2-metoxi-6-nitro- bencenosulfonamida.

N- (1-Dimetilamino-metilideno)-2-nitro -6-metoxi- bencenosulfonamida

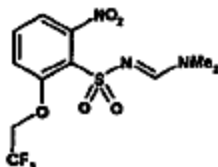


- 30 Una solución de 2-metoxi-6-nitro- bencenosulfonamida (904 mg, 3.89 mmol) y N,N- dimetilformamida dimetil- acetal (0.78 mL, 5.83 mmol) en DMF (20 mL) se calienta durante 30 min ta 60° C. La evaporación de volátiles a 50° C bajo presión reducida, la adición de MeOH al residuo sólido, y la filtración da N- [1-dimetilamino-metilideno] -2-nitro- 6-metoxi-bencenosulfonamida.

N-(1-Dimetilamino-metilideno) -2-nitro-6-hidroxi- bencenosulfonamida

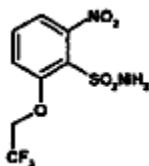
- 5 A una solución de N- [1-dimetilamino-metilideno] -2-nitro-6-metoxi- bencenosulfonamida (956 mg, 3.33 mmol) en diclorometano (50 mL) BBr_3 (0.64 mL, 6.64 mmol) se agrega bajo agitación a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min la mezcla se diluye con CH_2Cl_2 y se extrae dos veces con solución salina saturada. El secado de la fase orgánica con Na_2SO_4 , la evaporación de disolvente, la adición de hexanos al residuo, y la filtración da N-(1-dimetilamino-metilideno)- 2-nitro-6-hidroxi- bencenosulfonamida.

N-(1-Dimetilamino- metilideno) -2-nitro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi) -bencenosulfonamida



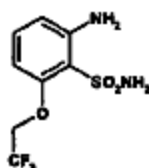
- 10 A una solución de N-(1-dimetilamino-metilideno)- 2-nitro-6-hidroxi- bencenosulfonamida (847 mg, 3.1 mmol) en DMF (10 mL) se agrega NaH (135 mg, 55% de dispersión en Nujol, 3.1 mmol) bajo argón. Después de agitar durante 15 min se agrega yoduro de 2,2,2- trifluoro-etilo (2777 mg, 12.4 mmol), y se continúa la agitación durante 20 h. Se evaporan los volátiles bajo presión reducida, y el residuo se divide en parte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lava con solución salina saturada, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. La cromatografía del residuo (gel de sílice, hexanos/EtOAc / acetona 2: 1: 3) da N-(1-dimetilamino-metilideno)-2-nitro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida.

- 15 2-Nitro-6- (2,2,2-trifluoro-etoxi)- bencenosulfonamida



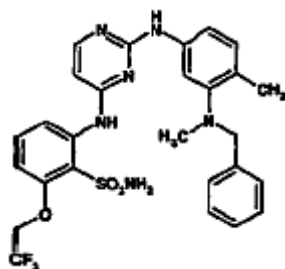
- 20 Se agregan 0.2 mL de HCl concentrado a una suspensión de N-(1-dimetilamino- metilideno)-2-nitro-6- (2,2,2-trifluoroetoxi)- bencenosulfonamida (262.9 mg, 0.74 mmol) en EtOH (10 mL). Después de calentar a 85°C durante 19 h la mezcla se enfría. La filtración proporciona 130 mg (49%) de material de partida. El filtrado se evapora, el residuo se cromatografía sobre gel de sílice. La elución con EtOAc/ hexanos = 2:1 da 2-Nitro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)- bencenosulfonamida:

2-Amino-6- (2,2,2-trifluoro-etoxi)- bencenosulfonamida



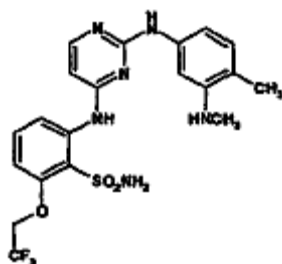
- 25 Se agregan 30 mg de 10% de Pd sobre carbono a una solución de 2-nitro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)- bencenosulfonamida (63 mg, 0.21 mmol) en EtOH (10 mL). La mezcla se agita durante 30 min bajo hidrógeno. El catalizador se elimina mediante filtración. La evaporación del disolvente da 2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida.

2-{2- [3-(bencil-metil -amino)-4-metil -fenilamino] -pirimidina-4-ilamino}-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)- bencenosulfonamida



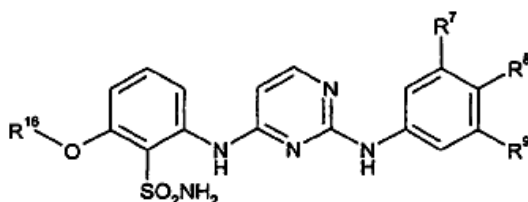
5 Una solución de 2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)- bencenosulfonamida (54 mg, 0.2 mmol) y N³- bencil-N¹-(4- cloro-
 pirimidin-2-il)-N³,4-dimetil-benceno-1,3- diamina (de acuerdo con la etapa a), 55 mg, 0.163 mmol) en 2-propanol (6 mL)
 y HCl 1M (0.32 mL) se calienta bajo reflujo durante 1 h. Los disolventes se evaporan y el residuo se ajusta a pH 8
 mediante la adición de NH₃ acuoso. La partición entre EtOAc y agua, el lavado con 10% de solución salina, el secado de
 la fase orgánica (Na₂SO₄), la evaporación de disolventes, y la cromatografía (gel de sílice) del residuo dan 2-{2- [3-(
 10 bencil-metilamino)- 4-metil -fenilamino] -pirimidina-4-ilamino}-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida, eludida con
 EtOAc/ hexanos 2:3. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2.20 (s, CH₃C(4'')); 2.43 (s, NCH₃); 3.90 (s, NCH₂C₆H₅); 4.90 (q,
 J=9, OCH₂CF₃); 6.20 (d, J=5, H-C(5'')); 6.93 y 6.97 (2d, J=9; H-C(5), H-C(5'')); 7.14 - 7.20, 7.20 - 7.34, y 7.34 - 7.4 (3m,
 NCH₂C₆H₅, H-C(2''), H-C(6''), SO₂NH₂ 7.45 (t, J=8, H-C(4)); 8.05 (d, J=5, H-C(6'')); 8.12 (db, J=9, H-C(3'')); 9.12 (b, NH);
 8.9 - 10.3 (NH).

2- [2-(4-metil -3-metilamino-fenilamino)- pirimidina-4-ilamino] -6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida



15 Una suspensión de 44 mg 20% de Pd(OH)₂ sobre carbono en EtOH (10 mL) se trata con H₂ bajo -agitación vigorosa. A
 esta 2-{2- [3-(bencil-metil -amino)-4-metil -fenilamino] -pirimidina-4-ilamino}-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)- bencenosulfonamida
 (28 mg, 0.049 mmol) y 0.1 mL de HCl 1 M se agregan (volumen final ca. 20 mL). Después de agitar durante 30 min bajo
 H₂ el catalizador se elimina mediante filtración y el residuo del filtrado, se neutraliza con amoniaco, se purifica mediante
 20 cromatografía (gel de sílice, CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5), produciendo el compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆):
 1.95 (s, CH₃-C(4'')); 2.59 (d, J=5, NHCH₃); 4.83 (q, J=5, NHCH₃); 4.90 (q, J=9.4, OCH₂CF₃); 6.15 (d, J=6, H-C(5'')); 6.72
 (d, J=2, H-C(2'')); 6.75 (d, J= 8.5, H-C(5'')); 6.9 (dd, J=8.5 y 2, H-C(6'')); 6.93 (d, J=8.5, H-C(5)); 6.8 - 7.5 (b, SO₂NH₂) 7.4
 (t, J=8.5, H-C(4)); 8.03 (d, J=6, H-C(6'')); 8.23 (d, J=8.5, H-C(3)); 8.95 (s, NH); 9.0 - 10.1 (b, NH).

Los compuestos de la fórmula X₇



25 en donde R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁶ son como se define en la Tabla 6, se pueden preparar siguiendo uno de los procedimientos
 anteriores pero utilizando los materiales de partida apropiados. Los compuestos 105-118 son Ejemplos de referencia.

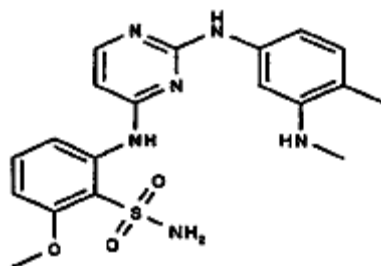
TABLA 6

Ej.	R ¹⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Datos MS		
					*ES+	*ES-	*EI
105	-CH ₂ -CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃			
106	-CH ₂ CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-H	-CH=N-N(CH ₃)-				
107	-CH ₂ -Ph	-OCH ₃	-OCH ₃	H	508		
108	-CH ₂ -Ph	-H	-CH=N-N(CH ₃)-				
109	-(CH ₂) ₃ -CF ₂ -CF ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	H	578		
110	-(CH ₂) ₃ -CF ₂ -CF ₃	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	H	591		
111	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	H	460		
112	-CH ₂ -CF ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	H	500		
113	-CH ₂ -CF ₃	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	H	513		
114	-CHF ₂	-OCH ₃	-OCH ₃	H	468		
115	-CHF ₂	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	H	481		
116	-CF ₃	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	H	530		
117	-CF ₃	-H	-CH=N-N(CH ₃)-		480		
118	-CF ₃	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	H	499		
119	-O-CH ₂ -CF ₃	-NH CH ₃	-CH ₃	H			
120	-O-CH ₂ -CH=CH ₂	-NH CH ₃	-CH ₃	H			
121	-O-CH ₂ -C≡CH	-NH CH ₃	-CH ₃	H			
122	-O-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-NH CH ₃	-CH ₃	H			
123	-O-CH ₂ CH ₂ -CN	-NH CH ₃	-CH ₃	H			
124	-OCH ₃	-NHCH ₃	H	H	401		
125	-OCH ₃	CH ₃	NH ₂	H	415		
126	-OCH ₃	NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	459		
127	-OCH ₃	-NHCH ₃	-CH ₂ CH ₃	H			
128	-OCH ₃	-NHCH ₃	F	H			
129	-OCH ₃	-NHCH ₃	Cl	H			
130	-OCH ₃	-NHCH ₃	Br	H			

Ej.	R ¹⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Datos MS		
					*ES+	*ES-	*EI
131	-OCH ₃	CF ₃	NH ₂	H			
132	-OCH ₃	CF ₃	-NHCH ₃	H			
133	-OCH ₃	COOH	NH ₂	H			
134	-OCH ₃	NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	H			
135	-OCH ₃	NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H			
136	-OCH ₃	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H			
137	-OCH ₃	CH ₃	NHCH ₂ CH ₃	H			
138	-OCH ₃	CH ₃	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	H			

ES+ medios de electroaspersión MS modo positivo; ES-medios de electroaspersión M S modo negativo; y EL medios de impacto de electrón MS.

Ejemplo 139: 2-Metoxi-6- [2-(4-metil -3-metil -amino-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -bencenosulfonamida



5 A una suspensión de 2.59 g (8.2 mmol) 2-(2-cloro-pirimidin -4-ilamino)-6-metoxi- bencenosulfonamida y 2.24 g 4,N³- dimetil-benceno -1,3-diamina en 36 ml de isopropanol se agrega 7.3 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se divide en parte entre 1 l de acetato de etilo y 1 l de agua. La capa acuosa se ajusta a pH ligeramente básico al agregar NaHCO₃. La capa orgánica se lava una segunda vez con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora parcialmente a un volumen de 10 ml. Se agrega 50 ml de metanol y el producto se cristaliza para dar el compuesto del título.

Los compuestos utilizados como material de partida se pueden preparar como sigue:

10 a) N-(3-Metoxi-fenil) -2,2-dimetil- propionamida

15 A una solución enfriada con hielo de 20 g (162 mmol) de 3-metoxi-fenilamina en 400 ml de éter de dietilo se agrega 24.9 ml (178 mmol) trietilamina y lentamente dentro de 30 minutos 23.9 ml (195 mmol) cloruro de pivaloilo. Debido a la reacción exotérmica la temperatura se eleva a pesar del enfriamiento a 15° C. La temperatura se deja elevar a temperatura ambiente, después de 1 hora la mezcla de reacción se vierte en hielo y se extrae con acetato de etilo, se lava 2 x con agua y 1 x con solución salina, se seca con Na₂SO₄ y se evapora para dar un producto crudo que se purifica mediante dos cristalizaciones a partir de CH₂Cl₂/ hexano para producir N-(3-metoxi-fenil) -2,2-dimetil-propionamida.

b) Sal de litio de ácido 2-(2,2-Dimetil- propionilamino)-6-metoxi- bencenosulfínico

20 A una solución de 15 g (72 mmol) de compuesto a) en 300 ml de THF se agrega bajo argón a -60° C 112.5 ml (180 mmol) n-BuLi (1.6M en hexano). La mezcla de reacción se deja calentar a 0 a +5° C y se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría de nuevo a -60° C y se agrega una solución de 37.1 ml (579 mmol) SO₂ en éter de dietilo. La mezcla de reacción se deja calentar a 0 a +5° C y se agita durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtra para

dar sal de litio de ácido 2-(2,2-dimetilpropionilamino)- 6-metoxibencenosulfónico como un residuo sólido. El filtrado también contiene el producto y se evapora, el residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava 2x con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora para dar el producto adicional.

c) N-(3-Metoxi-2-sulfamoil-fenil) -2,2-dimetil- propionamida

5 A una suspensión de 21 g (75 mmol) de compuesto b) en 400 ml se agrega agua a 0-5°C 31.05 g (378 mmol) acetato de sodio y en una porción 21.34 g (189 mmol) de ácido hidroxilamina- ortosulfónico. La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente. Los cristales se forman en la mezcla de reacción. Después de 1 hora se filtran los cristales para dar N-(3- metoxi-2-sulfamoil-fenil) -2,2-dimetil- propionamida. El filtrado se evapora, disuelto en acetato de etilo y se lava 2x con agua y 1x con solución salina, se seca con Na_2SO_4 y se evapora. El residuo se purifica mediante
10 cromatografía sobre sílice eluyendo con ciclohexano: acetato de etilo 4:6 para dar producto adicional.

d) 2-Amino-6-metoxi- benceno-sulfonamida A una solución de 11 g (33 mmol) de compuesto c) en 100 ml 1,2-dimetoxietano se agrega 100 ml HCl 6N y se agita a 90°C durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se enfría en hielo y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava 2x con agua y 1x con solución salina. Se agrega NaOH 1 N a la fase acuosa a pH = 13. Esta fase acuosa básica se extrae con acetato de etilo, que se lava 2x con agua y 1x con
15 solución salina. La capa orgánica se seca con Na_2SO_4 y se evapora para dar 2-amino-6-metoxi- benceno-sulfonamida.

e) Metil-(2-metil -5-nitro-fenil)- amina

A 6 g de NaH (60% en aceite mineral, 145 mmol) en 50 ml de dimetoxietano se agrega bajo argón dentro de 10 min 18.4 g (121 mmol) 2-metil -5-nitro-fenilamina. Después de 20 minutos se agrega 15 ml (242 mmol) yoduro de metilo. La temperatura se eleva a 28°C. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente se agrega otra porción de 7.5 ml (121 mmol) yoduro de metilo. Después de 24 horas 50 ml de agua se agrega lentamente y la mezcla de reacción se divide en parte entre 1 l de CH_2Cl_2 y 1 l de agua. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora. El producto
20 crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/ ciclohexano 1:3 para dar en el orden de la elución un residuo aceitoso que contiene dimetil-(2-metil -5-nitro-fenil)- amina se descarta, luego la metil-(2-metil -5-nitrofenil)- amina deseada.

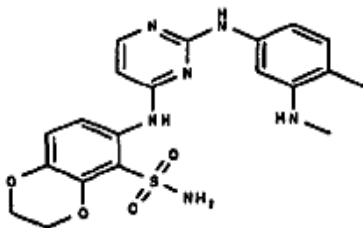
25 f) 4,N³-Dimetil-benceno -1,3-diamina

A una solución de 3.44 g (21 mmol) de compuesto e) en 60 ml de metanol se agrega 50 mg 10% de paladio sobre carbono y cuidadosamente 1.18 g de NaBH_4 . Después de 15 minutos la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se divide en parte entre 500 ml de CH_2Cl_2 y 500 ml de agua. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora. El
30 producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/ciclohexano 1:1 para dar 4,N³-dimetil-benceno-1,3- diamina.

g) 2-(2-Cloro-pirimidin-4-ilamino)-6-metoxi- bencenosulfonamida

A una solución de 7.57 g (37 mmol) de compuesto d) y 16.73 g (112 mmol) de 2,4-diclorpirimidina en 80 ml de N-metilpirrolidona se agrega 43 ml de HCl 4M en dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 5.5 horas a 60°C. La
35 mezcla de reacción se divide en parte entre 1.5 l de acetato de etilo y 1 l de agua. La capa acuosa se ajusta a pH ligeramente básico al agregar NaHCO_3 . La capa orgánica se lava una segunda vez con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo. Durante la evaporación del producto que contiene fracciones el producto inicia la cristalización. Los cristales se filtran para dar 2-(2-cloro-pirimidin- 4-ilamino)-6-metoxi- bencenosulfonamida.

40 **Ejemplo 140: amida de ácido 6- [2-(4-metil -3-metilamino-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxina- 5- sulfónico**



A una suspensión de 2.9 g (7.2 mmol) de amida de ácido 6-(2-Cloro-pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxina-5- sulfónico y 2.0 g 4,N³-dimetil-benceno- 1,3-diamina (compuesto del Ejemplo 102f) en 50 ml de isopropanol se agrega 5 ml de HCl concentrado y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se

5 divide en parte entre 1 l de acetato de etilo y 1 l de agua. La capa acuosa se ajusta a pH ligeramente básico al agregar NaHCO_3 . La capa de agua se extrae una segunda vez con 300 ml de acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secan con Na_2SO_4 y se evaporan. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar en el orden de la elución una mezcla de los dos materiales de partida y el compuesto del título. La mezcla de materiales de partida de nuevo se somete a las condiciones de reacción y trabajo dando otros 1.21 g (37% de rendimiento) del producto deseado.

Se puede preparar amida de ácido 6-(2-Cloro-pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxina-5- sulfónico utilizado como material de partida como sigue:

a) N-(2,3-Dihidro-benzo [1,4]dioxin-6-il)-2,2-dimetil- propionamida

10 A una solución de 22.5 g (149 mmol) de 2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-6- ilamina y 25 ml (179 mmol) de trietilamina en 1 l de éter de dietilo se agrega a 12°C dentro de 10 minutos 20 ml (164 mmol) de cloruro de pivaloilo disuelto en 250 ml de éter de dietilo. La temperatura se mantiene entre 12-16°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se lava con 2 x con 300 ml de agua, 2 x con 150 ml de HCl 1 N y 2 x con solución salina, se seca con Na_2SO_4 y se evapora parcialmente a un volumen de 80 ml. Esto lleva a una suspensión. Se agrega hexano y el sólido se filtra para dar N-(2,3-Dihidro-benzo [1,4]dioxin-6-il) -2,2-dimetil- propionamida.

b) Sal de litio de ácido 6-(2,2-Dimetil-propionil-amino) -2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxina-5- sulfónico

20 A una solución de 21.45 g (91 mmol) de compuesto a) en 400 ml THF se agrega bajo argón a -50°C 143 ml (228 mmol) de n-BuLi (1.6 M en hexano). La temperatura se eleva a -5°C y la mezcla de reacción luego se agita durante 3 horas a 0 a 3°C. Se disuelve 36 g (562 mmol) de SO_2 desde una botella de presión en éter a -30°C y esta solución se agrega a la mezcla de reacción anterior a -50°C. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Luego se agrega 1.3 l de éter de dietilo y la mezcla se filtra. El residuo sólido se seca para dar 24.2 g de sal de litio de ácido 6-(2,2-Dimetil-propionilamino)- 2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxina-5- sulfónico.

c) 2,2-Dimetil-N- (5-sulfamoil-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-6-il)- propionamida

25 A una solución de 5 g (16 mmol) del compuesto b) en 30 ml se agrega agua a 9°C 6.7 g (82 mmol) de acetato de sodio y 4.63 g (41 mmol) de ácido hidroxilamina- ortosulfónico. La temperatura se eleva a 24°C a pesar de enfriamiento con baño de hielo. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua, 10% de solución de NaHCO_3 acuosa, y solución salina, se seca con Na_2SO_4 y se evapora para dar 2,2-dimetil-N- (5-sulfamoil-2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxin-6-il)- propionamida.

d) Amida de ácido 6-amino-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxina-5- sulfónico

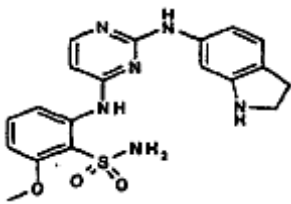
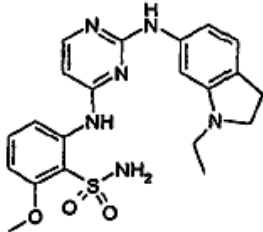
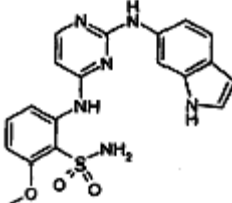
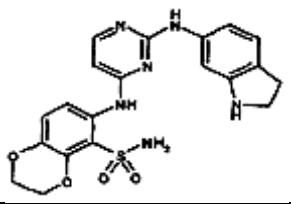
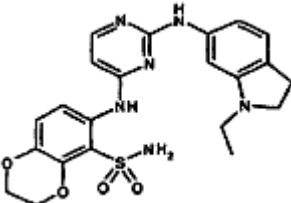
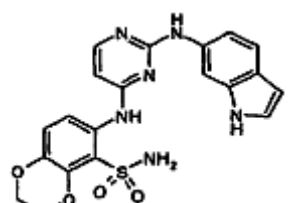
30 A una solución de 7.09 g (22.5 mmol) de compuesto c) en 70 ml de 1,2-dimetoxietano se agrega 70 ml de HCl 6N y se agita a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se divide en parte entre 600 ml de CH_2Cl_2 y 500 ml de agua. La capa acuosa se ajusta a pH ligeramente básico al agregar NaHCO_3 . La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora. Se muestra que el residuo es el material de partida. Las capas acuosas se extraen más intensivamente con 2 x 500 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se seca con Na_2SO_4 se evapora y se cristaliza a partir de acetato de etilo para dar amida de ácido 6-amino- 2,3-dihidro- benzo [1,4]dioxina-5- sulfónico. A través de cristalizaciones repetidas combinadas con cromatografía sobre Sephadex LH-20 utilizando metanol como eluyente se aísla el producto deseado adicional.

e) amida de ácido 6-(2-Cloro-pirimidin-4- ilamino)-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxina-5- sulfónico

40 A una solución de 5.98 g (26 mmol) de compuesto d) y 15.5 g (103 mmol) de 2,4-diclorpirimidina en 120 ml isopropanol se agrega 12 ml de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agita durante 2.25 horas a 60°C. La mezcla de reacción se divide en parte entre 1 l de acetato de etilo y 1 l de agua. La capa acuosa se ajusta a pH ligeramente básico al agregar NaHCO_3 La capa orgánica se seca con Na_2SO_4 y se evapora parcialmente a 150 ml y se cristaliza para dar amida de ácido 6-(2-Cloro-pirimidin-4-ilamino) -2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxina-5- sulfónico.

45 Siguiendo el procedimiento como se indica anteriormente, se pueden preparar los compuestos de la Tabla 7. Los compuestos 141 - 146 y 148 son Ejemplos de referencia.

TABLA 7

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	M+H+
141		2-[2-(2,3-Dihidro-1H-indol-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-6-metoxi-bencenosulfonamida	413
142		2-[2-(1-Etil-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-6-metoxi-bencenosulfonamida	441
143		2-[2-(1H-Indol-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-6-metoxi-bencenosulfonamida	411
144		Amida de ácido 6-[2-(2,3-Dihidro-1H-indol-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-5-sulfónico	441
145		Amida de ácido 6-[2-(1-Etil-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-5-sulfónico	469
146		Amida de ácido 6-[2-(1H-Indol-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-5-sulfónico	439

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	M+H+
147		Amida de ácido 6- [2-(4-metil -3-metilamino-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -2,3-dihidro-benzofurano-7- sulfónico	
148		Amida de ácido 6- [2-(4-metil -3-metilamino-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -benzofurano-7- sulfónico	
149		Amida de ácido 2-metil -6- [2-(4-metil -3-metilamino-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -2,3-dihidro-benzofurano-7- sulfónico	
150		Amida de ácido 7- [2-(4-metil -3-metilamino-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -croman-8- sulfónico	

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, exhiben propiedades farmacológicas valiosas cuando se prueban en ensayos in vitro, y son por lo tanto útiles como productos farmacéuticos.

5 En particular los compuestos de la invención exhiben actividad que inhibe la cinasa ZAP-70 (proteína asociada a cadena zeta de 70 kD) y actividad inhibidora de la actividad de tirosina cinasa del linfoma anaplásico, la cinasa (ALK) y la proteína de fusión que resulta de una fusión de gen de nucleofosmin (NPM) y ALK (NPM-ALK), por ejemplo como se demuestra de acuerdo con los siguientes métodos de prueba.

1. Ensayos de Cinasa libre de Célula ZAP-70

La ZAP-70 y Lck (proteína de tirosina cinasa de célula T linfóide) están comercialmente disponibles de Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY.

10 Ensayo de Cinasa ZAP-70: Las actividades de los compuestos de la invención se determinan en un ensayo de cinasa ZAP-70 homogéneo basado en la transferencia de energía de resonancia de tiempo resuelto. Brevemente, 80 nM de ZAP-70 se incuban con 80 nM de Lck y 4 μM de ATP en amortiguador de cinasa ZAP-70 (20 mM de Tris, pH 7.5, 10 μM de Na₃VO₄, 1 mM de DTT, 1 mM de MnCl₂, 0.01% de albúmina de suero bovina, 0.05% de Tween 20) durante 1 hora a temperatura ambiente en un tubo de polipropileno siliconizado. Luego, se agrega el inhibidor Lck PP2 (4-amino-5-(4-cloro-fenil) -7-(t-butil) pirazolo[3,4-d]pirimidina; Alexis Biochemicals) (concentración final 1.2 μM) y se incuba durante 15 10 min adicionales. Se mezcla diez μl de esta solución con los 10 μl de péptido biotinilado LAT-11 (el enlazador para activación de célula T preparado como se describe en el Ejemplo 1A de la WO 02/12275, los contenidos de los cuales, particularmente con referencia al Ejemplo 1A, se incorpora como referencia aquí; 1 μM) como sustrato y 20 μl de diluciones seriales de inhibidores y se incuba durante 4 horas a temperatura ambiente. Se termina la reacción de cinasa con 10 μl de 10 mM de solución EDTA en amortiguador de detección (20 mM de Tris, pH 7.5, 0.01% de albúmina de suero bovina, 0.05% de Tween 20). Se realiza la fase de detección mediante adición de 50 μl de anticuerpo anti-fosfotirosina etiquetada con europio (Eu) (por ejemplo Eu-PT66; concentración final 0.125 de nM; Advant/Wallac) y 50 μl de estreptavidina-alofocianina (SA-APC; concentración final 40 nM) en amortiguador de detección. Después de 1 hora la incubación a temperatura ambiente se mide la fluorescencia, por ejemplo, en el Contador de Multietiqueta VictoR2

(Wallac) a 665 nm. Los valores generales (bajo control) se obtienen en la ausencia de muestras de prueba y ATP y se sustraen de todos los valores. Las señales obtenidas en la ausencia de muestras de prueba se toman como el 100% (alto control). La inhibición obtenida en la presencia de compuestos de prueba se calcula como porcentaje de inhibición del alto control. La concentración de compuestos de prueba resulta en el 50% de inhibición (IC₅₀) se determina a partir de las curvas de respuesta de dosis. En este ensayo, los compuestos de la invención tienen valores IC₅₀ en el rango de 10 nM a 2 µM, preferiblemente de 10 nM a 100 nM. Los compuestos del Ejemplo 11, 57, 139, 140, 141 y 144 muestran un valor IC₅₀ de 16, 13, 37, 10, 183 y 21 nM, respectivamente.

2. Ensayo de Cinasa Syk

Ciertos compuestos de la invención también muestran actividad inhibidora Syk determinada en un ensayo de cinasa Syk heterogéneo basado en la tecnología de fluoroinmunoensayo de disociación aumentada por lantánidos (DELFA). Este método utiliza anticuerpos de anti-fosfotirosina etiquetada con europio quelado para detectar la transferencia de fosfato mediante Syk a un sustrato de tirosina- ácido glutámico polimérico (Glu, Tyr) recubierto con placas de microtítulo como se describe (Braunwalder AF, Yarwood DR, Sills MA, Lipson KE. Measurement of the protein tyrosine kinase activity of c-src using time-resolved fluorometry of europium chelates. Anal.Biochem. 1996;238(2):159-64). La cantidad de fosforilación luego se cuantifica con fluorescencia mejorada por disociación, en tiempo resuelto. Brevemente, cien µl de poli (Glu, Tyr) (4:1; 2 µg/ml en salina amortiguada con fosfato, PBS) se recubren con placas ELISA durante la noche a temperatura ambiente. La solución poli (Glu, Tyr) se elimina y 250 µl de 1% de albúmina de suero bovina en PBS se agregan durante una hora a temperatura ambiente. Las placas luego se lavan tres veces con 350 ml de amortiguador de lavado (25 mM de Tris-HCl, pH 7.4 que contiene 0.03% de Tween-20). La reacción de cinasa se realiza durante una hora a temperatura ambiente al mezclar diluciones seriales de inhibidores en 30 µl con 30 µl de cinasa Syk (20 ng/ml) y ATP (1 µM) en amortiguador de cinasa (20 mM de Tris, pH 7.5, 10 µM de Na₃VO₄, 1 mM de DTT, 10 mM de MnCl₂, 2 mM de MgCl₂, 0.01 % de albúmina de suero bovina, 0.05% de Tween 20). Después de lavar las placas cuatro veces como se describió anteriormente se agregan 60 µl de DELFIA, anticuerpo de anti- fosfotirosina etiquetada con europio N1 PY20 (Advant/Wallac) (100 ng/ml en 50 mM de Tris-HCl, pH7.4, 150 mM de NaCl, 20 mM de Tritriplex V, 0.2% de albúmina de suero bovina, 0.05% de Tween-20) y se incuba durante una hora a temperatura ambiente. Las placas se lavan ocho veces y se agregan 60 µl de solución mejorada (Wallac). Se determina la fluorescencia a 615 nm (VictoR2; Wallac). Los valores de alto control (100% de señal) se obtienen en la ausencia de las muestras de prueba y valores de bajo control (general) en ausencia de las muestras de prueba y ATP. Los bajos controles se sustraen de todos los valores. La inhibición obtenida en la presencia de los compuestos de prueba se calcula como el porcentaje inhibición del alto control. La concentración de compuestos de prueba que resulta en 50% de inhibición (IC₅₀) se determina a partir de las curvas de dosis- respuesta. En este ensayo, los compuestos activos de la invención tienen valores IC₅₀ en el rango de 100 nM a 10 µM.

3. Ensayo de Cinasa ALK

La inhibición de actividad de tirosina cinasa ALK se mide utilizando métodos conocidos, por ejemplo utilizando el dominio de cinasa recombinante del ALK en analogía al ensayo de cinasa VEGF-R descrito en J. Wood et al. Cancer Res. 60, 2178-2189 (2000).

Los compuestos de la invención inhiben potencialmente el crecimiento de las células BaF3 de murino que sobreexpresan NPM-ALK humano. La expresión de NPM-ALK se logra al transferir la estirpe celular BaF3 con un vector de expresión pCIneo™ (Promega Corp., Madison WI, USA) que codifica NPM-ALK y selección posterior de células resistentes G418. Las células BaF3 no transfectadas dependen de IL-3 para la supervisión celular. En contraste las células que expresan NPM-ALK (denominada BaF3-NPM-ALK) pueden proliferar en la ausencia de IL-3 debido a que ellas obtienen señal proliferativa a través de cinasa NPM-ALK. Los inhibidores putativos de la cinasa NPM-ALK por lo tanto abolir el crecimiento de señal y resulta en la actividad antiproliferativa. La actividad antiproliferativa de inhibidores putativos de la cinasa NPM-ALK puede sin embargo se pueden superar por la adición de IL-3 que proporciona señales de crecimiento a través de un mecanismo independiente NPM-ALK. [para un sistema celular análogo utilizando cinasa FLT3 ver E Weisberg et al. Cancer Cell; 1, 433-443 (2002). La actividad inhibidora de los compuestos de la fórmula I se determina, brevemente, como sigue: células BaF3-NPM-ALK (15 000/pozos de placa de microtítulo) se transfieren a placas de microtítulo de 96 pozos. Los compuestos de prueba [disueltos en DMSO] se agregan en una serie de concentraciones (series de dilución) en tal una manera que la concentración final de DMSO no es mayor de 1 % (v/v). Después de la adición, las placas se incuban durante dos días durante los cuales los cultivos de control sin compuestos de prueba son capaces de experimentar dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF3- NPM-ALK se mide por medio de tinte Yopro™ (T Idziorek et al. J. Immunol. Methods; 185:249-58): Se agrega 25 µl de amortiguador de lisis que consiste de 20 mM de citrato de sodio, pH 4.0, 26.8 mM de cloruro de sodio, 0.4 % de NP40, 20 mM de EDTA y 20 mM se agrega a cada pozo. Se completa la lisis celular dentro de los 60 min a temperatura ambiente y una cantidad total de Yopro unido a ADN se determina por medición utilizando el lector de 96 pozos Cytofluor II (PerSeptive Biosystems) con las siguientes configuraciones: Excitación (nm) 485/20 y Emisión (nm) 530/25.

Se determinan los valores IC₅₀ mediante un sistema asistido por computador utilizando la fórmula:

$$IC_{50} = [(ABS_{test} - ABS_{start}) / (ABS_{control} - ABS_{start})] \times 100.$$

El valor IC₅₀ en aquellos experimentos se da como esa concentración del compuesto de prueba en cuestión que resulta en un conteo celular que es 50% más bajo que aquel obtenido utilizando el control sin inhibidor. Los compuestos de la invención exhiben actividad inhibidora con un IC₅₀ en el rango de aproximadamente 0.01 a 1 µM.

5 2. Reacción de Linfocito Mezclado Alogénico (MLR)

Los compuestos de la invención exhiben actividad inhibidora de célula T. más particularmente los compuestos de la invención previene la activación y/o proliferación de la célula T en por ejemplo la solución acuosa, por ejemplo como se demuestra de acuerdo con el siguiente método de prueba. El MLR de dos vías se realiza de acuerdo con procedimientos estándar (J. Immunol. Methods, 1973, 2, 279 y Meo T. et al., Immunological Methods, New York, Academic Press, 1979, 227-39). Brevemente, las células de bazo de los ratones CBA y BALB/c (1.6 x 10⁵ células de cada cepa por pozo en placas de microtítulo de cultivo de tejido de fondo plano, 3.2 x 10⁵ en total) se incuban en medio RPMI que contiene 10% de FCS, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina (Gibco BRL, Basel, Suiza), 50 µM de 2-mercaptoetanol (Fluka, Buchs, Suiza) y compuestos diluidos serialmente. Se realizan siete etapas de dilución triple en duplicados por compuesto de prueba. Después de cuatro días de incubación se agrega 1 µCi ³H-timidina. Se cosechan las células después de un periodo de incubación de cuatro a cinco horas adicional, y se determina la ³H-timidina incorporada de acuerdo con procedimientos estándar. Los valores generales (bajo control) del MLR son la proliferación de solo células de BALB/c. los bajos controles se sustraen de todos los valores. Los altos controles sin ninguna muestra se toman como el 100% de la proliferación. Se calcula porcentaje de inhibición por las muestras, y se determinan las concentraciones requeridas para el 50% de inhibición (valores IC₅₀). En este ensayo, los compuestos de la invención tienen valores IC₅₀ en el rango de 10 nM a 10 µM, preferiblemente de 10 nM a 100 nM. El compuesto del Ejemplo 24 muestra un valor IC₅₀ de 40 nM.

3. Trasplante In Vivo

Los corazones DA (RT1n) se trasplantan de manera heterotópica en el abdomen de ratones receptores Lewis anestesiados de acuerdo con procedimiento de trasplante estándar. Se monitorea la función del injerto mediante palpación diaria del lado del corazón del donante a través de la pared abdominal. Se considera que se completa el rechazo cuando se detienen los latidos del corazón. Se obtienen incrementos de la supervivencia del injerto en animales tratados con un compuesto de la fórmula I administrado oralmente en una dosis diaria de 1 a 30 mg/kg bid.

Los compuestos de la invención son por lo tanto útiles en la prevención o tratamiento de trastornos o enfermedades en donde la inhibición de ZAP-70 y/o inhibición de Syk cumplen una función, por ejemplo enfermedades o trastornos mediados por linfocitos T, linfocitos B, mastocitos y/o eosinófilos por ejemplo rechazo crónico o agudo de alo o xeno-injertos de tejido u órgano, aterosclerosis, oclusión vascular debido a lesión vascular tal como angioplastia, reestenosis, fibrosis (especialmente pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, tal como fibrosis renal), angiogenia, hipertensión, falla cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad del SNC tal como enfermedad de Alzheimer o esclerosis amiotrófica lateral, cáncer, enfermedad infecciosa tal como SIDA, choque septicémico o síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión por isquemia/ reperfusión por ejemplo infarto de miocardio, apoplejía, isquemia intestinal, falla renal o choque hemorrágico, o choque traumático. Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos inflamatorios agudos o crónicos o enfermedades autoinmunes por ejemplo sarcoidosis, fibroma pulmonar, neumonía intersticial idiopática, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, que incluyen afecciones tales como asma, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, particularmente asma crónica o empedernida (por ejemplo asma tardía y hiperrreactividad de las vías respiratorias), bronquitis, que incluyen asma bronquítica, asma del recién nacido, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de lupus nefrótico, tiroiditis Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes mellitus tipo I y complicaciones asociadas con ella, diabetes mellitus tipo II de inicio en adulto, uveítis, síndrome nefrótico, nefrosis resistente a esteroide y dependiente de esteroide, pustulosis palmoplantar, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis, soriasis, artritis soriática, eczema atópico (dermatitis atópica), dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto y dermatitis eczematosa adicionales, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo vesicular, epidermolisis vesicular, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritemas, eosinófilos cutáneos, acné, alopecia areata, fasciitis eosinofílica, aterosclerosis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, queratitis, conjuntivitis vernácula, uveítis asociada con enfermedad de Behcet, queratitis herpética, córnea cónica, síndrome de Sjogren, distrofia epitelial de córnea, queratoleucoma, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, inflamación intraocular severa, inflamación de mucosa o vasos sanguíneos tal como enfermedades mediadas por leucotrieno B4, úlceras gástricas, daño vascular originado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedad isquémica del intestino, enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa), enterocolitis necrotizante, enfermedades renales que incluyen nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico y neuropatía diabética, enfermedades nerviosas seleccionadas de miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere y radiculopatía, enfermedad de colágeno que incluye escleroderma, granuloma de Wegener y síndrome de Sjogren, enfermedades hepáticas autoinmunes crónicas que incluyen hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante), resección parcial del hígado, necrosis hepática aguda (por ejemplo necrosis

5 originada por toxinas, hepatitis vírica, choque o anoxia), cirrosis, hepatitis fulminante, soriasis pustulosa, enfermedad de Behcet, hepatitis crónica activa, síndrome de Evans, polinosis, hipoparatiroidismo idiopático, enfermedad de Addison, gastritis atrófica autoinmune, hepatitis lupoide, nefritis tubulointersticial, nefritis membranosa, o fiebre reumática. Los compuestos de la fórmula I son útiles para tratar tumores, por ejemplo cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cuello y/o cabeza o cáncer de vejiga, o en un sentido más amplio renal, cáncer gástrico o de cerebro; en particular (i) un tumor de mama; tumor epidermoide, tal como un tumor de cabeza y/o cuello epidermoide o un tumor en la boca; un tumor de pulmón, por ejemplo un carcinoma microcítico o macrocítico; un tumor gastrointestinal, por ejemplo, un tumor colorrectal; o un tumor genitourinario, por ejemplo, un tumor de próstata (especialmente un tumor de próstata hormonorefractario); o (ii) una enfermedad proliferativa que es refractaria al tratamiento con otros quimioterapéuticos; o (iii) un tumor que es refractario a tratamiento con otros quimioterapéuticos debido a la resistencia a multifármaco. También son útiles para tratar tumores del sistema sanguíneo y linfático (por ejemplo enfermedad de Hodgkin, linfoma Non-Hodgkin, linfoma Burkitt, linfomas relacionados con SIDA, enfermedades malignas inmunoproliferativas, mieloma múltiple y neoplasias malignas de células plasmáticas, leucemia linfoide, leucemia mieloide aguda o crónica, leucemia linfocítica aguda o crónica, leucemia monocítica, otras leucemias de tipo celular específico, leucemia de un tipo celular específico, otras neoplasias malignas no especificadas de tejidos linfoides, hematopoyéticos y tejidos relacionados, por ejemplo linfoma macrocítico difuso, linfoma de célula T o linfoma de célula T cutáneo). El cáncer Mieloide incluye por ejemplo leucemia mieloide aguda o crónica.

20 Cuando se menciona un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma o un cáncer, también está implicada la metástasis en el tejido u órgano original y/o en cualquier otra ubicación alternativamente o adicionalmente, cualquiera que sea la ubicación del tumor y/o metástasis.

25 Para los anteriores usos la dosificación requerida por supuesto variará dependiendo del modo de administración, la afección particular a ser tratada y el efecto deseado. En general, se indican resultados satisfactorios que se obtienen sistémicamente en dosificaciones diarias de aproximadamente 0.02 a 25 mg/kg por peso corporal. Una dosificación indicada para los mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, está en el rango de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2 g, administrada de forma conveniente, por ejemplo, en dosis dividida de hasta cuatro veces al día o en forma retardada. La forma de dosificación unitaria adecuada para la administración oral comprende de ca.0.1 a 500 mg de ingrediente activo.

30 Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta convencional, en particular parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, enteralmente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de comprimidos o cápsulas, tópicamente, por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o e una forma nasal o de supositorio. La administración tópica es por ejemplo a la piel. Una forma adicional de administración tópica es a los ojos. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en asociación con por lo menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable se puede fabricar en forma convencional al mezclar con portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 Se puede administrar los compuestos de la fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo como se indicó anteriormente. Tales sales se pueden preparar en forma convencional y exhiben el mismo orden de actividad como los compuestos libres.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona :

40 (1) Un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un producto farmacéutico;

(2) Un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un inhibidor de ZAP-70 o ALK, por ejemplo para uso en cualquiera de las indicaciones establecidas aquí anteriormente;

45 (3) Una composición farmacéutica, por ejemplo para uso en cualquiera de las indicaciones establecidas aquí anteriormente, comprende un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables de los mismos.

(4) Un método para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones establecidas aquí anteriormente en un sujeto en necesidad de este que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

50 (5) El uso de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en la la activación de ZAP-70 o ALK activación cumple una función o está implicada; por ejemplo como se discutió anteriormente.

Se pueden administrar los compuestos de la fórmula I como el ingrediente activo único o en conjunto con, por ejemplo como un adyuvante u otros fármacos por ejemplo en reímenes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes anti- inflamatorios, por ejemplo para el tratamiento o prevención de rechazo crónico o agudo alo- o xenoinjertos o trastornos inflamatorios o autoinmunes, un agente quimioterapéutico o un agente anti-infeccioso, por ejemplo un agente anti-vírico tal como por ejemplo un agente anti- retroviral o un antibiótico. Por ejemplo, se pueden utilizar los compuestos de la fórmula I en combinación con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo ciclosporina A, ISA 247 o FK 506; un inhibidor mTOR, por ejemplo rapamicina, 40-O- (2-hidroxi-etil)-rapamicina, CCI779, ABT578, biolimus-7, biolimus-9, Tafa-93, AP23573, AP23464, o AP23841; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo ABT-281, ASM981, etc.; corticosteroides; inhibidores de catepsina S; ciclofosfamida; azatioprina; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato mofetilo; 15-desoxispergualina o un homólogo o análogo inmunosupresor o derivado del mismo; un agonista del receptor de esfingosina-1-fosfato, por ejemplo FTY720 o un análogo del mismo, por ejemplo Y-36018; anticuerpos monoclonales a receptores de leucocito, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD11a/CD18, CD25, CD27, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB o to sus ligandos, por ejemplo CD154, o antagonistas del mismo; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo una molécula de unión recombinante que tiene por lo menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, por ejemplo por lo menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo unida a una secuencia de proteína sin CTLA4, por ejemplo CTLA4Ig (por ejemplo, denominada como ATCC 68629) o un mutante de la misma, por ejemplo LEA29Y; inhibidores de molécula de adhesión, por ejemplo antagonistas LFA-1, antagonistas ICAM-1 o -3, antagonistas VCAM-4 o antagonistas VLA-4, por ejemplo natalizumab (ANTEGREN®); o anticuerpos de anti-quimiocina o anticuerpos del receptor de anti-quimiocina o antagonistas del receptor de quimiocina de bajo peso molecular I, por ejemplo anticuerpos anti MCP-1.

También se puede utilizar un compuesto de la fórmula I en combinación con otros agentes antiproliferativos. Tales agentes antiproliferativos incluyen pero no se limitan a:

(i) inhibidores de aromatasas, por ejemplo esteroides, especialmente exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, vorozol, fadrozol, anastrozol y, muy especialmente, letrozol;

(ii) antiestrogenos, por ejemplo tamoxifén, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno;

(iii) inhibidores de topoisomerasa I, por ejemplo topotecan, irinotecan, 9-nitrocampotecina y el conjugado de campotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 en la WO99/17804);

(iv) inhibidores de topoisomerasa II, por ejemplo las antraciclinas doxorubicina (que incluye formulación liposómica, por ejemplo CAELYX™), epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etoposida y teniposida;

(v) agentes activos de microtúbulo, por ejemplo los taxanos paclitaxel y docetaxel, los alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolida y las epotilonas, tal como epotilona B y D;

(vi) agentes de alquilación, por ejemplo ciclofosfamida, ifosfamida y melfalan;

(vii) inhibidores de histona desacetilasa;

(viii) inhibidores de farnesil transferasa;

(ix) inhibidores de COX-2, por ejemplo celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®) y lumiracoxib (COX189);

(x) inhibidores de MMP;

(xi) inhibidores de mTOR;

(xii) antimetabolitos antineoplásicos, por ejemplo 5-fluorouracilo, tegafur, capecitabina, cladribina, citarabina, fosfato de fludarabina, fluorouridina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, hidroxiurea, metotrexato, edatrexato y sales de tales compuestos, y adicionalmente ZD 1694 (RALTITREXEB™), LY231514 (ALIMTA™), LY264618 (LOMOTREXOL™) y OGT719;

(xiii) compuestos de platino, por ejemplo carboplatino, cis-platino y oxaliplatino;

(xiv) compuestos que reducen la actividad de proteína cinasa y adicionalmente los compuestos anti-angiogénicos, por ejemplo (i) compuestos que reducen la actividad de el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) (b) el Factor de crecimiento Epidérmico (EGF), c-Src, proteína cinasa C, Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas (PDGF), tirosina

cinasa Bcr-Abl, c-kit, Flt-3 y Receptor I del Factor de Crecimiento similar a Insulina (IGF-IR) y cinasas dependientes de Ciclina, (CDKs); (ii) Imatinib, midostaurina, Iressa™ (ZD1839), CGP 75166, vatalanib, ZD6474, GW2016, CHIR-200131, CEP-7055/CEP-5214, CP-547632 y KRN-633; (iii) talidomida (THALOMID), celecoxib (Celebrex), SU5416 y ZD6126;

(xv) agonistas de gonadorelina, por ejemplo abarelix, goserelina y acetato de goserelina;

5 (xvi) anti-andrógenos, por ejemplo bicalutamida (CASODEX™);

(xvii) bengamidas;

(xviii) bisfosfonatos, por ejemplo ácido etridrónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico y ácido zoledrónico;

10 (xix) anticuerpos antiproliferativos, por ejemplo trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva™), bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PR⁰64553 (anti-CD40) y 2C4 Antibody;

(xx) temozolomida (TEMODAL®).

LA estructura de los agentes activos identificados por los códigos nos., genéricos y nombres comerciales se pueden tomar de la actual edición del compendio estándar "El Índice Merck " o de bases de datos, por ejemplo Patentes Internacionales (por ejemplo Publicaciones Mundiales IMS).

15 De acuerdo con lo anterior la presente invención proporciona en todavía un aspecto adicional:

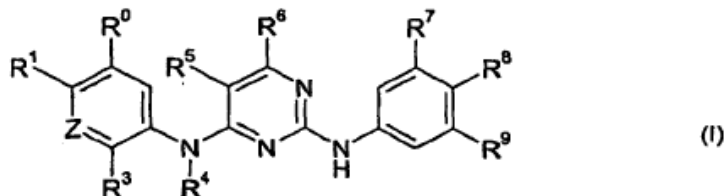
(6) Un método como se definió anteriormente que comprenden la co-administración, por ejemplo concomitantemente o en secuencia de una cantidad terapéuticamente efectiva de a) un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) una segunda sustancia de fármaco, dicha segunda sustancia de fármaco está por ejemplo para uso en cualquiera de las indicaciones establecidas aquí anteriormente.

20 (7) Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de cinasa ZAP-70 o ALK, por ejemplo un compuesto de la fórmula I o un producto farmacéutico, sal aceptable del mismo y una segunda sustancia de fármaco, dicha segunda sustancia de fármaco es por ejemplo como se describió anteriormente.

25 Cuando se administra un inhibidor de cinasa ZAP-70 o LAK, por ejemplo un compuesto de la fórmula I, en conjunto con otro agente inmunosupresor/ inmunomodulador, anti-inflamatorio o antineoplásico, por ejemplo como se describió anteriormente, las dosificaciones del fármaco o agente por supuesto variarán dependiendo del tipo de co-fármaco o agente empleado, o el fármaco específico o agente utilizado o la afección que se trata y así sucesivamente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en donde

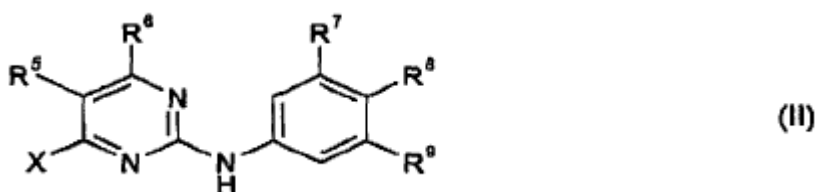
- 5 Z es = CR²;
 R⁰ es hidrógeno;
- R¹ y R² forman junto con los átomos de C a los cuales ellos se adhieren un residuo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 5 a 15 miembros, en donde el residuo heterocíclico comprende 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
- 10 o R¹ es hidrógeno; y R² es alcoxi C₁₋₄;
 R³ es -SO₂NH₂;
 R⁴ y R⁸ son hidrógeno;
 R⁵ es hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₄; o CF₃;
- 15 uno de R⁷, R⁸ y R⁹ es NR¹⁰R¹¹ y uno de los otros dos es hidrógeno, halógeno, COOH, CF₃ o alquilo C₁₋₄ y el tercero es hidrógeno;
 R¹⁰ y R¹¹, independientemente, es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y el otro es hidrógeno; alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido en el terminal por OH, cicloalquilo C₃₋₈ o un anillo heterocíclico; alqueno C₂₋₈; cicloalquilo C₃₋₄; alcoxi C₁₋₈; alquilo C₁₋₄; hidroxialcoxi C₁₋₈; alquilo C₁₋₈; o un anillo heterocíclico de 5 miembros; o una sal del mismo.
- 20 2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ y R² juntos forman un residuo de la fórmula -O-(CH₂)_n-O- en donde n es 2, 3, 4 o 5; en particular de la fórmula -O-(CH₂)₃-O-, -O-(CH₂)₂-O-, -O-CH₂-O-; o de la fórmula -O-CF₂-O- o -O-(CF₂)₂O-.
3. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde
 Z es = CR²-
 cada uno de R⁰, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ es hidrógeno;
- 25 R³ es SO₂NH₂
 R¹ es hidrógeno y R² es metoxi;
 o R¹ y R² forman juntos -O-CH₂-CH₂-O-;
 R⁷ es NHCH₃; y
 R⁸ es CH₃
- 30 o una sal del mismo.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es

- Amida de ácido 6-{2- [3-(2-Metoxi-etilamino)-4-metil -fenilamino] -pirimidin-4-ilamino}-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxina-5-sulfónico;D
- 2-Metoxi-6- [2-(4-amino-3-metil -fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -bencenosulfonamida;
- 2-Metoxi-6- [2-(4-etil-3-metil -amino-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -bencenosulfonamida;
- 5 2-Metoxi-6- [2-(4-metilamino-3-trifluorometil-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -bencenosulfonamida;
- 2-metoxi-6- [2-(4-metil -3-metil -amino-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -bencenosulfonamida;
- Amida de ácido 6- [2-(4-metil -3-metilamino-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxina-5- sulfónico;
- Amida de ácido 6- [2-(4-metil -3-metilamino-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -2,3-dihidro-benzofurano-7- sulfónico;
- Maida de ácido 7- [2-(4-metil -3-mathylamino-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -chrornan-8-sulfánico;
- 10 o una sal del mismo.
5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 para uso como un producto farmacéutico.
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 15 7. Uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la preparación de una composición farmacéutica para uso en trastornos o enfermedades donde la inhibición de ZAP-70 y/o inhibición de Syk cumple una función, las cuales son enfermedades o trastornos mediados por linfocitos T, linfocitos B, mastocitos y/o eosinófilos seleccionados de rechazo crónico o agudo de alo o xeno- injertos de tejido u órgano, aterosclerosis, oclusión vascular debido a lesión vascular tal como angioplastia, reestenosis, fibrosis (especialmente
- 20 pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, tal como fibrosis renal), angiogenia, hipertensión, falla cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad del SNC tal como enfermedad de Alzheimer o esclerosis amiotrófica lateral, cáncer, enfermedad infecciosa tal como SIDA, choque septicémico o síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión por isquemia/ reperfusión seleccionada de infarto de miocardio, apoplejía, isquemia intestinal, falla renal o choque hemorrágico, o choque traumático; enfermedades o trastornos inflamatorios agudos o crónicos o
- 25 enfermedades autoinmunes que son sarcoidosis, fibroma pulmonar, neumonía intersticial idiopática, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, que incluyen afecciones tales como asma, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía y hiperreactividad de las vías respiratorias), bronquitis, que incluyen asma bronquítica, asma del recién nacido, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de lupus nefrótico, tiroiditis Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes mellitus tipo I y complicaciones asociadas con ella, diabetes mellitus tipo II de inicio en adulto, uveítis, síndrome nefrótico, nefrosis resistente a esteroide y dependiente de esteroide, pustulosis palmoplantar, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis, soriasis, artritis soriática, eczema atópico (dermatitis atópica), dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto y dermatitis eczematosas adicionales, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo,
- 30 pénfigo vesicular, epidermolisis vesicular, urticaria, angioedemas, vasculitides, eritemas, eosinófilos cutáneos, acne, alopecia areata, fasciitis eosinofílica, aterosclerosis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, queratitis, conjuntivitis vernácula, uveítis asociada con enfermedad de Behcet, queratitis herpética, cornea cónica, síndrome de Sjogren, distrofia epitelial de córnea, queratoleucoma, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, inflamación intraocular severa, inflamación de mucosa o vasos sanguíneos tal como enfermedades mediadas por leucotrieno B4, úlceras gástricas, daño vascular originado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedad isquémica del intestino, enfermedad inflamatoria del intestino (selected from enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa), enterocolitis necrotizante, enfermedades renales que incluyen nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture síndrome urémico hemolítico y neuropatía diabética, enfermedades nerviosas seleccionadas de miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere y radiculopatía, enfermedad de colágeno que incluye escleroderma, granuloma de Wegener y síndrome de Sjogren, enfermedades hepáticas autoinmunes crónicas que incluyen hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante), resección parcial del hígado, necrosis hepática aguda (que son necrosis originada por toxinas, hepatitis vírica, choque o anoxia), cirrosis, hepatitis fulminante, soriasis pustulosa, enfermedad de Behcet, hepatitis crónica activa, síndrome de Evans, polinosis, hipoparatiroidismo idiopático, enfermedad de Addison, gastritis
- 35 atrófica autoinmune, hepatitis lupoides, nefritis tubulointersticial, nefritis membranosa, o fiebre reumática.
- 40 8. Uso de la reivindicación 7 en donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona de tumores, seleccionados de cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cuello y/o cabeza o cáncer de vejiga, o en un sentido más amplio renal, cáncer gástrico o de cerebro, en particular (i) un tumor de mama, tumor epidermoide, tal como un
- 45
- 50

5 tumor de cabeza y/o cuello epidermoide o un tumor en la boca; un tumor de pulmón, seleccionado de un carcinoma microcítico o macrocítico; un tumor gastrointestinal, seleccionado de, un tumor colorrectal, o un tumor genitourinario, seleccionado de, un tumor de próstata (especialmente un tumor de próstata hormona-refractario); o (ii) una enfermedad proliferativa que es refractaria al tratamiento con otros quimioterapéuticos; o (iii) un tumor que es refractario a
 10 tratamiento con otros quimioterapéuticos debido a la resistencia a multifármaco; o tumores del sistema sanguíneo y linfático seleccionados de enfermedad de Hodgkin, linfoma Non-Hodgkin, linfoma Burkitt, linfomas relacionados con SIDA, enfermedades malignas inmunoproliferativas, mieloma múltiple y neoplasias malignas de células plasmáticas, leucemia linfoide, leucemia mieloide aguda o crónica, leucemia linfocítica aguda o crónica, leucemia monocítica, otras leucemias de tipo celular específico, leucemia de un tipo celular específico, otras neoplasias malignas no especificadas de tejidos linfoides, hematopoyéticos y tejidos relacionados, seleccionados de linfoma macrocítico difuso, linfoma de célula T o linfoma de célula T cutáneo).

9. Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



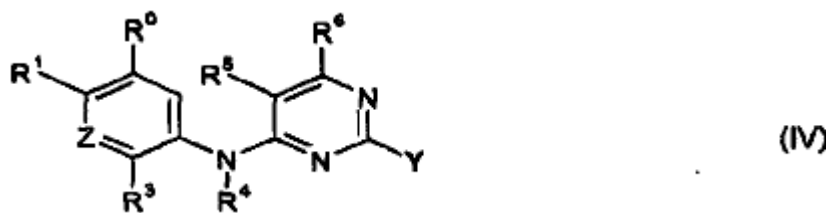
15

en donde R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se define en la reivindicación 1, y X es un grupo saliente, preferiblemente halógeno tal como cloruro, bromuro o yoduro, o metilsulfanilo; con un compuesto de la fórmula III



en donde R^0 , R^1 , R^3 , R^4 , y Z son como se define en la reivindicación 1; o

20 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en donde R^0 , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y Z son como se define en la reivindicación 1 y Y es un grupo saliente, preferiblemente halógeno tal como cloruro, bromuro o yoduro, o metilsulfanilo, con un compuesto de la fórmula V



25 en donde R^7 , R^8 y R^9 son como se define en la reivindicación 1; y recuperar el compuesto resultante de la fórmula I en forma libre o en forma de una sal, y, cuando se requiera, convertir el compuesto de la fórmula I obtenido en forma libre en la forma de sal deseada, o viceversa.

10. Una combinación que comprende un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda sustancia de fármaco.