

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 270**

51 Int. Cl.:
C07D 239/48 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03744366 .0**
96 Fecha de presentación: **14.03.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1487805**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.12.2004**

54 Título: **El archivo contiene la información técnica propuesta después de la presentación de la solicitud y no se incluye en esta especificación**

30 Prioridad:
15.03.2002 GB 0206215

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.09.2012

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**BAENTELI, Rolf;
ZENKE, Gerhard;
COOKE, Nigel, Graham;
DUTHALER, Rudolf;
THOMA, Gebhard;
VON MATT, Anette;
HONDA, Toshiyuki;
MATSUURA, Naoko;
NONOMURA, Kazuhiko;
OHMORI, Osamu;
UMEMURA, Ichiro;
HINTERDING, Klaus y
PAPAGEORGIU, Christos**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

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).

ES 2 387 270 T3

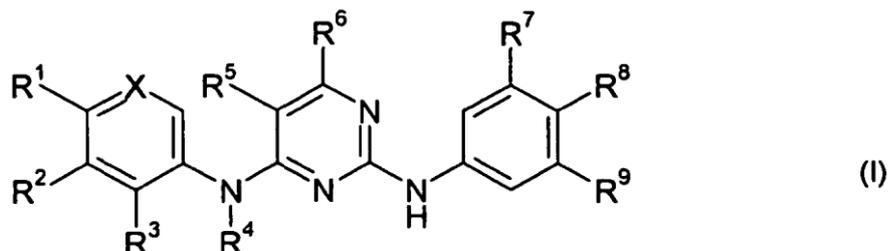
DESCRIPCIÓN

El archivo contiene la información técnica propuesta después de la presentación de la solicitud y no se incluye en esta especificación.

Derivados de la pirimidina

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

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



en donde

- 10 X es =CR⁰- o =N-;

cada uno de R⁰, R¹, R² y R⁴ independientemente es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁-C₈; alqueno C₂-C₈; cicloalquilo C₃-C₈; cicloalquilo C₃-C₈-alquilo C₁-C₈; hidroxialquilo C₁-C₈; alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈; hidroxialcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈; arilalquilo C₁-C₈ que opcionalmente puede ser sustituido en el anillo por un hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, carboxilo o alcoxi C₁-C₈ carbonilo;

- 15 o cada uno de R¹ y R², independientemente, es halógeno; halo-alquilo C₁-C₈; alcoxi C₁-C₈; halo-alcoxi C₁-C₈; hidroxialcoxi C₁-C₈; alcoxi C₁-C₈-alcoxi C₁-C₈; aril; arilalcoxi C₁-C₈; heteroaril; heteroaril-alquilo C₁-C₄; anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros; nitro; carboxilo; alcoxi C₂-C₈ carbonilo; alquilo C₂-C₈ carbonilo; -N(alquilo C₁-C₈)C(O) alquilo C₁-C₈; -N(R¹⁰)R¹¹; -CON(R¹⁰)R¹¹; -SO₂N(R¹⁰)R¹¹; o -alqueno C₁-C₄-SO₂N(R¹⁰)R¹¹; en donde cada uno de R¹⁰ y R¹¹ independientemente es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁-C₈; alqueno C₂-C₈; cicloalquilo C₃-C₈; cicloalquilo C₃-C₈-alquilo C₁-C₈; alcoxi C₁-C₈ alquilo C₁-C₈; hidroxialcoxi C₁-C₈ alquilo C₁-C₈; hidroxialquilo C₁-C₈; (alquilo C₁-C₈)-carbonilo; arilalquilo C₁-C₈ que opcionalmente puede ser sustituido en el anillo por un hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, carboxilo o alcoxi C₂-C₈ carbonilo; o anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros;

o R¹ y R² forman juntos con los átomos de C a los cuales ellos se unen, un aril o un residuo heteroaril de 5 a 10 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S; o

- 25 cada uno de R⁵ y R⁶ independientemente es hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C₁-C₈; halo-alquilo C₁-C₈; alqueno C₂-C₈; alquino C₂-C₈; cicloalquilo C₃-C₈; cicloalquilo C₃-C₈ alquilo C₁-C₈; arilo C₅-C₁₀ alquilo C₁-C₈;

cada uno de R⁷, R⁸ y R⁹ es independientemente hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁-C₈; alqueno C₂-C₈; halo-alquilo C₁-C₈; alcoxi C₁-C₈; cicloalquilo C₃-C₈; cicloalquilo C₃-C₈ alquilo C₁-C₈; arilalquilo C₁-C₈;

- 30 -Y-R¹² en donde Y es un enlace directo u O y R¹² es un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de 5, 6 o 7 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; carboxilo; (alcoxi C₁-C₈)-carbonilo; -N(alquilo C₁₋₈)-CO-NR¹⁰R¹¹; -CONR¹⁰R¹¹; -N(R¹⁰)(R¹¹); o R⁷ y R⁸ o R⁸ y R⁹, respectivamente forman junto con los átomos de carbono a los cuales se unen, un heteroaril de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; o un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros; y R³ es -SO₂N(R¹⁰)R¹¹;

en forma libre o forma de sal.

- 35 Cualquier arilo puede ser fenil, naftil o 1,2,3,4-tetrahidronaftil, preferiblemente fenil. Heteroarilo es un anillo heterocíclico aromático, por ejemplo un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros aromático, opcionalmente condensado con 1 o 2 anillos de benceno y/o con otro anillo heterocíclico.

Cualquier anillo heterocíclico puede ser saturado o insaturado y opcionalmente condensado con 1 o 2 anillos de benceno y/o con otro anillo heterocíclico.

- 40 Ejemplos de anillos heterocíclicos o heteroaril incluyen por ejemplo morfolinil, piperazinil, piperidil, pirrolidinil, piridil, purinil, pirimidinil, N-metil-aza-cicloheptan-4-il, indolil, quinolinil, isoquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinil, benzotiazolil, tiazolil, imidazolil, benzimidazolil, benzoxadiazolil, benzotriazolil, indanil, oxadiazolil, pirazolil, triazolil, y tetrazolil. Los anillos heterocíclicos preferidos o heteroarilo son morfolinil, piperazinil, piperidil, pirrolidinil, piridil, N-metil-aza-cicloheptan-4-il, tiazolil, imidazolil y tetrazolil.

Cuando R^7 y R^8 o R^8 y R^9 forman junto con los átomos de carbono a los cuales ellos se unen, un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros, este puede ser preferiblemente ciclopentil o ciclohexil.

Halo-alquilo es alquilo en donde uno o más H se reemplazan por halógeno, por ejemplo CF_3 .

5 Cualquier alquilo o fracción alquilo puede ser lineal o ramificado. Un alquilo C_{1-8} es preferiblemente alquilo C_{1-4} . Un alcoxi C_{1-8} es preferiblemente alcoxi C_{1-4} . Cualquier alquilo, alcoxi, alqueno, cicloalquilo, anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo puede ser, a menos que se indique de otra manera, no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno; OH; alquilo C_{1-C_8} ; alcoxi C_{1-C_8} ; nitro; ciano; COOH; carbamilo; $C(NH_2)=NOH$; $-N(R^{10})R^{11}$; cicloalquilo C_3-C_6 ; anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros; fenil; fenil-alquilo C_{1-4} ; heteroarilo de 5 o 6 miembros. Cuando el alquilo, alcoxi o alqueno es sustituido, el sustituyente está preferiblemente sobre el átomo de C terminal. Cuando el anillo heterocíclico o heteroarilo es sustituido, por ejemplo como se revela anteriormente, este puede estar en uno o más átomos de carbono del anillo y/o átomo de nitrógeno en el anillo cuando está presente. Ejemplos de un sustituyente sobre un átomo de nitrógeno en el anillo son, por ejemplo alquilo C_{1-8} , carbamilo, $-C(NH_2)=NOH$, $-NR^{10}R^{11}$, cicloalquilo C_{3-6} o fenil-alquilo C_{1-4} , preferiblemente alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} o fenil-alquilo C_{1-4} .

15 Preferiblemente un alquilo sustituido o alcoxi como R^7 es alquilo o alcoxi sustituido en el átomo de C terminal, por un OH, alcoxi C_{1-4} o un anillo heterocíclico. Cuando R^{10} o R^{11} es un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros, este puede ser por ejemplo tiazolil.

Halógeno puede ser F, Cl, Br, o I.

Preferiblemente en la mayoría uno de R^1 , R^2 o R^3 es $CONR^{10}R^{11}$ o $SO_2NR^{10}R^{11}$, más preferiblemente $SO_2NR^{10}R^{11}$.

20 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 las sales que se obtienen cuando ellos comprenden un grupo carboxi, por ejemplo con una base, por ejemplo sales alcalinas tales como sales de sodio, potasio, o amonio sustituido o no sustituido.

25 En la fórmula I, se prefieren los siguientes significados independientemente, colectivamente o en cualquier combinación o subcombinación:

(a) X es $=CR^0$;

(b) R^0 es hidrógeno; halógeno, por ejemplo Cl; alquilo C_1-C_4 , por ejemplo metil o etil; alcoxi C_{1-4} , por ejemplo metoxi; preferiblemente hidrógeno;

30 (c) R^1 es hidrógeno; halógeno, por ejemplo Cl o F; OH; alquilo C_1-C_8 , por ejemplo metil o etil; alquilo C_{1-8} sustituido, por ejemplo alquilo C_{1-8} OH sustituido terminalmente; $-SO_2N(R^{10})R^{11}$; $-N(\text{alquilo } C_{1-4})C(O)$ alquilo C_{1-4} ; un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido sobre un átomo de N en el anillo (cuando sea posible); alcoxi C_{1-C_8} , por ejemplo metoxi; arilo, por ejemplo fenilo; o forman junto con R^2 y los átomos de C a los cuales R^1 y R^2 se unen, un arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, los últimos que comprenden 1 o 2 átomos de nitrógeno;

35 (d) R^2 es hidrógeno; hidroxil; alquilo C_1-C_8 , por ejemplo metil o etil; alquilo C_{1-8} sustituido, por ejemplo OH-terminalmente o alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-8} sustituido; alcoxi C_{1-8} ; alcoxi C_{1-C_4} alcoxi C_{1-C_8} ; $-CON(R^{10})R^{11}$; $-SO_2N(R^{10})R^{11}$; o forma junto con R^1 y los átomos de C a los cuales R^1 y R^2 se unen, un arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, los últimos que comprenden 1 o 2 átomos de nitrógeno;

(e) R^3 es $-SO_2N(R^{10})R^{11}$;

(f) R_4 es hidrógeno;

40 (g) R^5 es hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-4} ; o CF_3 ;

(h) R^6 es hidrógeno;

45 (i) R^7 es hidrógeno; hidroxil; alquilo C_{1-4} ; sustituido alquilo C_{1-4} , por ejemplo alquilo C_{1-4} OH sustituido terminalmente; alcoxi C_{1-8} ; alcoxi C_{1-8} sustituido, por ejemplo sustituido terminalmente por OH, alcoxi C_{1-4} o un anillo heterocíclico; $NR^{10}R^{11}$; $-Y-R^{12}$; CF_3 ; o R^7 Preforma junto con R^8 y los átomos de C a los cuales R^7 y R^8 se unen, un residuo heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo en puente por $-NH-CH=CH-$, $-CH=CH-NH-$, $-NH-N=CH-$, $-CH=N-NH-$, $-NH-N=N-$ o $-N=N-NH-$;

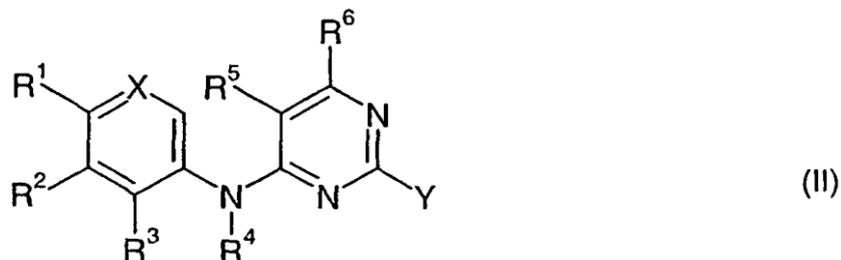
50 (k) R^8 es hidrógeno; hidroxil; alcoxi C_{1-4} ; carboxil; un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en un átomo de C o N en el anillo; $N(\text{alquilo } C_{1-4})CO-NR^{10}R^{11}$; o forma con R^7 o R^9 y los átomos de C a los cuales R^7 y R^8 o R^8 y R^9 , respectivamente se unen, un residuo heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo en puente por $-NH-CH=CH-$, $-CH=CH-NH-$, $-NHN=CH-$, $-CH=N-NH-$, $-NH-N=N-$ o $-N=N-NH-$;

(l) R⁹ es hidrógeno; alcoxi C₁₋₄; NR¹⁰R¹¹; o forma con R⁸ y los átomos de C a los cuales R⁸ y R⁹ se unen, un heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo en puente por -NH-CH=CH-, -CH=CH-NH-, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -NH-N=N- o -N=NNH-;

5 (m) uno de R¹⁰ y R¹¹, independientemente, es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y el otro es hidrógeno; OH; alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido, por ejemplo sustituido terminalmente por OH, cicloalquilo C₃₋₆ o un anillo heterocíclico; alquenilo C₂₋₈; cicloalquilo C₃₋₈; hidroxil alcoxi C₁₋₈alquilo C₁₋₈; o un anillo heterocíclico de 5 miembros.

R³ es preferiblemente SO₂NR¹⁰R¹¹.

La presente invención también provee un proceso para la producción de un compuesto de fórmula I, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II



10 en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y X son como se definen anteriormente, y Y es un grupo saliente, preferiblemente halógeno tal como bromo, yodo, o en particular cloro;

con un compuesto de fórmula III



15 en donde R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen anteriormente;

y la recuperación del compuesto resultante de fórmula I, en forma libre o de una sal, y, cuando sea necesario, la conversión del compuesto de fórmula I obtenida en forma libre en la forma de sal deseada, o viceversa.

El proceso se puede realizar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe en los ejemplos 1 a 4.

20 El compuesto de fórmula II utilizado como materiales iniciales, se puede obtener mediante la reacción de un compuesto de fórmula IV



con un compuesto de fórmula V



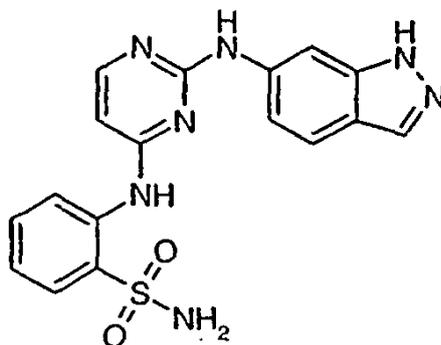
25 en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y y X son como se definen anteriormente.

Los compuestos de fórmula IV y V se conocen o se pueden producir de acuerdo con procedimientos conocidos.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin ninguna limitación.

Las siguientes abreviaturas se emplean: APC = alofocianina, BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil, ADNc = ADN complementario, DCM = diclorometano, DIAD = diisopropil azodicarboxilato, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = dimetilformamida, DMSO = dimetilsulfóxido, DMF = dimetilformamida; Pmc = 2,2,5,7,8-pentametilcroman; tBu = ter-butil; DIPCDI = N,N'-diisopropilcarbodiimida; DTT= 1,4-ditio-D,L-treitol, ADN = ácido desoxiribonucleico, EDTA = ácido etilendiaminatetra-acético, Lck = proteína tirosina quinasa de la célula T linfoide, LAT-11 = ligador para la activación de la célula T, RT = temperatura ambiente; RT-PCR = reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa, MS = ion molecular (por ejemplo $M+H^{1+}$) determinado por espectroscopia de masas con electrospray; Eu = europio; ZAP-70 = proteína asociada de cadena zeta de 70 kD; Syk = proteína tirosina quinasa p72syk; SA = estreptavidina.

Ejemplo 1: 2-[2-(1H-Indazol-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida



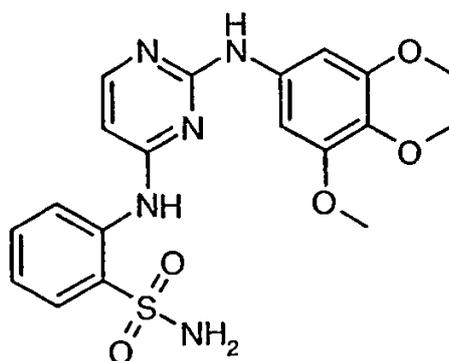
(a) 2-(2-Cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida: A una suspensión de 8.52 g (49.47 mmol) 2-aminobencenosulfonamida en 200 ml de isopropanol, se le adicionan 22.1 g (148.42 mmol, 3 equivalentes) de 2,4-dicloropirimidina y 20 ml de ácido clorhídrico 10 M (200 mmol, 4 equivalentes). La suspensión se agita a 60°C, durante 2 h 15 min. La mezcla de reacción se diluye con 2 l de acetato de etilo y se le adicionan 500 ml de agua. El pH se ajusta a 8-9 mediante la adición de bicarbonato de sodio. Las capas se separan y la capa acuosa se vuelve a extraer con 500 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se secan con sulfato de sodio, se filtran y evaporan a un volumen de 300 ml. Se forma un precipitado cristalino y se retira por filtración (producto secundario). El filtrado se evapora a 100 ml, con lo cual el producto se cristaliza para proporcionar 2-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida (97% de pureza por HPLC). Además, el licor madre de esta cristalización se purifica por cromatografía de columna y cristalización para proporcionar más 2-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida.

(b) 2-[2-(1H-Indazol-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida: A una suspensión de 7.25 g (25.46 mmol) de 2-(2-Cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida y 4.07 g (30.55 mmol, 1.2 equivalentes) de 6-aminoindazol en 400 ml de isopropanol, se le adicionan 13 ml de HCl* conc. (130 mmol, 5 equivalentes). La suspensión se somete a reflujo durante 4 h 30 min. La mezcla de reacción se diluye con 1.5 l de acetato de etilo y se adiciona 1 l de agua. El pH se ajusta a 8-9 mediante la adición de bicarbonato de sodio. Las capas se separan y la capa acuosa se vuelve a extraer con 500 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se secan con sulfato de sodio, se filtran y evaporan a un volumen de 300 ml. Se forma un precipitado cristalino (1.01 g) y se retira por filtración (producto secundario). El filtrado se purifica por cromatografía sobre 200 g de silica gel eluyendo con acetato de etilo/metanol 95/5 v/v. Con la evaporación se forman cristales, los cuales se filtran para proporcionar el compuesto base.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.42 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.40 (d, 1H).

MS *m/z* (%): 382 (M+H, 100);

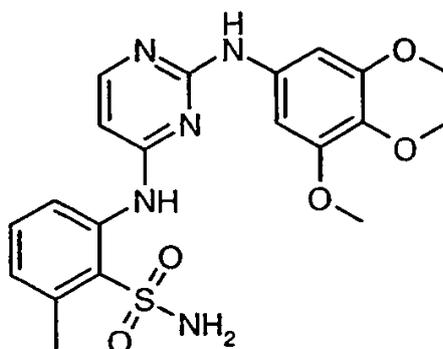
Ejemplo 2: 2-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida



El compuesto base se prepara a partir de 2-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida como se describe en el Ejemplo 1, utilizando 3,4,5-Trimetoxi-fenilamine en lugar de 6-aminoindazol en la etapa (b).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.40 (d, 1H), 3.69 (s, 6H), 3.62 (s, 3H). MS m/z (%): 432 (M+H, 100);

Ejemplo 3: 2-metil-6-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida



El compuesto base se prepara como se describe en el Ejemplo 1, con la diferencia que en la etapa (a) se utiliza 2-amino-6-metilbencenosulfonamida, en lugar de 2-aminobencenosulfonamida.

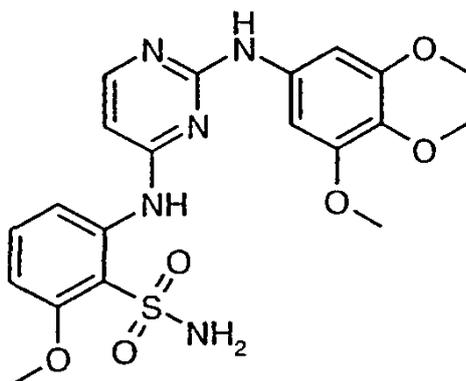
10 *2-Amino-6-metil-bencenosulfonamida se puede preparar según se describe por Girard, Y et al.; J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1979, 4, 1043-1047: Bajo una atmósfera de nitrógeno, se adiciona m-toluidina (32.1 g, 32.5 ml, 0.30 mmol) gota a gota a una solución de clorosulfonil isocianato (51.3 ml, 83.6 g, 0.59 mmol) en nitroetano (400 ml) a -55 - 49°C. El baño frío se retira y la mezcla se deja calentar a -8°C, con lo cual se adiciona cloruro de aluminio (51 g, 0.38 mmol). El calentamiento de la mezcla a 100°C, durante 20 min forma una solución de color marrón claro, que se enfría a RT y se vierte sobre hielo. Después de la filtración, el lavado con agua helada y éter dietílico el precipitado se recolecta y se disuelve en dioxano (300 ml). Se adicionan agua (1000 ml) y HCl conc. (1500 ml) para formar una suspensión, la cual se calienta a 120°C, durante 18h. Después de enfriar a RT, la solución de color marrón claro se lava con éter dietílico/hexano (1400 ml, 1/1 v/v) y se ajusta a pH = 8 mediante la adición de carbonato de sodio. La extracción utilizando acetato de etilo (2 x 1000 ml), el lavado de la fase orgánica con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), secado (sulfato de magnesio) y la concentración produce un sólido de color marrón, que se purifica por cromatografía sobre sílica utilizando cloruro de metileno/etanol (100/1 v/v), para producir el producto deseado como un sólido de color blanco.*

Punto de fusión: 72-75°C (Propan-2-ol);

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.64 (s, 3H, Me), 3.63 (s, 3H, OMe), 3.68 (s, 6H, OMe), 6.31 (d, J = 5Hz, 1H, pirimidina CH), 7.07 (d, J = 8Hz, 1H, arom. CH), 7.15 (s, 2H, arom. CH), 7.40 (t, J = 8Hz, 1H, arom. CH), 7.65 (s, 2H, SO₂NH₂), 8.04 (d, J = 8Hz, 1H, arom. CH), 8.12 (d, J = 5Hz, 1H, pirimidina CH), 9.14 (s, 1H, NH), 9.40 (s, 1H, NH). MS (ES+) m/z. 446 (MH+), 468 (MNa+)

MS (ES-): 444 (M-H)-

Ejemplo 4: 2-Metoxi-6-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida



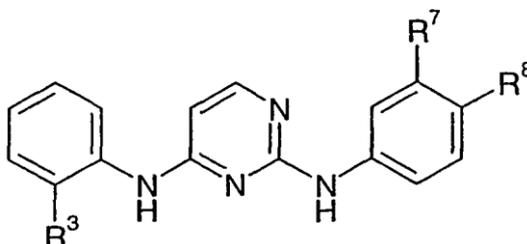
El compuesto base se prepara como se describe en el Ejemplo 1, con la diferencia que en la etapa (a) se utiliza 2-amino-6-metoxi-bencenosulfonamida, en lugar de 2-Amino-6-metil-bencenosulfonamida.

- 5 2-Amino-6-metoxi-bencenosulfonamida se puede preparar a partir de 12.3 g de meta-anisidina después de un procedimiento análogo como se describe en el Ejemplo 1a. NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.62 (s, 3H, OMe), 3.69 (s, 6H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 6.31 (d, J = 5Hz, 1H, pirimidina CH), 6.86 (d, J = 8Hz, 1H, arom. CH), 7.12 (s, 2H, arom. CH), 7.43 (t, J = 8Hz, 1H, arom. CH), 8.01 (d, J = 8Hz, 1H, arom. CH), 8.11 (d, J = 5Hz, 1H, pirimidina CH), 9.18 (s, 1H, NH), 9.79 (br, 1H, NH).

MS (ES+): 462.2 (MH+), 484.2 (MNa+)

- 10 MS (ES-): 460.3 (M-H)-

Los compuestos de fórmula X₁



en donde R³, R⁷ y R⁸ son como se definen en la Tabla 1, se puede preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero utilizando los materiales iniciales apropiados.

15

TABLA 1

Ejemplo	R ³	R ⁷	R ⁸	Datos MS		
				*ES+	*ES-	*EI
5	-OH	-O-(1-metil)-azaciclohept-4-il	-H	406	404	
6	-SO ₂ NH ₂	-O-(1-metil)-azaciclohept- 4-il	-H	469.3		
7	-SO ₂ NH ₂	-O-2-(1-metil-azaciclopent-2-il)-etil	-H	469.3		
8	-OH	-O-2-(1-piperidil)-etil	-OCH ₃	436.3	434.4	
9	-OH	-O-2-(1-metil-azaciclopent-2-il)-etil	-H	406	404	
10	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1- imidazolil	-OCH ₃	496	494	
11	-SO ₂ NH ₂	-O-2-(1-piperidil)-etil	-OCH ₃	499.2	497.3	

ES 2 387 270 T3

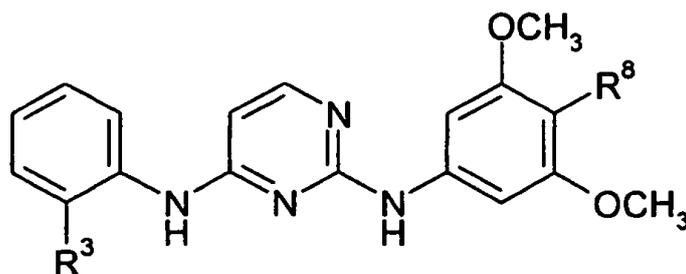
12	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-metilimidazol-1-il	-H	466	464	
13	-OH	-O-2-[1-(1,2,4-triazolil)]-etil	-H	390	388	
14	-OH	-O-2-hidroxietyl	-OCH ₃	369.4	367.3	
15	-SO ₂ NH ₂	-O-2-hidroxietyl	-OCH ₃			431
16	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-OCH ₃			
17	-SO ₂ NH ₂	-O-2-[1-(1,2,4-triazolil)]-etil-H				452
18	-SO ₂ NH ₂	-NH-N=N-			381	
19	-SO ₂ NHCH ₃	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-OCH ₃	496	494	
20	-SO ₂ NH ₂	-O-2-(1-piperidil)-etyl	-H	469	467	
21	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	452	450	
22	-OH	-O-2-(1-piperidil)-etyl	-H	406		
23	-COOH	-4-morfolino	-H			
24	-OH	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	O-OCH ₃	433	431	
25	-SO ₂ NHCH ₃	-CH=N-NH-		396	394	
26	-SO ₂ NH ₂	-O-2-(4-morfolino)etyl	-H	471	469	
27	-SO ₂ NH ₂	-OCH ₃	-OCH ₃	402	400	
28	-OH	-O-2-(4-morfolino)etyl	-H	408	406	
29	-SO ₂ NH ₂	-CH=N-NH-				381
30	-SO ₂ NHCH ₃	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H			

(continuación)

Ejemplo	R ³	R ¹	R ⁵	Datos MS		
				*ES+	*ES-	*EI
31	-COOH	amino	-H	322		
32	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	466.2	464.3	
33	-COOH	-N(CH ₃) ₂	-H			
34	-5-(1,2,3,4-tetrazolil)	-NH-C(O)CH ₃	-H	388	386	
35	-SO ₂ NHCH ₃	-NH-N=CH-				
36	-COOH	-OH	-H			
37	-COOH	-H	-4-piperidil			
38	-COOH	-CH ₂ -OH	-H			
39	-OH	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-OCH ₃			
40	-SO ₂ NH-CH ₂ CH ₂ -OH	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	496	494	
41	-C(O)NH ₂	amino	-H	321		
42	-SO ₂ NH ₂ -	-CH=CH-NH		381		
43	-5-(1,2,3,4-tetrazolil)	-NHCH ₂ -3-piridil	-H		435	
44	-SO ₂ NH ₂	-NH-CH=CH-			379	
45	-COOH	-H	-4-morfolino			
46	-COOH	-H	-1-(4-amino)-piperidil			
47	-SO ₂ NH ₂	-OCH ₃	-H	372	370	
48	-SO ₂ N(CH ₃) ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	480	478	

5 Los compuestos de los Ejemplos 5, 8, 9, 13, 14, 22, 23, 24, 28, 31, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 41, 43, 45 y 46 son Ejemplos Referencia.

Los compuestos de fórmula X₂



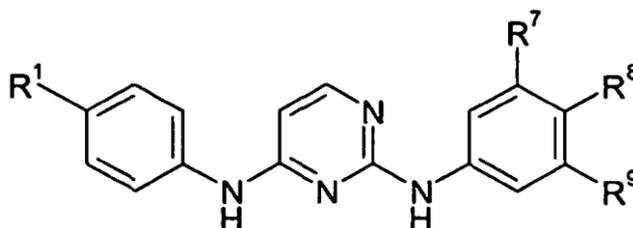
10 en donde R³ y R⁸ son como se definen en la Tabla 2, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero utilizando los materiales iniciales apropiados.

TABLA 2

Ejemplo	R ³	R ⁸	Datos MS	
			*ES+	*ES-
49	-COOH	-OCH ₃	397	395
50	-SO ₂ NH ₂	-OH		
51	-SO ₂ NHCH ₃	-OCH ₃		
52	-5-(1,2,3,4-tetrazolil)	-OCH ₃	421	
53	-SO ₂ NH-ciclopropil	-OCH ₃	472.2	470.3
54	-C(O)NHOH	-OCH ₃	412	410
55	-SO ₂ NH- CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	476	474
56	-SO ₂ N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	460.3	458.3
57	-OH	-OCH ₃	369	367
58	-SO ₂ NH-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	474	472
59	-CH ₂ OH	-OCH ₃		
60	-SO ₂ NH ₂	-H	402	

Los compuestos de los Ejemplos 49, 52, 54, 57 y 59 son Ejemplos Referencia.

Los compuestos de fórmula X₃



5

en donde R¹, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en la Tabla 3, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales iniciales apropiados.

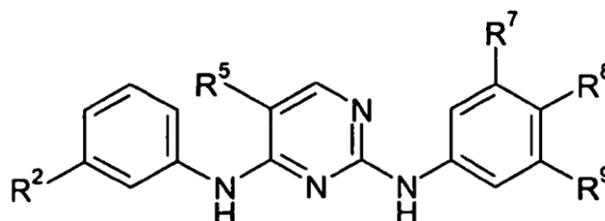
TABLA 3

Ejemplo	R ¹	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Datos MS	
					*ES+	*ES-
61	-SO ₂ NH-CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-N(CH ₃)-C(O)CH ₃	-H		
62	-SO ₂ NH ₂	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃		
63	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-OCH ₃	-H		
64	-SO ₂ NH-CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	520	518
65	-N(CH ₃) C(O)CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	424	422
66	-CH ₂ CH ₂ -OH	-SO ₂ NH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H	-H		

67	-SO ₂ NH ₂	-OCH ₃	-H	-OCH ₃		
68	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	-H		
69	-CH ₂ CH ₂ -OH	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	-H		
70	-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	-H	-OCH ₃		
71	-SO ₂ NH ₂	-OH	-H	-H		
72	-O-CH ₂ CH ₂ -OH	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	-H		
73	-SO ₂ NH-2-tiazolil	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	515	513

Los compuestos de los Ejemplos 61 a 73 son Ejemplos Referencia.

Los compuestos de fórmula X₄



- 5 en donde R², R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en la Tabla 4, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales iniciales apropiados.

TABLA 4

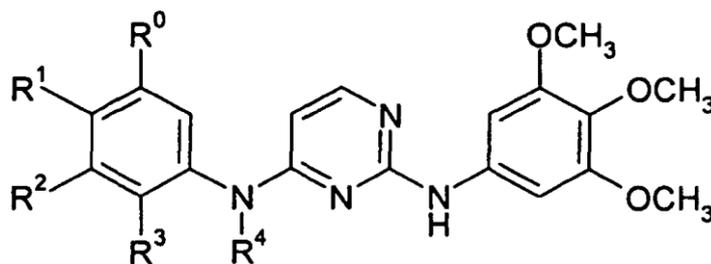
Ejemplo	R ²	R ⁵	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Datos MS	
						*ES+	*ES-
74	-SO ₂ NH-2-propenil	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	472	470
75	-SO ₂ NH ₂	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃		
76	-OH	-H	-O-(1-metil)-azaciclohept-4-il	-H	-H	406.3	404.3
77	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	-H	369	367
78	-SO ₂ NH ₂	-Br	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	510.1/ 512.1	508.1/ 510.2
79	-SO ₂ NH ₂	-H	-CH=N-NH-		-H	382	
80	-SO ₂ NH ₂	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	446	444
81	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-OCH ₃	-H	482	480
82	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-piperidil	-OCH ₃	-H	436.3	434.3
83	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-OCH ₃	-H	419	417
84	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	-H	452	450
85	-CH ₃	-C≡N	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	392	
86	-SO ₂ NH ₂	-H	-NH-N=CH-		-H	382	
87	-OH	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	369	367
88	-SO ₂ NHCH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	460	458
89	-OH	-H	-OH	-COOH	-OCH ₃		
90	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-piperidil	-H	-H	406	404
91	-SO ₂ NH-2-propenil	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	-H	492.3	490.3
92	-SO ₂ NH ₂	-Br	-O-CH ₂ CH ₂ -1-(1-metil)-imidazolil	-H	-H	544.1/ 546	542/ 544.2
93	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	-H		

(continuación)

Ejemplo	R ²	R ⁵	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Datos MS	
						*ES+	*ES-
94	-OH	-H	-O-(1- metil)-azaciclopent-2-il	-H	-H		
95	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1- imidazolil	-H	-H	389	387
96	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1- imidazolil	-OCH ₃	-H	433.4	431.4
97	-SO ₂ NH ₂	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃		
98	-OH	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	339	337
99	-SO ₂ NHCH ₂ - CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	488	486
100	-SO ₂ NH-CH ₃	-CH ₃	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-OCH ₃	-H	510	508
101	-SO ₂ NHCH ₂ - CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1- imidazolil	-H	-H	08	506
102	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -4- morfolino	-H	-H	408	
103	-OH	-H	-NH-N=CH-		-H	319	317
104	-OH	-H	-CHN-NH-		-H	319	317
105	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	-H		
106	-SO ₂ NH-CH ₃	-CH ₂ - CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	474.3	472.3
107	-SO ₂ NH ₂	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃		

Los compuestos de los Ejemplos 74 a 107 son Ejemplos Referencia.

Los compuestos de fórmula X₅



5

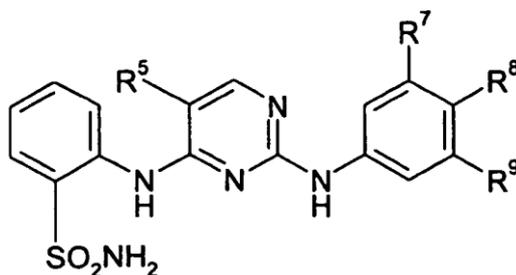
en donde R⁰, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en Tabla 5, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales iniciales apropiados.

TABLA 5

Ejemplo	R ⁰	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Datos MS	
						*ES+	*ES-
108	-H	-OCH ₃	-OH	-H	-H		
109	-H	nitro	-H	-OH	-H	414	412
110	-H	-N=CH-CH=CH		-H	-H		
111	-H	-CH=N-NH-		-H	-H	393	391
112	-H	-NH-N=CH-		-H	-H	393	
113	-H	-H	-OH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		409	407
114	-CH ₃	-H	-CH ₃	-OH	-H	397	
115	-H	fenil	-H	-SO ₂ NH ₂	-H	508	506
116	-CH ₃	-H	-H	-SO ₂ NH ₂	-H	446	444

Los compuestos de los Ejemplos 108 a 114 son Ejemplos Referencia.

Los compuestos de fórmula X₆



5

en donde R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en Tabla 6, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales iniciales apropiados.

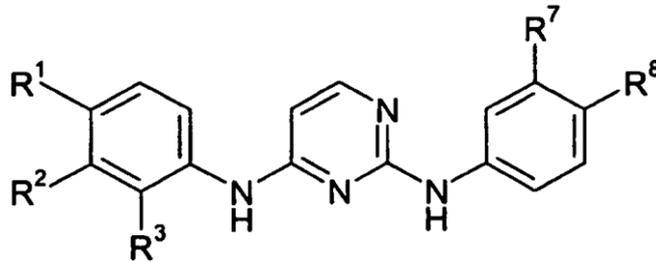
TABLA 6

Ejemplo	R ⁵	R ⁷	R ⁸	R ⁹	*ES+	*ES-
117	-CH ₃	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	-H	466	
118	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	460	458
119	-Br	-NH-N=CH-		-H	461	
120	-CH ₃	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-OCH ₃	-H	496	
121	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	446	

(continuación)

Ejemplo	R ⁵	R ⁷	R ⁸	R ⁹	*ES+	*ES-
122	-CH ₃	-N=N-NH-		-H	397.2	395.2
123	-CH ₃	-O-CH ₂ CH ₂ -1-metil-imidazol-1-il	-H	-H	480	
124	-Br	-CH=N-NH-		-H	461.3	458.1 /460
125	-CH ₃	-NH-N=CH-		-H	396	
126	-Br	-OCH ₂ CH ₂ -(4-metil-piperazin-1-il)	-H	-H	562/ 564	560/ 562

Los compuestos de fórmula X₇



5

en donde R¹, R², R³, R⁷ y R⁸ son como se definen en Tabla 7, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales iniciales apropiados.

TABLA 7

Ej.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	R ⁸	*ES+	*ES-
127	-OCH ₃	-OH	-H	-OH	-OCH ₃		
128	-H	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	466	464
129	-OCH ₃	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-OCH ₃		
130	-OCH ₃ -	OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	399	397
131	-OCH ₃	-OH	-H	-O-(1-metil-azaciclohept-4-il)	-H	436	
132	-CH ₃	-H	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	466	464
133	-OCH ₃	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -(1- metil)-azaciclopent-2-il	-H	436	434
134	-OCH ₃	-OH	-H	-CF ₃	-H		
135	-N=CH-CH=CH-		-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-OCH ₃		
136	-OCH ₃	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-OCH ₃	463	461
137	-OCH ₃	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-piperidil	-OCH ₃	466.4	464.4
138	-CH=N-NH-		-H	-NH-N=CH-			

10

(continuación)

Ej.	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	R ⁸	*ES+	*ES-
139	-CH=N-NH-		-H	-CH-N=NH-			

ES 2 387 270 T3

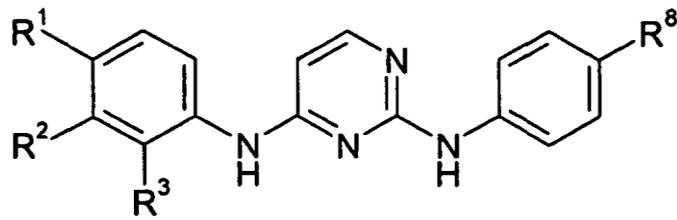
140	-OCH ₃	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-piperidil	-H	436	434
141	-H	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-pirrolidinil	-H	485.3	483.3
142	-H	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-pirrolidinil	-CH ₃	499.2	497.3
143	-H	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -morfolino	-OCH ₃	545.2	545.3
144	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -(4-metil-piperazin- 1-il)	-OCH ₃	572.2	570.3
145	-H	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-piperidinil	-H	499.2	497.3
146	-CH ₄	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-pirrolidinil	-OCH ₃	543.2	
147	-CH ₃	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-pirrolidinil	-H	513.2	511.2
148	-H -	OCH(CH ₃) ₂	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-piperidinil	-H	527.2	525.3
149	-H	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	429.3	427.3
150	-CH ₃	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-pirrolidinil	-OCH ₃	527.2	525.3
151	-OCH ₃	-H	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-pirrolidinil	-OCH ₃	529.2	527.3
152	-H -	F	-SO ₂ NH ₂	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃ -OCH ₃	433.1	
153	-H	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -(1-metil-pirrolidin-2-il)	-H		
154	-H	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -OH	-H	432.2	430.2
155	-H	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -(1-metil-pirrolidin-2-il)	-OCH ₃	513.2	511.3
156	-OCH ₃	-H	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-piperidinil	-H	499.2	497.3
157	-OCH ₃	-H	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-pirrolidinil	-OCH ₃	515.2	513.2
158	-H	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	446.2	444.2
159	-OC ₂ H ₅	-H	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-pirrolidinil	-CH ₃	513.3	511.3
160	-OCH ₃	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -(4-metil-piperazin- 1-il)	-OCH ₃	574.2	572.2
161	-H	-Cl	-SO ₂ NH ₂	-(4-metil-piperazin-1-il)	-H	474.5	472.5
162	-H	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -(4-ciclopentilpiperazin-1-il)	-H	552.3	550.3
163	-CH=CH-CH=CH-		-SO ₂ NH ₂	-(4-metil-piperazin-1-il)	-H	490.5	488.4
164	-H	-H	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -piperazin-1-il	-H	470.2	468.3
165	-H	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-OCH ₃	402.2	400.2
166	-H	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -(4-benzil-piperazin-1-il)	-H	590.3	588.3

(continuación)

Ej.	R1	R2	R3	R7	R8	*ES+	*ES-
167	-CH ₃	-H	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-pirrolidinil	-H	469.2	467.3
168	-Br	-H	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-piperidinil	-H	549.1	547.2

Los compuestos de los Ejemplos 127, 129-131 y 133-140 son Ejemplos Referencia.

Los compuestos de fórmula X₈



en donde R¹, R², R³ y R⁸ son como se definen en la Tabla 8, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales iniciales apropiados.

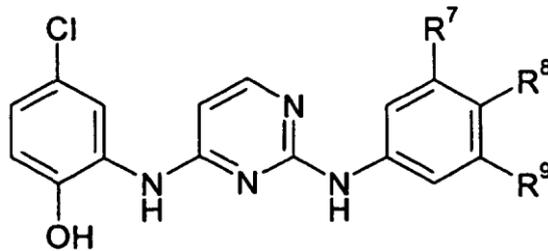
TABLA 8

Ej.	R ¹	R ²	R ³	R ⁸	*ES+	*ES-
169	4-morfolino	-H	-H	-H		
170	-CH=N-NH-		-H	-H	363	361
171	-OCH ₃	-OH	-H	-H		
172	-CH ₃	-H	-SO ₂ NH ₂	-OCH ₃	446	

5

Los compuestos de los Ejemplos 169-171 son Ejemplos Referencia.

Los compuestos de fórmula X₉



10

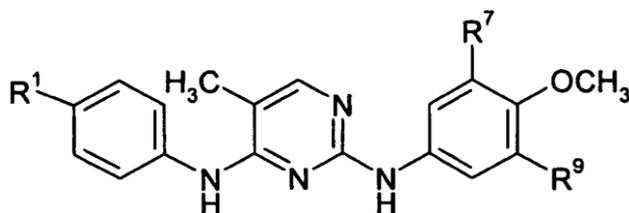
en donde R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en la Tabla 9, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales iniciales apropiados.

TABLA 9

Ejemplo	R ⁷	R ⁸	R ⁹	*ES+	*ES-
173	-O-CH ₂ CH ₂ -1-piperidil	-OCH ₃	-H	470.3	468.3
174	-O-(1-metil-azaciclohept-4-il)	-H	-H	440	
175	-O-(1-metil-azaciclopent-2-il)	-H	-H	440	438
176	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-OCH ₃	-H	467	465
177	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃		
178	-O-CH ₂ CH ₂ -1-(1,2,4-triazolil)	-H	-H	424	422
179	-O-CH ₂ CH ₂ -1-piperidil	-H	-H		
180	-O-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	-H		
181	-O-CH ₂ CH ₂ -4-morfolino	-H	-H	442	440
182	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	-H		

Los compuestos de los Ejemplos 173 a 182 son Ejemplos Referencia.

Los compuestos de fórmula X₁₀



5

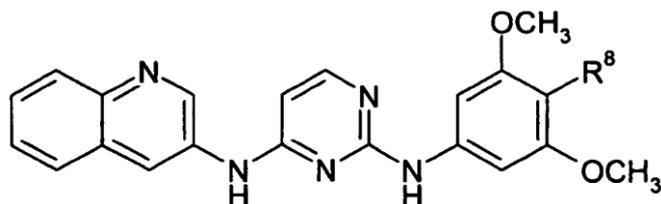
en donde R¹, R⁷ y R⁹ son como se definen en la Tabla 10, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales iniciales apropiados.

TABLA 10

Ej.	R ¹	R ⁷	R ⁹	*ES+	*ES-
183	-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	-OCH ₃	411	409
184	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	496.3	494.3

10 Los compuestos de los Ejemplos 183 y 184 son Ejemplos Referencia.

Los compuestos de fórmula X₁₁

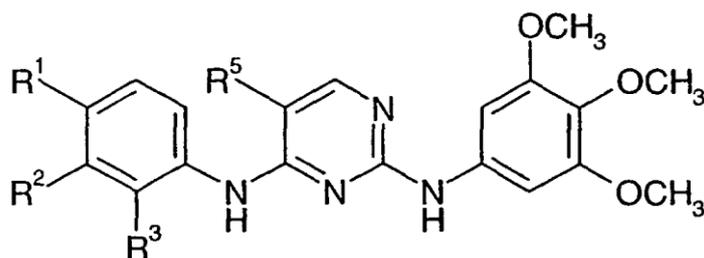


en donde R⁸ es -OCH₃ (Ejemplo 185) o -OH (Ejemplo 186), se puede preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales iniciales apropiados. Tales compuestos son Ejemplos Referencia.

15

195	-H	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-H	-H
196	-H	-H	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-H
197	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H	-H
198	-H	-H	-H	-CH=N-NH-	
199	-H	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-OCH ₃
200	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃
201	-H	-H	-H	-H	-H
202	-CH ₃	-Cl	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃
203	-H	-H	-H	-H	-CF ₃
204	-Cl	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃
205	-H	-H	-H	-NH-CH=N-	
206	-H	-H	-H	-N(-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -4-morfolino)-CH=CH-	
207	-H	-H	-CH ₂ CH ₂ - CH-		-H

Los compuestos de fórmula X₁₃

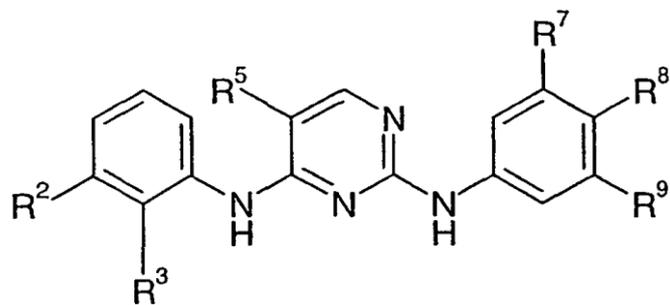


5 en donde R¹, R², R³ y R⁵ son como se definen en la Tabla 13, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales iniciales apropiados.

TABLA 13

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	*ES+	*ES-
208	-H	-H	-SO ₂ NHCH ₃	-CF ₃	514.0	
209	-H	-H	-SO ₂ NHC ₃ H ₇	-Br		
210	-H	-H	-SO ₂ NH-CH ₂ CH-ciclopropil	-Br		
211	-H	-H	-SO ₂ NHCH ₃	-CH ₃		
212	-H	-H	-SO ₂ N(CH ₃) ₂	-Br		
213	-H	-H	-SO ₂ NHCH ₃	-Cl		
214	-H	-H	-SO ₂ NHCH ₃	-I		
215	-H	-H	-SO ₂ NHCH ₃	-Br		
216	-CH ₃	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	476	474
217	-H	piperidino	-SO ₂ NH ₂	-H	515.5	513.4
218	-H	morfolino	-SO ₂ NH ₂	-H	517.4	515.4
219	-H -	C ₂ H ₅	-SO ₂ NH ₂	-H		
220	-H	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-Cl		
221	-H	-CH ₃	-SO ₂ NHCH ₃	-H	460.4	
222	-H	fenil	-SO ₂ NH ₂	-H	508.2	506.3

Los compuestos de fórmula X₁₄



- 5 en donde R², R³, R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en la Tabla 14, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales iniciales apropiados.

TABLA 14

Ej.	R ²	R ³	R ⁵	R ⁷	R ⁸	R ⁹	*ES+	*ES-
223	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-H	-CH=N-N(CH ₃)-			424
224	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-H	476.2	474.3
225	-OCH(CH ₃) ₂	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -piperidino	-OCH ₃	-H	551.2	555.3
226	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -(4-metilpiperazin- 1-il)	-H	-H	514.3	512.3
227	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-morfolino	-OCH ₃	-H	487.1	485.2
228	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -piperidino	-OCH ₃	-H	527.3	
229	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-pirrolidinil	-OCH ₃	-H	513.2	511.3
230	-O-CH ₂ CH ₂ -OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-H	-CH=N-N(CH ₃)-		539	537
231	-(4-metil-piperazin- 1-il)	-SO ₂ NH ₂	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	530.4	528.4
232	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	-H	462.2	460.3
233	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-Br	-O-CH ₂ CH ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-H		
234	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -(4-metilpiperazin- 1-il)	-OCH ₃	-H	528.2	526.3
235	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂	-H	-H	443.2	441.3
236	-H	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-pirrolidinil	-OCH ₃	-H	485.2	483.3
237	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-H	-N(CH ₃)-N=CH-		410	
238	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-CH ₃	-OCH ₃	OCH ₃		
239	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-Br	-O-CH ₂ CH ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-H	538/ 540	
240	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-OCH ₃	-H	-H	402.2	400.2
241		-H - SO ₂ NH ₂	-H	-H	-CO- NHCH ₂ CH ₂ -OCH ₃	-H		

ES+ significa MS electrospray modo positivo; ES- significa MS electrospray modo negativo; y EL significa MS de impacto de electrón.

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

En particular los compuestos de la invención muestran actividad inhibidora de ZAP-70 (proteína asociada de cadena zeta de 70 kD), Quinasa de Adhesión Focal (FAK) y/o proteínas tirosina quinasas Syk. Más particularmente los compuestos de la invención son activos en las proteínas tirosina quinasas humanas ZAP-70, FAK y/o Syk. interacción de las proteínas tirosina quinasas ZAP-70, FAK y/o Syk de los compuestos de la invención se puede demostrar mediante su capacidad para prevenir la fosforilación de por ejemplo LAT-11 (SEQ ID NO: 1) mediante la proteína tirosina quinasa humana ZAP-70, para prevenir la fosforilación de por ejemplo Biot-Y397 (SEQ ID NO:2) por la proteína tirosina quinasa humana FAK, y/o para prevenir la fosforilación de por ejemplo ácido glutámico-tirosina (Glu, Tyr) polimérico mediante proteína tirosina quinasa humana Syk en, por ejemplo solución acuosa, por ejemplo como se demuestra de acuerdo con los siguientes métodos de prueba.

15

1. Ensayos de quinasa libre de célula: ensayos quinasa ZAP-70 y Syk

ZAP-70, Lck y Syk están disponibles comercialmente de Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY.

Preparación de LAT-11 (SEQ ID NO:1): El péptido LAT-11 utilizado como un sustrato en el ensayo quinasa de ZAP-70 se puede preparar como se revela en el Ejemplo 1A de WO 02/12275, los contenidos de los cuales, particularmente con referencia al Ejemplo 1A, se incorpora en este documento por referencia.

Ensayo quinasa de ZAP-70: Las actividades de los agentes de la invención se determinan en un ensayo quinasa de ZAP-70 homogénea, basado en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo. En resumen, ZAP-70 80 nM se incuba con Lck 80 nM y ATP 4 μ M en solución reguladora de quinasa de ZAP-70 (Tris 20 mM, pH 7.5, Na_3VO_4 10 μ M, DTT 1 mM, MnCl_2 1 mM, albúmina de suero de bovino al 0.01 %, Tween 20 al 0.05 %), durante 1 hora a temperatura ambiente en un tubo de polipropileno siliconado. A continuación, se adiciona el inhibidor selectivo de Lck PP2 (4-amino-5-(4-cloro-fenil)-7-(t-butil)pirazolo[3,4-d]pirimidina; Alexis Biochemicals) (concentración final 1.2 μ M) y se incuban por otros 10 min. Diez μ l de esta solución se mezclan con los 10 μ l del péptido biotinilado LAT-11 (1 μ M) como sustrato y diluciones en serie de 20 μ l de inhibidores y se incuban durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción de la quinasa se termina con 10 μ l de una solución de EDTA 10 mM en solución reguladora de detección (Tris 20 mM, pH 7.5, albúmina de suero de bovino al 0.01 %, Tween 20 al 0.05 %). La fase de detección se realiza mediante la adición de 50 μ l de anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio (Eu) (por ejemplo Eu-PT66; concentración final 0.125 nM; Advant/Wallac) y 50 μ l de estreptavidina-aloficocianina (SA-APC; concentración final 40 nM) en solución reguladora de detección. Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, se mide la fluorescencia, por ejemplo, en el Contador Victor2 Multilabel (Wallac) a 665 nm. Los valores de fondo (control bajo) se obtienen en la ausencia de las 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 100% (control alto). La inhibición obtenida en la presencia de los compuestos de prueba se calculó como porcentaje de inhibición del control alto. La concentración de los compuestos de prueba resultante en el 50% de inhibición (IC_{50}) se determinó a partir de las curvas dosis-respuesta. En este ensayo, los compuestos de la invención tienen valores de IC_{50} en el rango de 10 nM a 2 μ M, preferiblemente de 10 nM a 100 nM. El compuesto del Ejemplo 4 muestra un valor de IC_{50} de 12 nM.

Ensayo quinasa Syk: Las actividades de los agentes de la invención se determinan en un ensayo quinasa Syk heterogéneo basado en la tecnología fluoroinmunoensayo de lantánido potenciado por la disociación (DELFLIA). Este método utiliza anticuerpos anti-fosfotirosina marcados con quelato de europio para detectar la transferencia de fosfato por Syk a un sustrato polimérico ácido glutámico-tirosina (Glu, Tyr) cubierto sobre placas de microtitulación 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. *AnalBiochem.* 1996;238(2):159-64). Luego la cantidad de fosforilación se cuantifica con fluorescencia potenciada por la disociación, resuelta en el tiempo. En resumen, cien μ l de poly (Glu, Tyr) (4:1; 2 μ g/ml en solución salina estandarizada de fosfato, PBS) se cubren en placas de ELISA durante la noche a temperatura ambiente. La solución poly (Glu, Tyr) se retira y se adicionan 250 μ l de albúmina de suero de bovino al 1% en PBS durante una hora a temperatura ambiente. A continuación, las placas se lavan tres veces con 350 μ l de la solución reguladora de lavado (Tris-HCl 25 mM, pH 7.4 que contiene Tween-20 al 0.03%). La reacción de la quinasa se realiza, durante una hora a temperatura ambiente mezclando las diluciones en serie de inhibidores en 30 μ l con 30 μ l de quinasa Syk (20 ng/ml) y ATP (1 μ M) en solución reguladora de quinasa (Tris 20 mM, pH 7.5, Na_3VO_4 10 μ M, DTT 1 mM, MnCl_2 10 mM, MgCl_2 2 mM, albúmina de suero de bovino al 0.01 %, Tween 20 al 0.05 %). Después de lavar cuatro veces las placas, como se describe anteriormente, se adicionan 60 μ l de anticuerpo antifosfotirosina europio N1-marcado DELFLIA PY20 (Advant/Wallac) (100 ng/ml en Tris-HCl 50 mM, pH 7.4, NaCl 150 mM, Titriplex V 20 μ M, albúmina de suero de bovino al 0.2%, Tween-20 al 0.05%) y se incuban, durante una hora a temperatura ambiente. Las placas se lavan ocho veces y se adicionan 60 μ l de solución potenciada (Wallac). La fluorescencia se determina a 615 nm (Victor2; Wallac). Los valores de control alto (100% de señal) se obtienen en ausencia de muestras de prueba y valores de control bajo (base) en ausencia de muestras de prueba y ATP. Los controles bajos fueron sustraídos de todos los valores. La inhibición obtenida en la presencia de los compuestos de prueba se calculó como porcentaje de inhibición del control alto. Se determinó la concentración de los compuestos de prueba resultante en 50% de inhibición (IC_{50}) a partir de las curvas dosis-respuesta. En este ensayo, los compuestos de la invención tienen valores de IC_{50} en el rango de 100 nM a 10 μ M, preferiblemente de 100 a 1 μ M. El compuesto del Ejemplo 128 tiene un valor de IC_{50} de 150 nM.

2. Reacción Alogénica de Linfocitos Mezclados (MLR)

Los compuestos de la invención muestran actividad inhibidora de la célula T. Más en particular los compuestos de la invención previenen la activación y/o proliferación de la célula T, por ejemplo en solución acuosa, por ejemplo como se demuestra de acuerdo con el siguiente método de prueba. La 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). En resumen, las células de bazo de ratones CBA y BALB/c (1.6x10⁵ células de cada cepa por pozo en placas de microtitulación de cultivo de tejido de fondo plano, 3.2 x10⁵ en total), se incuban en medio RPMI que contiene 10% de FCS, 100 U/ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomycin (Gibco BRL, Basel, Switzerland), 2-mercaptoetanol 50 μ M (Fluka, Buchs, Switzerland) y compuestos diluidos en serie. Se realizan siete

etapas de dilución de tres veces por duplicado, por compuesto de prueba. Después de cuatro días de incubación se adicionan 1 μCi ^3H -timidina. Las células se recogieron después de un período de incubación adicional de cinco horas, y se determina la ^3H -timidina incorporada de acuerdo con procedimientos estándar. Los valores de referencia (control bajo) de la MLR son la proliferación de células BALB/c solas. Los controles bajos se sustraen de todos los valores. Los controles altos sin ninguna muestra, se toman como 100% de proliferación. Se calcula, el porcentaje de inhibición por las muestras, y se determinan las concentraciones necesarias para un 50% de inhibición (valores de IC_{50}). En este ensayo, los compuestos de la invención tienen valores de IC_{50} en el rango de 10 nM a 10 μM , preferiblemente de 10 nM a 100 nM. El compuesto del Ejemplo 120 muestra un valor de IC_{50} de 13 nM.

3. Ensayo FAK

10 Todas las etapas se realizan en una placa de microtitulación negra de 96-pozos. Dominio quinasa FAK humano marcado con hexahistidina purificado recombinante se diluye con solución reguladora de dilución (HEPES 50 mM, pH 7.5, 0.01 % de BSA, Tween-20 al 0.05% en agua) para una concentración de 94 ng/mL (2.5 nM). La mezcla de reacción se prepara mezclando 10 μL 5x solución reguladora de quinasa (HEPES 250 mM, pH 7.5, Na_3VO_4 50 μM , DTT 5 mM, MgCl_2 10 mM, MnCl_2 50 mM, BSA al 0.05%, Tween-20 al 0.25% en agua), 20 μL de agua, 5 μL de sustrato de péptido biotinilado 4 μM (Biot-Y397) en solución acuosa, 5 μL del compuesto de prueba en DMSO, y 5 μL de solución de enzima recombinante y se incuban durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción de la enzima se inicia mediante la adición de 5 μL de ATP 5 μM en agua y la mezcla se incuba durante 3 horas a 37°C. La reacción se termina mediante la adición de 200 μL de mezcla de detección (Eu-PT66 1 nM, 2.5 $\mu\text{g/mL}$ SA-(SL)APC, EDTA 6.25 mM en solución reguladora de dilución), y la señal FRET de europio para alofocianina se mide mediante ARVosx+L (Perkin Elmer) después de 30 min de incubación a temperatura ambiente. La relación de intensidad de fluorescencia de 665 nm a 615 nm se utiliza como una señal FRET para el análisis de datos con el fin de cancelar el efecto de apagado de color, mediante un compuesto de prueba. Los resultados se determinan como porcentaje de inhibición de la actividad de la enzima. DMSO y EDTA 0.5 M se utilizan como control de 0% y 100% de inhibición, respectivamente. Los valores de IC_{50} se determinan mediante un análisis de ajuste de curva no-lineal utilizando el programa OriginPro 6.1 (OriginLab). En este ensayo los compuestos de fórmula I inhiben la actividad FAK a un $\text{IC}_{50} < 1\mu\text{M}$. Los Ejemplos 188, 208 y 213 muestran los valores de IC_{50} de 15 nM, 1 nM y 7 nM respectivamente.

El péptido Biot-Y397 (sal de amonio Biotin-SETDDYAEIID, SEQ ID NO:2) está diseñado para tener la misma secuencia de aminoácido como la región de S392 a D402 de humano (GenBank Número de Acceso L13616) y se prepara por métodos estándar.

Dominio de quinasa FAK humano marcado con hexahistidina purificado recombinante se obtiene de la siguiente manera: ADNc de longitud completa de FAK humano se aísla, mediante amplificación PCR de ADNc de placenta humano Marathon-Ready™ (Clontech, No. 7411-1) con el cebador de PCR 5' (ATGGCAGCTGCTTACCTTGAC, SEQ ID NO:3) y el cebador de PCR 3' (TCAGTGTGGTCTCGTCTGCC, SEQ ID NO:4) y se subclona en un vector pGEM-T (Promega, No. A3600). Después de la digestión con AccIII, el fragmento de ADN purificado se trata con fragmento Klenow. El fragmento de ADNc se digiere con BamHI y se clona en plásmido pFastBacHTb (Invitrogen Japan K.K., Tokyo) previamente cortado con BamHI y Stu I. El plásmido resultante, hFAK KD (M384-G706)/pFastBacHTb, se secuencia para confirmar su estructura. El ADN resultante codifica una proteína de 364 aminoácidos que contiene una hexahistidina tag, una región espaciadora y un sitio de escisión rTEV proteasa en el terminal-N y el dominio de FAK quinasa (Met384-Gly706) de la posición 29 a 351.

El plásmido donante se transpone en el genoma baculovirus, utilizando células *E.coli* MaxEfficacy DH10Bac. El ADN Bacmid se prepara mediante un protocolo de lisis alcalina simple descrito en el Bac-to-Bac® Baculovirus Expression system (Invitrogen). Las células de insecto Sf9 se transfectan basándose en el protocolo proporcionado por el vendedor (CellFECTIN®, Invitrogen). La expresión de FAK en cada lisado se analiza por SDS-PAGE y Western blotting con anticuerpo monoclonal anti-humano FAK (clon #77 de Transduction Laboratories).

El clon del virus que muestra la expresión más alta además se amplifica mediante infección de las células Sf9. La expresión en las células ExpresSF+® (Protein Sciences Corp., Meriden, Connecticut, USA) proporciona niveles altos de proteína con poca degradación. Los lisados celulares se cargan sobre una columna de HiTrap™ Chelating Sepharose HP (Amersham Biosciences) cargada con sulfato de níquel y equilibrada con HEPES 50 mM pH 7.5, NaCl 0.5 M e imidazol 10 mM. La proteína capturada se eluye con cantidades elevadas de imidazol en solución reguladora HEPES/NaCl, y además se purifica por dialisis en HEPES 50 mM pH 7.5, 10% de glicerol y DTT 1 mM.

4. Niveles de fosforilación de FAK

Los niveles de fosforilación de FAK en Tyr397 se cuantifican mediante el ELISA de fase doble. Las células 4T1 de carcinoma mamario en ratón (1×10^5), se siembran sobre placas en placas de cultivo de 96 pozos y se incuban con o sin diferentes concentraciones de un compuesto de fórmula I, durante 1 h en medio eagle modificado por Dulbecco que contiene FBS al 10%. El medio se retira y las células se lisan en 200 μL de Tris-HCl 50 mM, pH 7.4, que contiene 1% de NP-40, 0.25% de desoxicolato de sodio, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, PMSF 1 mM, Na_3VO_4 1 mM, NaF 1 mM, 1 $\mu\text{g/mL}$ de aprotinina, 1 $\mu\text{g/mL}$ de leupeptina y 1 $\mu\text{g/mL}$ de pepstatina. Después de la centrifugación, los sobrenadantes se someten a un ELISA de fase doble para cuantificar la FAK fosforilada y FAK total. Los lisados

celulares se aplican a placas de referencia plano de 96-pozos de ELISA que han sido pre-cubiertos con 100 μL /pozo de 4 p.g/mL de anticuerpo anti-FAK monoclonal de ratón (clon 77, Becton Dickinson Transduction Laboratories) en Tris-HCl 50 mM, pH 9.5, que contiene NaCl 150 mM durante 18 h a 4°C y se bloquea con 300 μL de BlockAce (Dainippon Pharmaceuticals Co.) diluido a 1:4 con H₂O a temperatura ambiente durante 2 h. Después del lavado con TBSN (Tris 20 mM-HCl, pH 8.3, que contiene NaCl 300 mM, 0.1% de SDS y 0.05% de NP-40), FAK total se detecta con 100 μL de 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de anticuerpo policlonal anti-FAK (#65-6140, Upstate Biology Inc.), y FAK fosforilada se detecta con 100 μL de 0.25 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ de anticuerpo anti-FAK fosforilada (Y397) (Affinity BioReagents, #OPA1-03071) en BlockAce diluido a 1:10 con H₂O. Después de 1 h de incubación a temperatura ambiente, las placas se lavan con TBSN y 100 μL de IgG anti-conejo biotinilado (#65-6140, Zymed Laboratories Inc.) diluido a 1:2000 con BlockAce diluido a 1:10 con H₂O se incuba a temperatura ambiente, durante 1 h. Después del lavado con TBSN, se utiliza el kit de sustrato de solución ABTS (#00-2011, Zymed Laboratories Inc.) para el desarrollo del color. La absorbancia a 405 nm se mide después de 20 min de incubación a temperatura ambiente. Se determina la concentración del compuesto que causa 50% de reducción del nivel de fosforilación de FAK (IC₅₀). En este ensayo, los compuestos de fórmula I reducen la fosforilación a un IC₅₀ de < 1 μM . Los Ejemplos 190, 198 y 210 muestra los valores de IC₅₀ de 0.44 μM , 0.043 μM y 0.01 μM respectivamente.

5. ensayo de crecimiento de célula tumoral independiente de anclaje

Las células 4T1 de carcinoma mamario en ratón (5×10^3) se siembran sobre placas, en placas de 96-pozos Ultra low Attachment (#3474, Corning Inc.) en 100 μL de medio eagle modificado por Dulbecco que contiene FBS al 10%. Las células se cultivan, durante 2 h y se adicionan los inhibidores a diferentes concentraciones a una concentración final de DMSO al 0.1%. Después de 48 h, el cultivo celular se evalúa con el kit-8 de recuento celular (Wako Pure Chemical), que utiliza una sal de tetrazolio soluble en agua WST8. Veinte μL del reactivo se adicionan en cada pozo y las células además se cultivan, durante 2 h. La densidad óptica se mide a 450 nm. Por lo tanto, se puede determinar la concentración del compuesto que causa 50 % de inhibición del cultivo. Los Ejemplos 204, 213 y 206 muestran valores de IC₅₀ de 0.4 μM , 0.016 μM y 0.09 μM respectivamente.

Los compuestos de la invención por lo tanto son útiles en la prevención o tratamiento de trastornos o enfermedades donde la inhibición de ZAP-70, y/o la inhibición de Syk juegan un papel, por ejemplo enfermedades o trastornos mediados por linfocitos T, linfocitos B, células mastoides y/o eosinófilos por ejemplo rechazo agudo o crónico de alo-xeno-injertos de órganos o tejido, aterosclerosis, oclusión vascular debida a una lesión vacular tal como angioplastia, restenosis, hipertensión, falla cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad del CNS tales como enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedad infecciosa tal como SIDA, shock séptico o síndrome de distrés respiratorio en adultos, lesión por isquemia/reperusión por ejemplo infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, isquemia intestinal, falla renal o shock hemorrágico, o shock traumático. El agente de la invención también es útil en el tratamiento y/o prevención de enfermedades inflamatorias agudas o crónicas o trastornos o enfermedades autoinmunes por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes (tipo I y II) y los trastornos asociados con los mismos, enfermedades respiratorias tales como asma o lesión inflamatoria del hígado, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de enfermedades o trastornos mediados inmunológicamente, enfermedades de la piel inflamatorias e hiperproliferativas (tales como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto y otras dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica), enfermedades inflamatorias de los ojos, por ejemplo síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis o uveitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa.

Los compuestos de la invención también son útiles en la prevención o tratamiento de condiciones causadas por un mal funcionamiento de cascadas de señal conectadas con FAK, por ejemplo tumores, por ejemplo cerebro y otros tumores del sistema nervioso central (por ejemplo tumores de las meninges, cerebro, médula espinal, nervios craneales y otras partes de sistema nervioso central, por ejemplo glioblastomas o medulablastomas); cáncer de cabeza y/o cuello; tumores de mama; tumores del sistema circulatorio (por ejemplo corazón, mediastino y pleura, y otros órganos intratorácicos, tumores vasculares y tejido vascular asociado con el tumor); tumores del sistema excretor (por ejemplo riñón, pelvis renal, uréter, vejiga, otros y órganos urinarios no específicos); tumores del tracto gastrointestinal (por ejemplo esófago, estómago, intestino delgado, colon, colorectal, unión rectosigmoidea, recto, ano y conducto anal), tumores que involucran el hígado y vías biliares intrahepáticas, vesícula biliar, otros y partes no específicas de las vías biliares, páncreas, otros y órganos digestivos); cabeza y cuello; cavidad oral (labios, lengua, encías, base de la boca, paladar, y otras partes de la boca, glándula parótida, y otras partes de las glándulas salivales, amígdalas, orofaringe, nasofaringe, senos piriformes, hipofaringe, y otros sitios en los labios, cavidad oral y faringe); tumores del sistema reproductivo (por ejemplo vulva, vagina, Cuello uterino, Cuerpo uterino, útero, ovarios, y otros sitios asociados con órganos genitales femeninos, placenta, el pene, próstata, testículos, y otros sitios asociados con órganos genitales masculinos); tumores de las vías respiratorias (por ejemplo cavidad nasal y oído medio, senos accesorios, laringe, tráquea, bronquios y pulmones, por ejemplo cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de pulmón de células no-pequeñas); tumores del sistema esquelético (por ejemplo huesos y cartílago articular de las extremidades, cartílago articular óseo y otros sitios); tumores de la piel (por ejemplo melanoma maligno de la piel, cáncer de la piel no-melanoma, carcinoma de piel de células basales, carcinoma de piel de células escamosas, mesotelioma, sarcoma de Kaposi); y tumores que involucran otro tejidos incluyendo nervios periféricos y sistema nervioso autonómico, tejido suave y conectivo, retroperitoneo y peritoneo, ojos y

anexos, tiroides, glándulas adrenales y otras glándulas endocrinas y estructuras relacionadas, tumor maligno secundario y no especificado de los ganglios linfáticos, tumor maligno secundario de los sistemas respiratorio y digestivo y tumor maligno secundario de otros sitios, tumores del sistema sanguíneo y linfático (por ejemplo enfermedad de Hodgkin, linfoma No-Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfomas relacionados con el SIDA, enfermedades inmunoproliferativas malignas, neoplasia maligna de células plasmáticas y mieloma múltiple, leucemia linfoide, leucemia mieloide aguda o crónica, leucemia linfocítica aguda o crónica, leucemia monocítica, otras leucemias de tipo de célula específico, leucemia de tipo de célula no-específico, otros y tumores malignos no-específicos linfoides, hematopoyéticos y tejidos relacionados, por ejemplo linfoma de células grandes difusas, linfoma de células T o linfoma de células T cutáneas). El cáncer mieloide incluye por ejemplo leucemia mieloide aguda o crónica.

10 Cuando se menciona anteriormente y posteriormente un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma o un cáncer, también la metástasis en órganos originales o tejido y/o en cualquier otro lugar están implicados alternativamente o además, cualquiera que sea la localización del tumor y/o metástasis.

15 Las composiciones de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta convencional, en particular por vía parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, por vía enteral, por ejemplo vía oral, por ejemplo en la forma de comprimidos o cápsulas, por vía tópica, por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o un supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un agente de la invención en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable se puede fabricar de manera convencional mezclando con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Forma de dosificación unitaria para administración oral contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 mg a 20 aproximadamente 500 mg de la sustancia activa. La administración tópica es por ejemplo en la piel. Otra forma de administración tópica es para los ojos.

Los compuestos de fórmula I, se pueden administrar en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo como se indica anteriormente. Tales sales se pueden preparar de manera convencional y muestran el mismo orden de actividad como los compuestos libres.

25 De acuerdo con lo anterior, la presente invención también provee:

(1) Un compuesto de fórmula I o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para utilizar como un producto farmacéutico;

(2) Un compuesto de fórmula I o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para utilizar como un inhibidor de la tirosina quinasa ZAP-70, FAK y/o Syk, por ejemplo para utilizar en cualquiera de las indicaciones particulares publicadas anteriormente;

(3) Una composición farmacéutica, por ejemplo para utilizar en cualquiera de las indicaciones publicadas en este documento anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I o una sal de este farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más diluyentes o portadores de estos farmacéuticamente aceptables.

(4) Los compuestos de fórmula I o una sal de estos farmacéuticamente aceptable para utilizar en un método para el tratamiento de cualquier indicación particular anteriormente publicada en un sujeto con necesidad de este, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal de este farmacéuticamente aceptable;

(5) El uso de un compuesto de fórmula I o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en la cual la activación de la tirosina quinasa de ZAP-70, FAK y/o Syk juega un papel o se implica; por ejemplo como se discute anteriormente.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como el ingrediente activo solo o junto con otros fármacos útiles contra enfermedades neoplásicas, trastornos inflamatorios o en regímenes inmunomoduladores. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con un agente activo efectivo en diferentes enfermedades como se describe anteriormente, por ejemplo con ciclosporinas, rapamicinas o ascomicinas, o sus análogos o derivados inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina A, ciclosporina G, Isa tx247, FK-506, sirolimus o everolimus; CCI-779, ABT578, AP23573, corticosteroides por ejemplo prednisona; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; sales de oro, sulfasalazina, antimaláricos; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato mofetilo; 15-desoxiespergualina; un agonista del receptor de EDG que tiene aceleración de la actividad de la migración de los linfocitos, por ejemplo FTY720 o un análogo de estos, anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo anticuerpos monoclonales para receptores de los leucocitos, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD152, CD137, CD154, ICOS, LFA-1, VLA-4 o sus ligandos; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo CTLA41g.

Un compuesto de fórmula I, también puede ser utilizado ventajosamente en combinación con otros agentes antiproliferativos. Tales agentes antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de la aromatasas, antiestrógenos, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes activos de microtubulo, agentes alquilantes, inhibidores de la histona deacetilasa, inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de COX-2, inhibidores de MMP, inhibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platino, compuestos que

disminuyen la actividad de la proteína quinasa y otros compuestos anti-angiogénicos, agonistas de la gonadorelina, anti-andrógenos, bengamidas, bisfosfnatos, anticuerpos antiproliferativos y temozolomida (TEMODAL®).

5 El término "inhibidores de la aromatasas" como se utiliza en este documento se relaciona con los compuestos que inhiben la producción de estrógenos, i.e. la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente exemestano y formestano y, en particular, no-esteroides, especialmente aminoglutetimida, vorozol, fadrozol, anastrozol y, muy especialmente, letrozol. Particularmente, una combinación de la invención que comprende un agente anti-neoplásico el cual es un inhibidor de la aromatasas puede ser útil para el tratamiento de tumores de mama con receptor de la hormona positivo.

10 El término "antiestrógenos" como se utiliza en este documento se relaciona con los compuestos que antagonizan el efecto de los estrógenos en el nivel del receptor del estrógeno. El término incluye, pero no se limita a tamoxifen, fulvestrant, raloxifeno y raloxifeno clorhidrato.

15 El término "inhibidores de la topoisomerasa I" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a topotecan, irinotecan, 9- nitrocamptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 en WO99/17804).

El término " inhibidores de la topoisomerasa II " como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a las antraciclina doxorubicina (incluyendo formulación liposomal, por ejemplo CAELYX™), epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido.

20 El término "agentes activos de microtubulo" se relaciona con agentes estabilizante de microtubulo y desestabilizante de microtubulo incluyendo, pero no limitando a los taxanos paclitaxel y docetaxel, los alcaloides de vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente vinblastina sulfato, vincristina especialmente vincristina sulfato, y vinorelbina, discodermolida y epotilonas, tales como epotilona B y D.

El término "agentes alquilantes" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a ciclofosfamida, ifosfamida y melfalán.

25 El término "inhibidores de la histona deacetilasa" se relaciona con compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa.

El término "inhibidores de farnesil transferasa" se relaciona con compuestos que inhiben la farnesil transferasa y que poseen actividad antiproliferativa.

30 El término "inhibidores de COX-2" se relaciona con compuestos que inhiben la enzima ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2) y que poseen actividad antiproliferativa tal como celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®) y lumiracoxib (COX189).

El término "inhibidores de MMP" se relaciona con los compuestos que inhiben la metaloproteinasas de la matriz (MMP) y que poseen actividad antiproliferativa.

35 El término "antimetabolitos antineoplásicos" incluye, pero no se limita a 5-fluorouracil, tegafur, capecitabina, cladribina, citarabina, fludarabina fosfato, fluorouridina, gemcitabina, 6-mercaptapurina, hidroxiurea, metotrexato, edatrexato y las sales de tales compuestos, y adicionalmente ZD 1694 (RALTITREXED™), LY231514 (ALIMTA™), LY264618 (LOMOTREXOL™) y OGT719.

El término "compuestos de platino" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a carboplatino, cisplatino y oxaliplatino.

40 El término "compuestos que disminuyen la actividad de la proteína quinasa y otros compuestos anti-angiogénicos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a los compuestos que disminuyen la actividad de por ejemplo el factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), el factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), proteína quinasa C, c-Src, factor de Crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), tirosina quinasa Bcr-Abl, c-kit, Flt-3 y Receptor del factor de Crecimiento similar a la insulina del tipo I (IGF-IR) y quinasas dependientes de la ciclina (CDKs), y compuestos anti-angiogénicos que tienen otro mecanismo de acción que disminuye la actividad de la proteína quinasa.

45 Los compuestos que disminuyen la actividad de VEGF, son especialmente compuestos que inhiben el receptor de VEGF, especialmente la actividad de la tirosina quinasa del receptor de VEGF, y los compuestos de enlace con VEGF, y en particular aquellos compuestos son, proteínas y anticuerpos monoclonales genérica y específicamente revelados en WO 98/35958 (descritos como compuestos de fórmula I), WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 y EP 0 769 947; aquellos que se describen por M. Prewett et al in Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, por F. Yuan et al in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, December 1996, por Z. Zhu et al in Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214, y por J. Mordenti et al in Toxicologic Pathology, vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999; en WO 00/37502 y WO 94/10202; Angiostatin™, descrito por M. S. O'Reilly et al, Cell 79, 1994, 315-328; y Endostatin™, descrito por M. S. O'Reilly et al, Cell 88, 1997, 277-285;

los compuestos que disminuyen la actividad de EGF, especialmente son compuestos que inhiben el receptor de EGF, especialmente la actividad de la tirosina quinasa del receptor de EGF, y los compuestos de enlace con EGF, y en particular aquellos compuestos son genérica y específicamente revelados en WO 97/02266 (descritos como compuestos de fórmula IV), EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente, WO 96/33980; compuestos que disminuyen la actividad de c-Src incluyen, pero no se limitan a, compuestos que inhiben la actividad de la proteína c-Src de la tirosina quinasa como se define más adelante y con los inhibidores de interacción de SH2 tales como aquellos revelados en WO97/07131 y WO97/08193;

los compuestos que inhiben la actividad de la tirosina quinasa de la proteína c-Src incluyen, pero no se limitan a, compuestos que pertenecen a las clases de estructuras de pirrolopirimidinas, especialmente pirrolo[2,3-d]pirimidinas, purinas, pirazopirimidinas, especialmente pirazo[3,4-d]pirimidinas, pirazopirimidinas, especialmente pirazo[3,4-d]pirimidinas y piridopirimidinas, especialmente pirido[2,3-d]pirimidinas. Preferiblemente, el término se relaciona con aquellos compuestos revelados en WO 96/10028, WO 97/28161, WO97/32879 y WO97/49706;

los compuestos que disminuyen la actividad de la proteína quinasa C son especialmente aquellos derivados de la estaurosporina revelados en EP 0 296 110 (preparación farmacéutica descrita en WO 00/48571) compuestos que son inhibidores de la proteína quinasa C; otros compuestos específicos que disminuyen la actividad de la proteína quinasa y que también pueden ser utilizados en combinación con los compuestos de la presente invención son Imatinib (Gleevec®/Glivec®), PKC412, Iressa™ (ZD1839), PK1166, PTK787, ZD6474, GW2016, CHIR-200131, CEP-7055/CEP-5214, CP-547632 y KRN-633;

los compuestos anti-angiogénicos que tienen otro mecanismo de acción que disminuye la actividad de la proteína quinasa incluyen, pero no se limitan a por ejemplo talidomida (THALOMID), celecoxib (Celebrex), SU5416 y ZD6126.

El término "agonista de gonadorelina" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a abarelix, goserelina y goserelina acetato. La goserelina se revela en US 4,100,274.

El término "anti-andrógenos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a bicalutamida (CASODEXT™), que se puede formular, por ejemplo como se revela en US 4,636,505.

El término "bengamidas" se relaciona con bengamidas y los derivados de estas que tienen propiedades antiproliferativas.

El término "bisfosfonatos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a ácido etridónico, ácido clodrócnico, ácido ctildrócnico, ácido pamidrócnico, ácido alendrócnico, ácido ibandrócnico, ácido risedrócnico y ácido zoledrócnico.

El término "anticuerpos antiproliferativos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva™), bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PR064553 (anti-CD40) y Anticuerpo 2C4.

La estructura de los agentes activos identificada por nos. de código, nombres comerciales o genéricos se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o a partir de bases de datos, por ejemplo

Patents International (por ejemplo IMS World Publications).

De acuerdo con lo anterior la presente invención provee en incluso otro aspecto:

(6) Los compuestos de fórmula I o una sal de estos farmacéuticamente aceptable, para utilizar en un método como se define anteriormente, que comprende la co-administración, por ejemplo concomitantemente o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de a) un compuesto de fórmula I o una sal de este farmacéuticamente aceptable, y b) una segunda sustancia farmacéutica, dicha segunda sustancia farmacéutica que es por ejemplo, para utilizar en cualquiera de las indicaciones particulares anteriormente publicadas.

(7) Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la tirosina quinasa ZAP-70, FAK y/o Syk, por ejemplo un compuesto de fórmula I o una sal de este farmacéuticamente aceptable, y una segunda sustancia farmacéutica, dicha segunda sustancia farmacéutica que es por ejemplo, como se revela anteriormente.

Cuando un inhibidor de la tirosina quinasa ZAP-70, FAK y/o Syk, por ejemplo un compuesto de fórmula I, se administra en conjunto con otro agente inmunosupresor/inmunomodulador, anti-inflamatorio o anti-neoplásico, por ejemplo como se revela anteriormente, las dosificaciones del fármaco o agente co-administrado, por supuesto variarán dependiendo del tipo de co-fármaco o -agente empleado, o el fármaco específico o agente utilizado, o la condición a tratar y así sucesivamente.

Inhibidores de FAK representativos son los compuestos de los Ejemplos Nos. 187-203 y 209-212.

LISTA DE SECUENCIAS

- <110> Novartis AG
 <120> Derivados de la pirimidina
 <130> 4-32366A
 <150> GB 0206215.6
 5 <151> 2002-03-15
 <160> 4
 <170> PatentIn version 3.1
 <210> 1
 <211> 15
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> LAT-11 es una secuencia artificial para utilizar en el ensayo quinasa de ZAP-70
 <220>
 15 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X=L(+)-biotinil-aminohexanoil
 <400> 1
 Xaa Glu Glu Gly Ala Pro Asp Tyr Glu Asn Leu Gln Gln Leu Asn
 1 5 10 15
 20 <210> 2
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Biot-Y397 es un secuencia para utilizar en el ensayo FAK
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Biotin
 30 <400> 2
 Xaa Ser Glu Thr Asp Asp Tyr Ala Glu Ile Ile Asp
 1 5 10
 <210> 3
 <211> 21
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cebador de PCR para preparar ADNc de FAK humano

<400> 3

atggcagctg cttacctga c 21

5 <210> 4

<211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

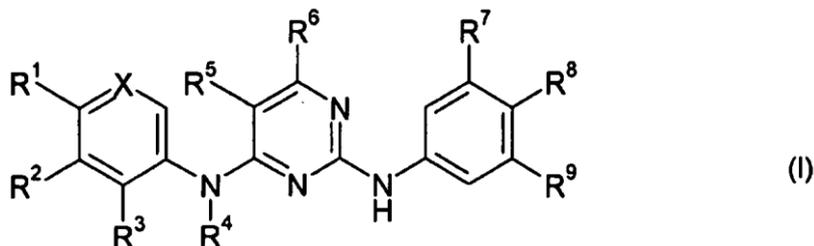
10 <223> cebador de PCR para preparar ADNc de FAK humano

<400> 4

tcagtggtggt ctcgtctgcc c 21

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



5 en donde

X es =CR⁰- o =N-;

10 cada uno de R⁰, R¹, R² y R⁴ independientemente es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁-C₈; alqueno C₂-C₈; cicloalquilo C₃-C₈; cicloalquilo C₃-C₈-alquilo C₁-C₈; hidroxialquilo C₁-C₈; alcoxi C₁-C₈ alquilo C₁-C₈; hidroxialcoxi C₁-C₈ alquilo C₁-C₈; arilalquilo C₁-C₈ que opcionalmente puede ser sustituido en el anillo por un hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, carboxi o alcoxi C₁-C₈ carbonilo; o cada uno de R¹ y R² independientemente, es halógeno; halo-alquilo C₁-C₈; alcoxi C₁-C₈; halo-alcoxi C₁-C₈; hidroxialcoxi C₁-C₈; alcoxi C₁-C₈ alcoxi C₁-C₈; aril; arilalcoxi C₁-C₈; heteroaril; heteroaril-alquilo C₁-C₄; anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros; nitro; carboxi; alcoxi C₂-C₈carbonilo; alquilo C₂-C₈carbonilo; -N(alquilo C₁-C₈)C(O) alquilo C₁-C₈; -N(R¹⁰)R¹¹; -CON(R¹⁰)R¹¹; -SO₂N(R¹⁰)R¹¹; o -alqueno C₁-C₄-SO₂N(R¹⁰)R¹¹; en donde cada uno de R¹⁰ y R¹¹ independientemente es hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁-C₈; alqueno C₂-C₈; cicloalquilo C₃-C₈; cicloalquilo C₃-C₈-alquilo C₁-C₈; alcoxi C₁-C₈alquilo C₁-C₈; hidroxialcoxi C₁-C₈alquilo C₁-C₈; hidroxialquilo C₁-C₈; (alquilo C₁-C₈)-carbonilo; arilalquilo C₁-C₈ que opcionalmente puede ser sustituido en el anillo por un hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, carboxi o alcoxi C₂-C₈ carbonilo; o anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros;

o R¹ y R² forman juntos con los átomos de C a los cuales ellos se unen un arilo o un residuo heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S; o

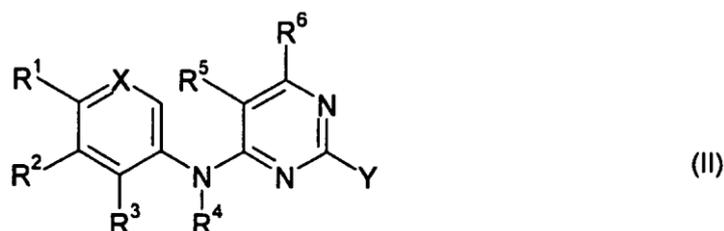
20 cada uno de R⁵ y R⁶ independientemente es hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C₁-C₈; halo-alquilo C₁-C₈; alqueno C₂-C₈; alquino C₂-C₈; cicloalquilo C₃-C₈; cicloalquilo C₃-C₈alquilo C₁-C₈; arilo C₅-C₁₀alquilo C₁-C₈;

25 cada uno de R⁷, R⁸ y R⁹ es independientemente hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁-C₈; alqueno C₂-C₈; halo-alquilo C₁-C₈; alcoxi C₁-C₈; cicloalquilo C₃-C₈; cicloalquilo C₃-C₈ alquilo C₁-C₈; arilalquilo C₁-C₈; -Y-R¹² en donde Y es un enlace directo u O y R¹² es un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; carboxi; (alcoxi C₁-C₈)-carbonilo; -N(alquilo C₁-C₈)-CO-NR¹⁰R¹¹; -CONR¹⁰R¹¹; -N(R¹⁰)(R¹¹); R⁷ y R⁸ o R⁸ y R⁹, respectivamente forman juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos se unen, un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; o un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros;

y R³ es -SO₂N(R¹⁰)R¹¹;

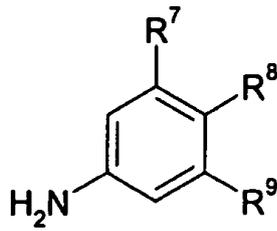
30 en forma libre o forma de sal.

2. Un proceso para la producción de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de reacción de un compuesto de fórmula II



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y X son como se definen en la reivindicación 1, e Y es un grupo saliente;

35 con un compuesto de fórmula III



(III)

en donde R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en la reivindicación 1;

y la recuperación del compuesto resultante de fórmula I, en forma libre o en forma de sal, y, cuando sea necesario, la conversión del compuesto de fórmula I obtenido en forma libre en la forma de sal deseada, o viceversa.

- 5 **3.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para utilizar como un producto farmacéutico.
- 4.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal de este farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más portadores o diluentes de estos farmacéuticamente aceptables.
- 10 **5.** Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, como un producto farmacéutico para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en la cual la activación de la tirosina quinasa de ZAP-70, FAK y/o Syk juega un papel o se implica.
- 15 **6.** Una combinación que comprende (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, como una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de ZAP-70, FAK y/o Syk y (b) una segunda sustancia farmacéutica.