

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 126**

51 Int. Cl.:

C07D 239/34 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 419/12 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2008 E 08775347 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **14.04.2010 EP 2173722**

54 Título: **Derivados de pirimidina útiles para el tratamiento de estados inflamatorios o alérgicos**

30 Prioridad:

26.07.2007 EP 07113237

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.01.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**BRUCE, IAN;
DUNSTAN, ANDREW;
HUNT, THOMAS ANTHONY;
HOWSHAM, CATHERINE;
HORVATH, AMARYLLA y
ULLRICH, THOMAS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 394 126 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 pirimidina útiles para el tratamiento de estados inflamatorios o alérgicos

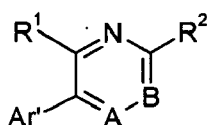
La presente invención se refiere a compuestos orgánicos, a su preparación y a su uso como agentes farmacéuticos.

5 Bennett G B *et al.* "Synthesis and anti-inflammatory activity of trisubstituted pyrimidines and triazines", Journal of Medicinal Chemistry, American Chemical Society, Washington, US, vol. 21, n.º 7, 1 de julio de 1978, páginas 623-628, describe derivados de pirimidina y su actividad antiinflamatoria.

El documento WO2004/048365 describe pirimidinas 2,4,6-trisustituídas como inhibidores de fosfatidilinositol (PI) 3-cinasa y su uso en el tratamiento del cáncer.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I

10



o una sal, de manera adecuada una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en la que:

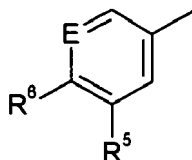
R¹ es hidrógeno;

R² es amino;

A es CR³;

15 B es N;

Ar' es



E es CH o N;

20 R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, carbociclilo C₄-C₈, un heterociclilo de 5-8 miembros o un grupo -Y-Z, en el que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de la lista X;

Y es un enlace directo, -O-(CH₂)_n- o -N(R⁴)-(CH₂)_o-;

Z es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de la lista X;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

25 R⁵ es SO₂NR⁷R⁸ o NR⁹SO₂R¹⁰;

R⁶ es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃ o haloalcoxilo C₁-C₃; o R⁵ y R⁶ juntos forman un heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 5-8 miembros, en los que cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de la lista X;

R⁷ y R⁹ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

30 R⁸ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o -(CH₂)_p-R¹⁷, o R¹⁰ es adicionalmente alcoxilo C₁-C₆, en los que dichos grupos alquilo y alcoxilo pueden estar sustituidos con de uno a cinco halo o con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, NR¹⁸R¹⁹ o CN;

R¹⁷ es arilo C₆-C₁₄, heteroarilo de 5-10 miembros, carbociclilo C₄-C₈, un heterociclilo de 4-8 miembros, un arilo C₆-C₁₄ condensado con un carbociclilo C₄-C₈ o un heterociclilo de 4-8 miembros, o un heteroarilo de 5-10 miembros condensado con un carbociclilo C₄-C₈ o un heterociclilo de 4-8 miembros, en el que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de la lista X;

- 5 o R⁷ y R⁸ pueden formar un heterociclilo de 4-8 miembros que contiene al menos un átomo de anillo N, en los que dicho anillo está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ o haloalcoxilo C₁-C₆ o ciano;

R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

n es un número entero desde 0-2, o es un número entero desde 0-2 y p es un número entero desde 0-2;

- 10 la lista X está representada por hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alqueniloxilo C₁-C₆, alquiniloxilo C₂-C₆, -O-(alquilen C₁-C₄)-R²⁰, -O-(alquilen C₂-C₄)-R²¹, halógeno, alquilcarbonilo C₁-C₆, carboxilo, alcoxicarbonilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino, alquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilsulfonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino, tioalquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₆, di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos de hidrocarburo anteriormente mencionados puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆ o ciano, y en los que dicho grupo fenilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de grupos hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alqueniloxilo C₁-C₆, alquiniloxilo C₁-C₆, halógeno, alquilcarbonilo C₁-C₆, carboxilo, alcoxicarbonilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino, alquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilsulfonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino, tioalquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₆ o di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆;

- 25 R²⁰ representa alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, halógeno, ciano, nitro, alquilcarbonilo C₁-C₆, carboxilo, alcoxicarbonilo C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₆, di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆, fenilo, un grupo heteroarilo de 5-6 miembros unido mediante C, un grupo carbocíclico C₄-C₆ o un grupo heterociclilo de 5-6 miembros unido mediante C, en el que dichos grupos fenilo o cíclico pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alqueniloxilo C₁-C₆, alquiniloxilo C₁-C₆, halógeno, alquilcarbonilo C₁-C₆, carboxilo, alcoxicarbonilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino, alquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilsulfonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino, tioalquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₆ o di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆, en el que cada uno de los grupos de hidrocarburo anteriormente mencionados puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆ o ciano;

- y R²¹ representa hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, alqueniloxilo C₂-C₄, alquiniloxilo C₂-C₄, amino, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆(C₁-C₆-alquil)amino, alquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilsulfonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino, un grupo heteroarilo de 5-6 miembros unido mediante N o un heterociclilo de 5-6 miembros unido mediante N en el que dichos grupos cíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, nitro, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alqueniloxilo C₁-C₆, alquiniloxilo C₁-C₆, halógeno, alquilcarbonilo C₁-C₆, carboxilo, alcoxicarbonilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino, alquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilsulfonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino, tioalquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₆ o di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆, en el que cada uno de los grupos de hidrocarburo anteriormente mencionados puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆ o ciano.

- Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenilo y alcoxilo, que contienen el número requerido de átomos de carbono, pueden ser ramificados o no ramificados. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los ejemplos de alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, i-propoxilo, n-butoxilo, i-butoxilo, sec-butoxilo y t-butoxilo. Los ejemplos de alquilenilo incluyen metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,1-propileno, 1,2-propileno, 1,3-propileno y 2,2-propileno.

“Halógeno” o “halo” pueden ser flúor, cloro, bromo o yodo.

- 55 La referencia a un grupo opcionalmente sustituido se refiere la sustitución de un enlace C-H por el enlace requerido.

5 Cuando el sustituyente es un halógeno, el grupo formado se define como un grupo haloalquilo. Por ejemplo, cuando el sustituyente es fluoro, grupos haloalquilo comunes son grupos trifluoroalquilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 2,2,2,1,1-pentafluoroetilo. Haloalquilo C₁-C₆ se refiere a un grupo alquilo sustituido con hasta siete grupos halógeno, preferiblemente grupos fluoro. Por ejemplo, cuando el sustituyente es fluoro, grupos haloalquilo comunes son grupos trifluoroalquilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 2,2,2,1,1-pentafluoroetilo. "Grupo carbocíclico" indica un anillo de hidrocarburo que tiene el número requerido de átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

La referencia a arilo C₆-C₁₄ se refiere a un grupo carbocíclico aromático que comprende de uno a tres anillos. Los ejemplos incluyen fenilo, naftilo, antracilo y fenantrilo.

10 Un grupo heterociclilo se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado que comprende uno o más heteroátomos O, N o S. Los ejemplos específicos de grupos heterociclilo incluyen [1,3]dioxolano, [1,4]dioxano, oxiraniolo, aziridinilo, oxetaniolo, azetidiniolo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiraniolo, piperidinilo, morfolino, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxapinilo, oxazepinilo y diazepinilo.

15 Un grupo heteroarilo se refiere a un anillo aromático que comprende uno o más heteroátomos O, N o S. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen piridilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazoilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo e indazolilo.

20 A lo largo de esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones siguientes, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra "comprender", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", implica la inclusión de un elemento o etapa mencionada o grupo de elementos o etapas pero no la exclusión de cualquier otro elemento o etapa o grupo de elementos o etapas.

25 Las siguientes características adecuadas o preferidas de un compuesto de fórmula (I) pueden incorporarse en la definición de fórmula (I) y combinarse de cualquiera de varias maneras. Según la fórmula (I), cuando R³ es un grupo opcionalmente sustituido con la lista X, un subconjunto de sustituyentes de la lista X está representado por uno o más, de manera adecuada uno o dos grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halógeno, alquilcarbonilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆(C₁-C₆-alquil)amino, en los que cada uno de los grupos de hidrocarburo anteriormente mencionados puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo y alcoxilo C₁-C₆, de manera adecuada halo, por ejemplo fluoro.

30 Según la fórmula (1), R³ es de manera adecuada

(i) hidrógeno,

(ii) alquilo C₁-C₆, por ejemplo metilo,

(iii) un heterociclilo de 5-8 miembros, por ejemplo N-piperidilo, opcionalmente sustituido, por ejemplo con hidroxilo o fluoro, por ejemplo 4-hidroxi o 4-fluoro o N-morfolinilo,

35 (iv) fenoxilo, opcionalmente sustituido, por ejemplo con uno o más halógeno, por ejemplo fluoro y cloro,

(v) benciloxilo, opcionalmente sustituido, por ejemplo con uno o más halógeno, por ejemplo fluoro y cloro,

(vi) heteroariloxilo de 5-6 miembros, por ejemplo piridiloxilo,

(vii) heteroarilmetoxilo de 5-6 miembros, por ejemplo piridilmetoxilo,

(viii) N-anilino, opcionalmente sustituido, por ejemplo con uno o más halógeno, por ejemplo fluoro o cloro, o

40 (ix) bencilamino, opcionalmente sustituido, por ejemplo con uno o más halógeno, por ejemplo cloro.

Según la fórmula (I), A es preferiblemente CH o CMe.

Según la fórmula (I), en una realización, E es CH. En otra realización de la fórmula (I), E es N.

Según la fórmula (I), cuando R⁵ y R⁶ forman un anillo, un subconjunto de los anillos Ar' formados está representado por un naftilo o indolilo opcionalmente sustituido, por ejemplo 5-indolilo.

5 Cuando R^7 y R^8 forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros que contiene al menos un N y opcionalmente O o S, el anillo es de manera adecuada morfolino, por ejemplo 4-morfolino, azetidilo, opcionalmente sustituido, por ejemplo con hidroxilo, pirrolidilo, piperidilo, opcionalmente sustituido, por ejemplo con hidroxilo, por ejemplo 4-hidroxilo, o piperazinilo, opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 , por ejemplo metilo, etilo o isopropilo, por ejemplo 4-metilpiperazinilo, 4-etilpiperazinilo o 4-isopropilpiperazinilo.

Según la fórmula (I), R^7 es de manera adecuada hidrógeno o metilo, preferiblemente hidrógeno.

10 Según la fórmula (I), cuando R^8 es $(CH_2)_p-R^{17}$ y p es 0, R^{17} es de manera adecuada fenilo opcionalmente sustituido o condensado, por ejemplo benzo[1,3]dioxol; heteroarilo de 5-6 miembros, por ejemplo piridilo (tal como 3-piridilo); carbocíclico C_4-C_8 , por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; o heterocíclico de 5-8 miembros, por ejemplo tetrahidropirano. Cuando R^8 es $(CH_2)_p-R^{17}$ y p es 1, R^{17} es de manera adecuada fenilo opcionalmente sustituido. Cuando R^8 es $(CH_2)_p-R^{17}$ y p es 2, R^{17} es de manera adecuada un heterocíclico de 5-8 miembros, por ejemplo morfolino.

15 Según la fórmula (I), R^8 es de manera adecuada alquilo C_1-C_6 , por ejemplo metilo o n-propilo; alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , por ejemplo 2-metoxietilo; hidroxialquilo C_1-C_6 , por ejemplo 2-hidroxietilo; cianoalquilo C_1-C_6 , por ejemplo 2-cianoetilo; $NR^{18}R^{19}$ -alquilo C_1-C_6 , por ejemplo 2-dimetilaminoetilo; fenilo opcionalmente sustituido; fenilo condensado, por ejemplo benzo[1,3]dioxol; heteroarilo de 5-6 miembros, por ejemplo piridilo (tal como 3-piridilo); carbocíclico C_4-C_8 , por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; heterocíclico de 5-8 miembros, por ejemplo tetrahidropirano; bencilo opcionalmente sustituido; o heterocíclicetilo de 5-8 miembros, por ejemplo morfolinoetilo. Preferiblemente R^8 es ciclohexilo. También preferiblemente, R^8 es fenilo opcionalmente sustituido o condensado.

20 Según la fórmula (I), cuando R^8 es fenilo sustituido u opcionalmente sustituido con la lista X, un subconjunto de sustituyentes de la lista X está representado por uno o más, de manera adecuada uno o dos grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno, alquilcarbonilo C_1-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 , alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , di-alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , alquilcarbonilamino C_1-C_6 , alquilcarbonil C_1-C_6 (alquil C_1-C_6)amino o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos de hidrocarburo anteriormente mencionados puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 . De manera adecuada, los sustituyentes de fenilo se seleccionan de uno o más ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , por ejemplo metilo, halo, por ejemplo fluoro o cloro y heteroarilo de 5-6 miembros, por ejemplo imidazolilo. Preferiblemente, los sustituyentes de fenilo se seleccionan de 3-ciano, 3-trifluorometilo, 3-metil-4-fluoro, 4-cloro, 3,4-dicloro y 3-imidazolilo.

30 Según la fórmula (I), R^9 es de manera adecuada hidrógeno o metilo, preferiblemente hidrógeno.

Según la fórmula (I), R^{10} es de manera adecuada alquilo C_1-C_6 , por ejemplo metilo, n-propilo, alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , por ejemplo 2-metoxietilo, hidroxialquilo C_1-C_6 , por ejemplo 2-hidroxietilo, cianoalquilo C_1-C_6 , por ejemplo 2-cianoetilo, $NR^{18}R^{19}$ -alquilo C_1-C_6 , por ejemplo 2-dimetilaminoetilo, fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5-6 miembros, por ejemplo piridilo, por ejemplo 3-piridilo.

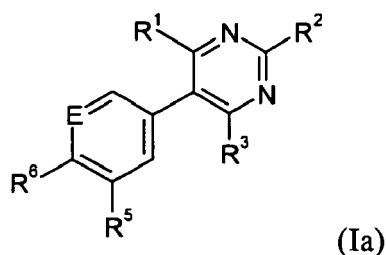
35 Según la fórmula (I), cuando R^5 es $NR^9SO_2R^{10}$, R^9 es de manera adecuada hidrógeno y R^{10} es de manera adecuada fenilo opcionalmente sustituido o alquilo C_1-C_6 , por ejemplo metilo.

40 Según la fórmula (I), cuando R^{10} es fenilo opcionalmente sustituido con la lista X, un subconjunto de sustituyentes de la lista X está representado por uno o más, de manera adecuada uno o dos grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno, alquilcarbonilo C_1-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 , alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , di-alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , alquilcarbonilamino C_1-C_6 , alquilcarbonil C_1-C_6 (alquil C_1-C_6)amino, en los que cada uno de los grupos de hidrocarburo anteriormente mencionados puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 .

45 Según la fórmula (I), cuando R^5 y R^6 forman un anillo opcionalmente sustituido con la lista X, un subconjunto de sustituyentes de la lista X está representado por uno o más, de manera adecuada uno o dos grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno, alquilcarbonilo C_1-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 , alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , di-alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , alquilcarbonilamino C_1-C_6 , alquilcarbonil C_1-C_6 (alquil C_1-C_6)amino, en los que cada uno de los grupos de hidrocarburo anteriormente mencionados puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 .

50 Según la fórmula (I), R^6 es de manera adecuada halo, por ejemplo fluoro, bromo o cloro, alquilo C_1-C_3 , por ejemplo metilo o alcoxi C_1-C_3 , por ejemplo metoxilo. Preferiblemente, R^6 es cloro.

Según la fórmula (I), una subfórmula adecuada de los compuestos de la presente invención está definida por la fórmula (Ia)



o una sal, de manera adecuada una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en la que:

5 R^1 es hidrógeno; R^2 es amino; R^3 es hidrógeno o metilo; E es CH o N; R^5 es $SO_2NR^7R^8$ o $NR^9SO_2R^{10}$, R^6 es halo o alquilo C_1-C_3 ; R^7 y R^9 son independientemente hidrógeno o metilo; R^8 y R^{10} son el grupo $-(CH_2)_p-R^{17}$, en los que dichos grupos alquilo pueden estar sustituidos con de uno a cinco halo o con hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6 , $NR^{18}R^{19}$ o CN; o R^7 y R^8 forman un heterociclilo de 4-8 miembros que contiene al menos un átomo de anillo N, en los que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más halo, hidroxilo, ciano o alquilo C_1-C_6 ; R^{17} es alquilo C_1-C_6 , fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros, carbociclilo C_4-C_8 o heterociclilo de 5-8 miembros; en el que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halógeno, alquilcarbonilo C_1-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 , alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , di-

10 alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , alquilcarbonilamino C_1-C_6 , alquilcarbonil C_1-C_6 (alquil C_1-C_6)amino o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada uno de los grupos de hidrocarburo anteriormente mencionados puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo y alcoxilo C_1-C_6 ; R^{18} y R^{19} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; y p es un número entero desde 0-2.

15 De manera adecuada, R^1 es hidrógeno, R^2 es amino, R^3 es metilo y E es CH.

Un compuesto individual adecuado de la invención se selecciona de:

- 5- (2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-fenil-bencenosulfonamida;
- 5- (2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-bromo-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida;
- 5- (2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-bromo-N-propil-bencenosulfonamida;
- 20 5- (2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-bromo-N-(2-hidroxi-etil)-N-metilbencenosulfonamida;
- 5- (2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-metil-bencenosulfonamida;
- 5- (2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-metil-N-fenil-bencenosulfonamida;
- 5- (2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-fluoro-N-fenil-bencenosulfonamida;
- 5- (2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-bromo-N-(2-metoxi-etil)-N-metilbencenosulfonamida;
- 25 5- (2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(2-hidroxi-etil)-N-metilbencenosulfonamida;
- 5- (2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-bromo-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida;
- 5- (2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida;
- 5- [4-cloro-3-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-4-metil-pirimidin-2-ilamina;
- 5- (2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxibencenosulfonamida;
- 30 5- [4-bromo-3-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-4-metil-pirimidin-2-ilamina;
- 5- (2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 5- (2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(2-metoxi-etil)-N-metilbencenosulfonamida;
- 5- (2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(2-hidroxi-etil)-2-metil-bencenosulfonamida;

ES 2 394 126 T3

- 5-[4-bromo-3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-4-metil-pirimidin-2-ilamina;
- 5-[4-bromo-3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-4-metil-pirimidin-2-ilamina;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-bromo-N-(2-dimetilamino-etil)-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2,N,N-trimetil-bencenosulfonamida;
- 5 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(2-ciano-etil)-2-metil-bencenosulfonamida;
- 5-[4-cloro-3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-4-metil-pirimidin-2-ilamina;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-fluoro-N-propil-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(2-ciano-etil)-2-fluoro-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-bencil-2-metil-bencenosulfonamida;
- 10 5-[4-cloro-3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-4-metil-pirimidin-2-ilamina;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-fluoro-N-(2-metoxi-etil)-N-metilbencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(2-idroxi-etil)-bencenosulfonamida;
- 1-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-azetidina-3-ol;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-bromo-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 15 5-[4-cloro-3-(4-etil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-4-metil-pirimidin-2-ilamina;
- 5-[4-cloro-3-(4-isopropil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-4-metil-pirimidin-2-ilamina;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-ciclohexil-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(2-ciano-etil)-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-ciclopentil-bencenosulfonamida;
- 20 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-bencil-2-cloro-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(3-ciano-fenil)-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-metil-N-(3-trifluorometil-fenil)-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-bencenosulfonamida;
- 25 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(3-trifluorometil-fenil)-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-N-metilbencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(3,4-dicloro-fenil)-N-metilbencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-metil-N-fenil-bencenosulfonamida;
- 30 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-cloro-N-metilbencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(3-imidazol-1-il-fenil)-bencenosulfonamida;

- N-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-fenil]-metanosulfonamida;
- N-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-fenil]-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(tetrahidro-piran-4-il)-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-cicloheptil-bencenosulfonamida;
- 5 1-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-piperidin-4-ol;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-clorobencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-piridin-3-il-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-ciclopropil-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-ciclobutil-bencenosulfonamida;
- 10 5-[3-(azetidín-1-sulfonil)-4-cloro-fenil]-4-metil-pirimidin-2-ilamina;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-biciclo[3.2.1]oct-3-il-2-clorobencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(4,4-difluoro-ciclohexil)-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-bencenosulfonamida;
- 15 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(3-hidroxi-adamantan-1-il)-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(2,2-dimetil-propil)-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(2-piridin-4-il-etil)-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(3-piridin-3-il-propil)-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(4-piridin-3-il-butil)-bencenosulfonamida;
- 20 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-piridin-2-il-2-cloro-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-piridin-4-il-2-cloro-bencenosulfonamida;
- éster terc-butílico del ácido trans-{4-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-bencenosulfonilamino]-ciclohexilmetil}-carbámico;
- 25 éster terc-butílico del ácido trans-{4-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-bencenosulfonilamino]-ciclohexil}-carbámico;
- éster terc-butílico del ácido cis-{4-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-bencenosulfonilamino]-ciclohexil}-carbámico;
- N-(4-aminometil-ciclohexil)-5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-clorobencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-piperidin-4-il-bencenosulfonamida;
- 30 trans-N-(4-amino-ciclohexil)-5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-clorobencenosulfonamida;
- cis-N-(4-amino-ciclohexil)-5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-clorobencenosulfonamida;
- N-{4-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-bencenosulfonilamino]-ciclohexilmetil}-acetamida;

- N-(1-acetil-piperidin-4-il)-5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-clorobencenosulfonamida;
- trans-N-{4-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-bencenosulfonilamino]-ciclohexil}-acetamida;
- cis-N-{4-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-bencenosulfonilamino]-ciclohexil}-acetamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonamida;
- 5 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-piridin-5-il)-2-cloro-N-(6-metil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-piridin-5-il)-2-cloro-N-(5-ciano-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-piridin-5-il)-2-cloro-N-(3-metil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-piridin-5-il)-2-cloro-N-(5-fluoro-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
- 10 5-(2-amino-4-metil-piridin-5-il)-2-cloro-N-(5-cloro-piridin-2-il)-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-piridin-5-il)-2-cloro-N-(6-ciano-piridin-3-il)-bencenosulfonamida;
- [5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-clorofenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico;
- N-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-fenil]-3-cloro-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-fenil-2-trifluorometil-bencenosulfonamida;
- 15 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-trifluorometilbencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-2-trifluorometilbencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(6-metil-piridin-2-il)-2-trifluorometilbencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(3,4-dimetil-fenil)-2-trifluorometilbencenosulfonamida;
- 20 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-trifluorometilbencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-[trans-4-(metanosulfonilamino-metil)-ciclohexil]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(trans-4-[N,N-(dimetilamino)-sulfonilaminometil]-ciclohexil)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida;
- 25 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(trans-4-hidroximetil-ciclohexil)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida;
- éster metílico del ácido trans-4-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonilamino]-ciclohexanocarboxílico;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(2-hidroxi-ciclohexil)-2-trifluorometilbencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-2-trifluorometilbencenosulfonamida;
- 30 éster terc-butílico del ácido (trans-4-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonilamino]-ciclohexil)-carbámico;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(4-tert-butil-ciclohexil)-2-trifluorometilbencenosulfonamida;

- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-2-trifluorometilbencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-bencenosulfonamida;
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(cis-4-hidroximetil-ciclohexil)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida;
- 5 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-2-trifluorometilbencenosulfonamida; y
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(3-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonamida;

o una sal, de manera adecuada una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de los mismos.

Muchos de los compuestos representados por la fórmula I pueden formar sales de adición de ácido, particularmente sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I incluyen las de ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos halogenados tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido butírico, hidroxiaácidos alifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácidos dicarboxílicos tales como ácido maleico o ácido succínico, ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético, hidroxiaácidos aromáticos tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico. Estas sales pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula I mediante procedimientos de formación de sales conocidos.

Los compuestos de fórmula I que contienen grupos ácidos, por ejemplo carboxilo, también pueden formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptable tales como las bien conocidas en la técnica; tales sales adecuadas incluyen sales de metales, particularmente sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales con amoniaco o bases heterocíclicas o aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables tales como etanolaminas, bencilaminas o piridina. Estas sales pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula I mediante procedimientos de formación de sales conocidos.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse de manera isotópica, por ejemplo D₂O, d₆-acetona o d₆-DMSO.

Algunos compuestos de la invención contienen al menos un átomo de carbono asimétrico y por tanto existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales o mezclas de las mismas, por ejemplo como mezclas racémicas. En casos en los que existen centros asimétricos adicionales la presente invención también abarca ambos isómeros ópticamente activos individuales así como mezclas, por ejemplo mezclas diastereoméricas, de los mismos.

La invención incluye todas de tales formas, en particular las formas isoméricas puras. Las diferentes formas isoméricas pueden separarse o resolverse una de otra mediante métodos convencionales, o puede obtenerse cualquier isómero dado mediante métodos sintéticos convencionales o; mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica. Dado que los compuestos de la invención están previstos para su uso en composiciones farmacéuticas se entenderá fácilmente que cada uno de ellos se proporciona preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo pura en al menos el 60%, más adecuadamente pura en al menos el 75% y preferiblemente pura en al menos el 85%, especialmente al menos el 98% (% son una base de peso en peso). Pueden usarse preparaciones impuras de los compuestos para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener al menos el 1%, más adecuadamente al menos el 5% y preferiblemente desde el 10 hasta el 59% de un compuesto de la invención.

La invención incluye todos los compuestos de fórmula I isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables en los que uno o más átomos se sustituyen por átomos que tienen el mismo número atómico, pero un número másico o masa atómica diferente del número másico o masa atómica habitualmente encontrados en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno por ejemplo ²H y ³H, carbono por ejemplo ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C, cloro por ejemplo ³⁶Cl, flúor por ejemplo ¹⁸F, yodo por ejemplo ¹²³I y ¹²⁵I, nitrógeno por ejemplo ¹³N y ¹⁵N, oxígeno por ejemplo ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O, y azufre por ejemplo ³⁵S.

Determinados compuestos de fórmula I isotópicamente marcados, por ejemplo los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio (³H) y carbono 14 (¹⁴C) son particularmente útiles para este fin a la vista de su facilidad de incorporación y medios fáciles

de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (^2H) puede proporcionar algunas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato.

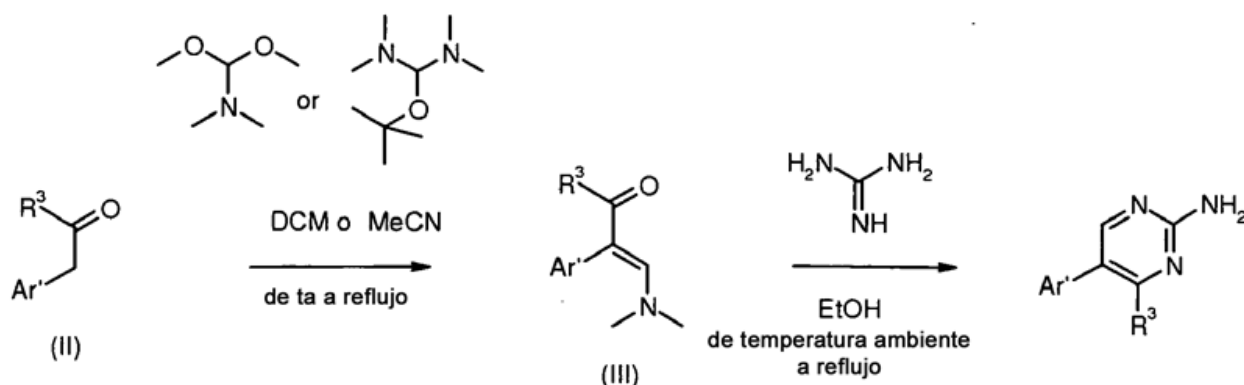
Generalmente pueden prepararse compuestos de fórmula I isotópicamente marcados mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado anteriormente usado.

Algunos de los compuestos de fórmula I pueden existir en diferentes formas tautoméricas. Los expertos en la técnica conocen bien el tautomerismo y el experto apreciará fácilmente qué grupos pueden producir tautomerismo para formar las diferentes formas tautoméricas. La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I.

A continuación en el presente documento en los ejemplos se describen compuestos de fórmula I a modo de ejemplo específicos.

La invención proporciona, en otro aspecto, un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, compuestos de fórmula (I) en la que Ar' y R^1 son tal como se definieron anteriormente, A es CR^3 (en el que R^3 es tal como se definió anteriormente) y B es N, se preparan en una síntesis de 2 etapas a partir de cetonas usando métodos convencionales para preparar aminopirimidinas, según el esquema 1.

Esquema 1



Las cetonas de fórmula (II) en la reacción anterior están comercialmente disponibles, se describen en la bibliografía, por ejemplo los documentos WO03072557, WO03072557 o WO2004096797, o se preparan fácilmente mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Un método alternativo de preparación de compuestos de fórmula (I) se muestra en el esquema 2. Por ejemplo, compuestos de fórmula (I) en la que Ar' y R^1 son tal como se definieron anteriormente, A es CR^3 y B es N, se preparan en una síntesis de 2 etapas a partir de ésteres o ácidos aril-borónicos usando métodos convencionales para acoplamiento de Suzuki de haluros de heteroarilo con boronatos de arilo/ácidos borónicos.

Esquema 2



30

Aún otro método de preparación de compuestos de fórmula (I) se muestra en el esquema 3. Por ejemplo, compuestos de fórmula (I) en la que Ar' y R¹ son tal como se definieron anteriormente, A es CR³ y B es N, se preparan en una síntesis de 2 etapas a partir de ésteres o ácidos aril-borónicos usando métodos convencionales para acoplamiento de Suzuki de haluros de heteroarilo con boronatos de heteroarilo/ácidos borónicos.

5 Esquema 3



Los ácidos aril-borónicos de fórmula (IV), haluros de pirimidilo de fórmula (V) (X = Br, I), haluros de arilo de fórmula (VI) (X = Cl, Br, I) y pirimidinas de fórmula (VII) en las reacciones anteriores están comercialmente disponibles, se describen en la bibliografía, o se preparan fácilmente mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como productos farmacéuticos. En particular, muestran inhibición de enzimas fosfatidilinositol 3-cinasa (PI 3-cinasa), especialmente la isoforma gamma (p110γ), que son responsables de generar productos de señalización fosforilados. Por tanto, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de trastornos que implican PI 3-cinasa, particularmente la isoforma gamma de PI 3-cinasa.

Las propiedades inhibitorias de los compuestos de fórmula I pueden demostrarse en los siguientes procedimientos de prueba:

Anteriormente se han descrito baculovirus que expresan diferentes fragmentos de PI 3-Kγ humana fusionada a glutatión S-transferasa (GST) por Stoyanova, S., Bulgarelli-Leva, G., Kirsch, C., Hanck, T., Klinger, R., Wetzker, R., Wymann, M.P. (1997) Lipid- and protein kinase activities of G protein-coupled PI 3-kinase g: structure-activity analysis and interactions with wortmannin. *Biochem. J.*, 324:489. Se subclonan los residuos 38-1102 de PI 3-Kγ humana en los sitios BamH1 y EcoR1 del vector de transferencia pAcG2T (Pharmingen) para crear una GST-PI 3-Kγ que carece de los primeros 37 residuos de PI 3-Kγ. Para expresar la proteína recombinante, se mantienen de manera rutinaria células de insecto Sf9 (*Spodoptera frugiperda* 9) a densidades de entre 3 X 10⁵ y 3 X 10⁶ células/ml en suero que contiene medio TNMFH (Sigma). Se infectan células Sf9, a una densidad de 2 X 10⁶, con baculovirus GST-PI 3-KγΔ34 humano a una multiplicidad de infección (m.o.i.) de 1 durante 72 horas. Se recogen las células infectadas mediante centrifugación a 1400 g durante 4 minutos a 4°C y se congelan los sedimentos celulares a -80°C. Tanto las células Sf9 como Sf21 funcionan igual de bien. Se resuspenden las células Sf9 (1X10⁹) en 100 ml de tampón de lisis frío (4°C) (Tris-HCl 50 mM pH 7,5, Triton X-100 al 1%, NaCl 150 mM, NaF 1 mM, DTT 2 mM e inhibidores de proteasa. Se incuban las células sobre hielo durante 30 minutos, después se centrifugan a 15000g durante 20 minutos a 4°C. Se lleva a cabo la purificación de la muestra de sobrenadante a 4°C mediante cromatografía de afinidad usando perlas de gel de agarosa SEPHAROSE™ acopladas a glutatión (de Amersham Pharmacia Biotech). Se usa una razón de lisado celular/resina GST de 50:1. En primer lugar se aclara previamente la resina GST para eliminar conservante de etanol y después se equilibra con tampón de lisis. Se añade lisado celular (sobrenadante) (habitualmente como 50 ml de lisado frente a 1 ml de resina GST en tubos de 50 ml) y se gira suavemente en una mezcladora a 4°C durante 2-3 horas. Se recoge la muestra de flujo a través no unida mediante centrifugación a 1000g durante 5 minutos a 4°C usando una centrifugadora DENLEY™. Se transfiere el 1 ml de resina GST que contiene material unido a un tubo de centrifugadora FALCON™ de 15 ml para etapas posteriores de lavado y elución. En primer lugar se realiza una serie de 3 ciclos de lavados (mezclando mediante inversión suave) con 15 ml de tampón A de lavado helado (Tris-HCl 50 mM pH 7,5, Triton X-100 al 1%, DTT 2 mM) intercalados con centrifugación a 1000g durante 5 minutos a 4°C. Se realiza una única etapa de lavado final con 15 ml de tampón B de lavado helado (Tris-HCl 50 mM pH 7,5, DTT 2 mM) y después se centrifuga a 1000g durante 5 minutos a 4°C. Finalmente se eluye la resina GST lavada con 4 ciclos de 1 ml de tampón de elución helado (Tris-HCl 50 mM pH 7,5, glutatión reducido 10 mM, DTT 2 mM, NaCl 1,50 mM, NaF 1 mM, etilenglicol al 50% e inhibidores de proteasa) intercalados con centrifugación a 1000g durante 5 minutos a 4°C. Se obtienen alícuotas de las muestras y se almacenan a -20°C.

Se estableció un ensayo de cinasa *in vitro* que mide la transferencia del fosfato terminal de adenosín trifosfato a fosfatidilinositol. La reacción de cinasa se realiza en una placa de microtitulación de 96 pocillos blanca como ensayo

de proximidad de centelleo. Cada pocillo contiene 10 ml de compuesto de prueba en dimetilsulfóxido al 5% y 20 ml de mezcla de ensayo (Tris 40 mM, NaCl 200 mM, ácido etilenglicol-aminoetil-tetraacético 2 mM (EGTA), fosfatidilinositol 15 mg/ml, adenosín trifosfato (ATP) 12,5 mM, MgCl₂ 25 mM, [³³P]ATP 0,1 mCi). Se inicia la reacción mediante la adición de 20 ml de mezcla de enzima (Tris 40 mM, NaCl 200 mM, EGTA 2 mM que contiene GST-p110 γ recombinante). Se incuba la placa a temperatura ambiente durante 60 minutos y se termina la reacción mediante la adición de 150 ml de disolución de parada de WGA-perlas (Tris 40 mM, NaCl 200 mM, EGTA 2 mM, ácido etilen-diamina-tetraacético (EDTA) 1,3 mM, ATP 2,6 mM y 0,5 mg de perlas de aglutinina de germen de trigo-SPA (Amersham Biosciences) a cada pocillo. Se sella la placa, se incuba a temperatura ambiente durante 60 minutos, se centrifuga a 1200 rpm y después se realiza el recuento durante 1 minuto usando un contador de centelleo. Se determina la actividad total añadiendo 10 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) al 5% y se determina la actividad no específica añadiendo 10 ml de EDTA 50 mM en lugar del compuesto de prueba.

Todos los compuestos de ejemplo tienen una CI₅₀ inferior a 10 mM en el ensayo mencionado anteriormente. Sustancialmente todos los compuestos de los ejemplos a continuación en el presente documento tienen valores de CI₅₀ de desde aproximadamente 0,004 hasta 1,113 mM en el ensayo mencionado anteriormente. Los siguientes compuestos de ejemplo específicos tienen los siguientes valores de CI₅₀: los ejemplos 1-1, 1-15, 1-30, 1-50, 2-1, 3-1, 3-17, 3-35 y 3-53 tienen valores de CI₅₀ de 0,004, 0,239, 0,135, 0,050, 0,223, 0,219, 0,305, 0,016 y 0,108 μ M respectivamente.

Con respecto a su inhibición de enzimas fosfatidilinositol 3-cinasa, los compuestos de fórmula I en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, denominados alternativamente a continuación en el presente documento "agentes de la invención", son útiles en el tratamiento de estados que están mediados por la activación de las enzimas PI 3-cinasa, particularmente estados inflamatorios o alérgicos. El tratamiento según la invención puede ser sintomático o profiláctico.

Por consiguiente, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, dando como resultado, por ejemplo, la reducción de daño tisular, inflamación de vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad. Las enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias a las que puede aplicarse la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis incluyendo tanto asma intrínseco (no alérgico) como asma extrínseco (alérgico), asma leve, asma moderado, asma intenso, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional y asma inducido tras infección bacteriana. También se entiende que el tratamiento del asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo de menos de 4 ó 5 años de edad, que muestran síntomas de respiración sibilante y que tienen diagnóstico de o se les puede diagnosticar como "niños con respiración sibilante", una categoría de pacientes establecida de principal preocupación médica y ahora identificada frecuentemente como pacientes asmáticos incipientes o en fase temprana. (Por conveniencia este estado asmático particular se denomina "síndrome del niño con respiración sibilante").

La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma se demostrará mediante una reducción de la frecuencia o intensidad del ataque sintomático, por ejemplo de ataque broncoconstrictor o asmático agudo, mejora de la función pulmonar o mejora de la hiperreactividad de las vías respiratorias. Puede demostrarse adicionalmente mediante una reducción del requisito de otra terapia sintomática, es decir terapia para o prevista para limitar o eliminar un ataque sintomático cuando se produce, por ejemplo antiinflamatoria (por ejemplo corticosteroides) o broncodilatante. El beneficio profiláctico en el asma puede resultar evidente en particular en sujetos propensos a "ahogamiento matutino". El "ahogamiento matutino" es un síndrome asmático reconocido, común en un porcentaje sustancial de pacientes asmáticos y caracterizado por un ataque de asma, por ejemplo entre las horas de de aproximadamente las 4 y las 6 AM, es decir en un momento en general sustancialmente alejado de cualquier terapia sintomática para el asma anteriormente administrada.

Otros estados y enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias a las que puede aplicarse la presente invención incluyen lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome de dificultad respiratoria del adulto / aguda (SDRA), enfermedad del pulmón, de las vías respiratorias o pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias consecuente a otra terapia farmacológica, en particular otra terapia farmacológica inhalada. La invención también puede aplicarse al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquidónica, catarral, pseudomembranosa, crónica o ftinoide. Otras enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias a las que puede aplicarse la presente invención incluyen neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, con frecuencia acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

Con respecto a su actividad antiinflamatoria, en particular en relación con la inhibición de activación de eosinófilos, los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular trastornos de las vías respiratorias relacionados con eosinófilos (por ejemplo que

suponen infiltración eosinofílica mórbida de tejidos pulmonares) incluyendo hipereosinofilia ya que afecta a las vías respiratorias y/o los pulmones así como, por ejemplo, trastornos de las vías respiratorias relacionados con eosinófilos consecuencia de o concomitantes a síndrome de Löfller, neumonía eosinofílica, infestación de parásitos (en particular metazoos) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nudosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico y trastornos relacionados con eosinófilos que afectan a las vías respiratorias ocasionados por reacción a fármacos.

Los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de estados inflamatorios o alérgicos de la piel, por ejemplo psoriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, escleroderma, vitiligo, angeitis de hipersensibilidad, urticaria, pengifoide bulloso, lupus eritematoso, pénfigo, epidermolisis bullosa adquirida y otros estados inflamatorios o alérgicos de la piel. Los agentes de la invención también pueden usarse para el tratamiento de otras enfermedades o estados, en particular enfermedades o estados que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, tratamiento de enfermedades y estados del ojo tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan a la nariz incluyendo rinitis alérgica, y enfermedad inflamatoria en la que están implicadas reacciones autoinmunitarias o que tienen un componente o etiología autoinmunitaria, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunitarios (por ejemplo anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, esprue idiopático, enfermedad inflamatoria del intestino autoinmunitaria (por ejemplo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis de hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveitis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía por cambios mínimos).

Otras enfermedades o estados que pueden tratarse con agentes de la invención incluyen trombosis, hipertensión, isquemia cardíaca y pancreatitis, (Nature review Nov 2006 vol. 5), tratamiento de anemia incluyendo anemia hemolítica, anemia aplásica y anemia pura de glóbulos rojos (documento WO 2006/040318), choque séptico, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades proliferativas tales como cáncer, aterosclerosis, rechazo de aloinjerto tras trasplante, accidente cerebrovascular, obesidad, restenosis, diabetes, por ejemplo diabetes mellitus tipo I (diabetes juvenil) y diabetes mellitus tipo II, enfermedades diarreicas, lesiones por reperfusión/isquemia, retinopatía, tal como retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárico, y estados caracterizados por elevación de la presión intraocular o secreción de humor acuoso ocular, tales como glaucoma.

Los agentes de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de insuficiencia cardíaca tal como insuficiencia cardíaca congestiva (aguda y crónica), disfunción del ventrículo izquierdo incluyendo contractilidad cardíaca afectada, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética y otros tipos de remodelación y disfunción cardíaca perjudicial.

Otras enfermedades o estados que pueden tratarse con agentes de la invención incluyen choque séptico, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades proliferativas tales como cáncer, aterosclerosis, rechazo de aloinjerto tras trasplante, accidente cerebrovascular, obesidad, restenosis, diabetes, por ejemplo diabetes mellitus tipo I (diabetes juvenil) y diabetes mellitus tipo II, enfermedades diarreicas, lesiones por reperfusión/isquemia, retinopatía, tal como retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárico, y estados caracterizados por elevación de la presión intraocular o secreción de humor acuoso ocular, tal como glaucoma.

Los agentes de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos viscerales, enfermedad inflamatoria del intestino, trastorno inflamatorio del intestino, cistitis, por ejemplo cistitis intersticial e incontinencia urinaria incluyendo hiperreflexia del detrusor de la vejiga e hipersensibilidad de la vejiga.

La eficacia de un agente de la invención en la inhibición de estados inflamatorios, por ejemplo en enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, puede demostrarse en un modelo de animal, por ejemplo un modelo de ratón o rata, de inflamación de las vías respiratorias u otros estados inflamatorios, por ejemplo tal como se describe por Szarka *et al*, J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57; Renzi *et al*, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939; Tsuyuki *et al*, J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931; y Cernadas (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8.

Los agentes de la invención también son útiles como agentes co-terapéuticos para su uso en combinación con otras sustancias farmacológicas tales como sustancias farmacológicas antiinflamatorias, broncodilatantes o antihistamínicas, particularmente en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias tales como las mencionadas anteriormente en el presente documento, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como medio de reducción de la dosificación requerida o los posibles efectos secundarios de tales fármacos. Un agente de la invención puede mezclarse con otra sustancia farmacológica en una composición farmacéutica fija o puede administrarse por separado, antes de, simultáneamente con o después de la otra sustancia farmacológica. Por consiguiente la invención incluye una combinación de un agente de la invención tal como se describió anteriormente en el presente documento con una sustancia

farmacológica antiinflamatoria, broncodilatante o antihistamínica, estando dicho agente de la invención y dicha sustancia farmacológica en la misma composición farmacéutica o en una diferente. Tales fármacos antiinflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o fluorato de mometasona y compuestos descritos en los documentos WO 0200679, WO 0288167, WO 0212266 y WO 02100879, antagonistas de LTB4 tales como los descritos en el documento US5451700, antagonistas de LTD4 tales como montelukast y zafirlukast, agonistas de receptor de dopamina tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirol y 4-hidroxi-7-[2-[[[3-(2-feniletoksi)-propil]-sulfonil]etil]-amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (siendo el clorhidrato Viozan® - AstraZeneca), e inhibidores de PDE4 tales como Ariflo® (GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Scheanillo-Plough), Arofilline (Almirall Prodesfarma), PD189659 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene) y KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo) así como los descritos en los documentos WO98/18796 y WO03/39544. Tales fármacos broncodilatadores incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio y sales de tiotropio pero también los descritos en los documentos WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357 y WO 03/33495, y agonistas de beta-2-adrenoceptor tales como salbutamol, terbutalina, salmeterol y, especialmente, formoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula I de la publicación de patente internacional PCT n.º WO 00/75114, documento que se incorpora en el presente documento como referencia, preferiblemente compuestos de los ejemplos del mismo, especialmente 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las sustancias farmacológicas antihistamínicas co-terapéuticas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofén, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina. Pueden usarse combinaciones de agentes de la invención y esteroides, agonistas beta-2, inhibidores de PDE4 o antagonistas de LTD4, por ejemplo, en el tratamiento de COPD o, particularmente, asma. Pueden usarse combinaciones de agentes de la invención y agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, inhibidores de PDE4, agonistas de receptor de dopamina o antagonistas de LTB4, por ejemplo, en el tratamiento de asma o, particularmente, COPD.

Otras combinaciones útiles de agentes de la invención con fármacos antiinflamatorios son aquellas con antagonistas de receptores de quimiocina, por ejemplo CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5 tales como antagonistas de Schering-Plough SC-351125, CH-55700 y SCH-D, antagonistas de Takeda tales como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzociclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-aminio (TAK-770), y antagonistas de CCR-5 descritos en los documentos US6166037 (particularmente las reivindicaciones 18 y 19), WO00/66558 (particularmente la reivindicación 8) y WO00/66559 (particularmente la reivindicación 9).

Pueden combinarse inhibidores de Pi3 cinasa, por ejemplo los compuestos de la invención, con un bloqueador del receptor de angiotensina, por ejemplo valsartán (un bloqueador de receptor de angiotensina) y lograr un mayor efecto terapéutico que la administración de valsartán solo. El régimen de combinación también reduce sorprendentemente la tasa de progresión de daño de órgano final cardíaco, renal y cerebral. La combinación provoca efectos antihipertensores potenciados (ya sean hipertensión maligna, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada o secundaria de otro tipo) y reducción de la presión de pulso. La combinación también es eficaz en el tratamiento de arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular, aleteo auricular o remodelación vascular perjudicial. Puede mostrarse además que la combinación es beneficiosa en el tratamiento y la prevención de infarto de miocardio y sus secuelas, y es útil en el tratamiento de aterosclerosis, angina (ya sea estable o inestable), insuficiencia renal (diabética y no diabética), enfermedad vascular periférica, disfunción cognitiva y accidente cerebrovascular. Además, la mejora en la función endotelial con la terapia de combinación proporciona beneficio en enfermedades en las que la función endotelial normal está alterada tales como insuficiencia cardíaca, angina de pecho y diabetes. Además, la combinación puede usarse para el tratamiento o la prevención de hipertensión pulmonar primaria y secundaria, estados de insuficiencia renal, tales como nefropatía diabética, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria y también hipertensión vascular renal, retinopatía diabética, el tratamiento de otros trastornos vasculares, tales como migrañas, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunción cognitiva (tal como enfermedad de Alzheimer), glaucoma y accidente cerebrovascular.

Los agentes de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por interacciones con linfocitos, por ejemplo en el trasplante, tales como rechazo agudo o crónico de aloinjertos o xenoinjertos de células, tejidos u órganos o función de injerto retrasada, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I o II y los trastornos asociados con las mismas, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveitis, oftalmopatía de Grave, alopecia areata y otros, enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes, por ejemplo enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, asma intrínseco, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, aterosclerosis, osteoartritis y dermatitis eczematosa adicionales, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente, enfermedad ocular

5 inflamatoria, miocarditis o hepatitis, isquemia intestinal, choque traumático, cáncer, por ejemplo cáncer de mama, linfomas de células T o leucemias de células T, enfermedades infecciosas, por ejemplo choque tóxico (por ejemplo inducido por superantígenos), choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto o infecciones virales, por ejemplo SIDA, hepatitis viral, infección bacteriana crónica o demencia senil. Los ejemplos de trasplantes de células, tejidos u órganos sólidos incluyen por ejemplo islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, tejido de la córnea, tejido neuronal, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago.

Los agentes de la invención pueden administrarse junto con, por ejemplo como adyuvante de, otros fármacos por ejemplo agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes antiinflamatorios, por ejemplo para el tratamiento o la prevención de rechazo agudo o crónico de aloinjerto o xenoinjerto o trastornos inflamatorios o autoinmunitarios. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden usarse en combinación con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, por ejemplo rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, CCI779, ABT578, AP23573, biolimus 7 o biolimus 9; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo ABT-281 o ASM981; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; sal o ácido micofenólico; micofenolato de mofetilo; 15-desoxiespergualina o un homólogo, análogo o derivado inmunosupresor de la misma; un inhibidor de PKC, por ejemplo tal como se da a conocer en los documentos WO 02/38561 o WO 03/82859, por ejemplo el compuesto del ejemplo 56 ó 70; un inhibidor de JAK3 cinasa, por ejemplo N-bencil-3,4-dihidroxi-bencilidencianoacetamida, α -ciano-(3,4-dihidroxi)-N-bencilcinamamida (Tyrphostin AG 490), prodigiosina 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] WHI-P97, KRX-211, 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo mono-citrato (también denominado CP-690,550), o un compuesto tal como se da a conocer en los documentos WO 04/052359 o WO 05/066156; un agonista o modulador de receptor de S1P, por ejemplo FTY720 opcionalmente fosforilado o un análogo del mismo, por ejemplo 2-amino-2-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol opcionalmente fosforilado o ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico o sus sales farmacéuticamente aceptables; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales frente a receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo una molécula de unión recombinante que tiene al menos una parte del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma, por ejemplo al menos una parte extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo unido a una secuencia de proteína distinta de CTLA4, por ejemplo CTLA4Ig (por ejemplo, designada ATCC 68629) o un mutante de la misma, por ejemplo LEA29Y; inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 ó 3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4.

Los agentes de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos viscerales, enfermedad inflamatoria del intestino, trastorno inflamatorio del intestino, cistitis, por ejemplo cistitis intersticial e incontinencia urinaria incluyendo hipersensibilidad de la vejiga e hiperreflexia del detrusor de la vejiga.

Los agentes de la invención también pueden usarse en el tratamiento de la anemia, según el documento WO2006/040318.

Los agentes de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en forma de un comprimido o cápsula; por vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa; mediante inhalación, por ejemplo en el tratamiento de enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias; por vía intranasal, por ejemplo en el tratamiento de rinitis alérgicas; por vía tópica a la piel, por ejemplo en el tratamiento de dermatitis atópica; o por vía rectal, por ejemplo en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición puede contener un agente co-terapéutico, tal como un fármaco antiinflamatorio, broncodilatador o antihistamínico tal como se describió anteriormente en el presente documento. Tales composiciones pueden prepararse usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. Por tanto las formas farmacéuticas orales pueden incluir comprimidos y cápsulas.

Las formulaciones para su administración tópica pueden adoptar la forma de cremas, pomadas, geles o sistemas de administración transdérmica, por ejemplo parches. Las composiciones para su inhalación pueden comprender aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones de polvo seco.

Cuando la composición comprende una formulación de aerosol, contiene preferiblemente, por ejemplo, un propelente de hidro-fluoroalcano (HFA) tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de los mismos, y puede contener uno o más codisolventes conocidos en la técnica tales como etanol (hasta el 20% en peso), y/o uno o más tensioactivos tales como ácido oleico o trioletato de sorbitano, y/o uno o más agentes de carga tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación de polvo seco, contiene preferiblemente, por ejemplo, el compuesto de fórmula I que tiene un diámetro de partícula de hasta 10 micrómetros, opcionalmente junto con un

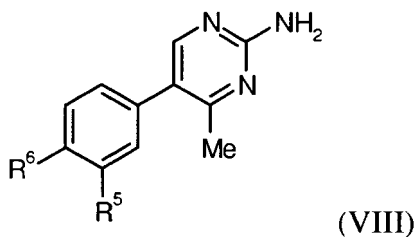
5 diluyente o portador, tal como lactosa, con la distribución de tamaño de partícula deseada y un compuesto que ayuda a proteger frente al deterioro del rendimiento del producto debido a la humedad. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, contiene preferiblemente, por ejemplo, el compuesto de fórmula I o bien disuelto, o bien suspendido, en un vehículo que contiene agua, un codisolvente tal como etanol o propilenglicol y un estabilizante, que puede ser un tensioactivo.

Las dosificaciones de agentes de la invención empleados en la práctica de la presente invención variarán evidentemente dependiendo, por ejemplo, del estado particular que va a tratarse, el efecto deseado y el modo de administración. En general, dosificaciones diarias adecuadas para la administración oral son del orden de 0,1 a 10 mg/kg.

10 **Ejemplos**

Preparación de compuestos finales

En la tabla 1 a continuación se muestran compuestos de fórmula (VIII) que son compuestos de fórmula (I)

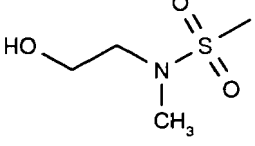
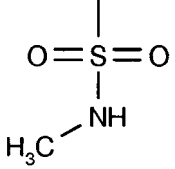
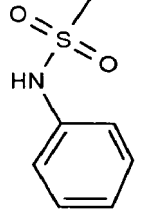
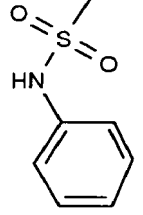
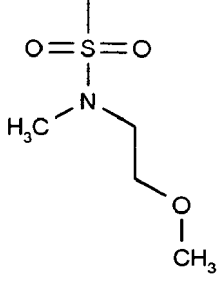
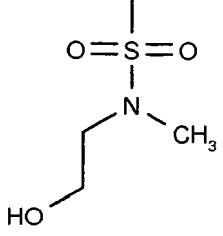


15 describiéndose el método de preparación a continuación en el presente documento. La tabla también muestra datos de espectrometría de masas.

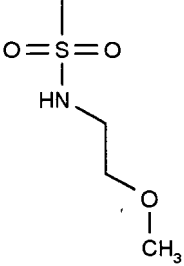
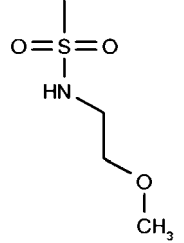
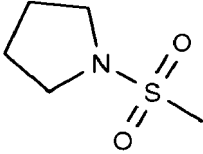
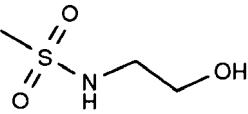
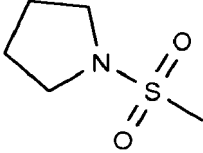
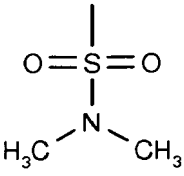
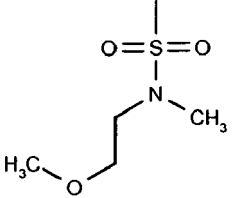
Tabla 1

Ej.	R ⁶	R ⁵	EM [M+H] ⁺
1-1	Cl		375,19
1-2	Br		387,15
1-3	Br		387,19

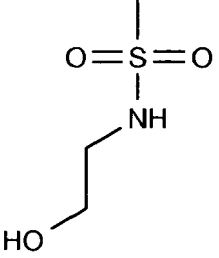
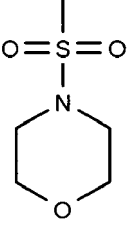
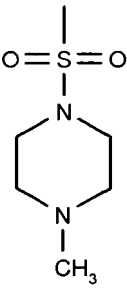
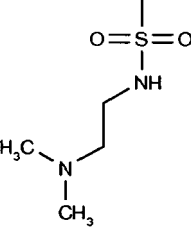
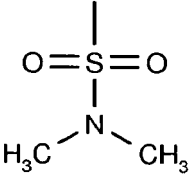
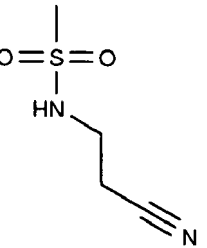
(continuación)

Ej.	R ⁶	R ⁵	EM [M+H] ⁺
1-4	Br		403,19
1-5	Cl		313,37
1-6	CH ₃		355,23
1-7	F		359,25
1-8	Br		417,2
1-9	Cl		357,18

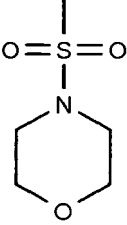
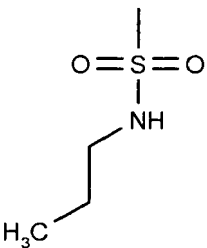
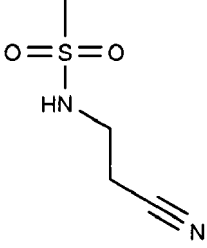
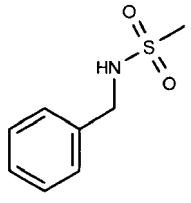
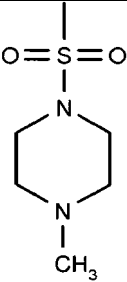
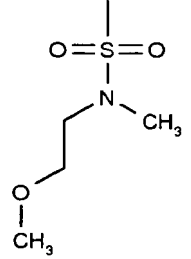
(continuación)

Ej.	R ⁶	R ⁵	EM [M+H] ⁺
1-10	Br		403,17
1-11	Cl		357,23
1-12	Cl		353,25
1-13	O-CH ₃		339,25
1-14	Br		399,17
1-15	Cl		327,22
1-16	Cl		371,25

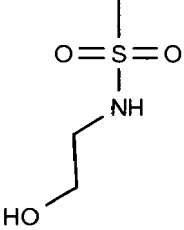
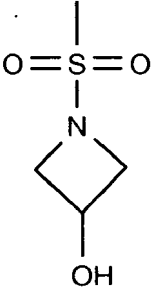
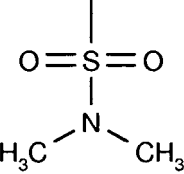
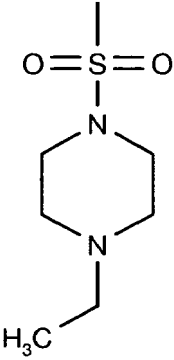
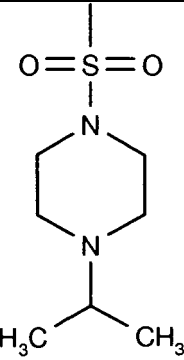
(continuación)

Ej.	R ⁶	R ⁵	EM [M+H] ⁺
1-17	CH ₃		323,17
1-18	Br		415,19
1-19	Br		428,22
1-20	Br		416,19
1-21	CH ₃		307,17
1-22	CH ₃		332,21

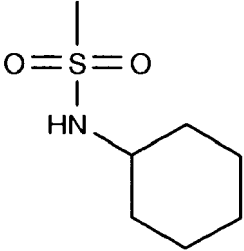
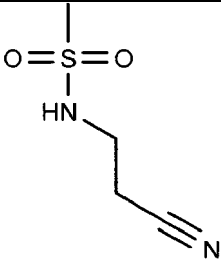
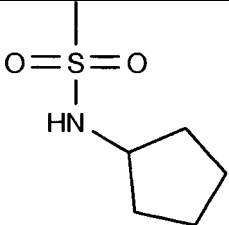
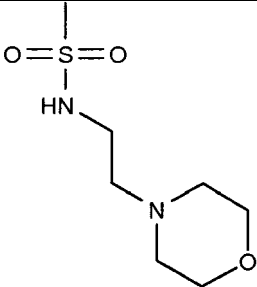
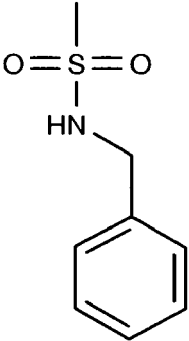
(continuación)

Ej.	R ⁶	R ⁵	EM [M+H] ⁺
1-23	Cl		369,19
1-24	F		325,24
1-25	F		336,21
1-26	CH ₃		369,24
1-27	Cl		382,22
1-28	F		355,25

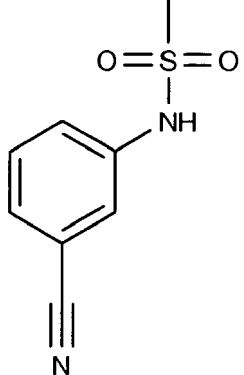
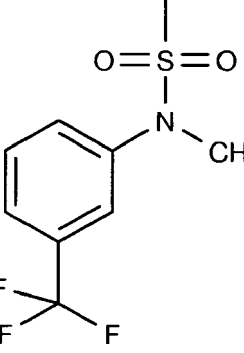
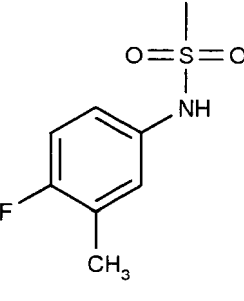
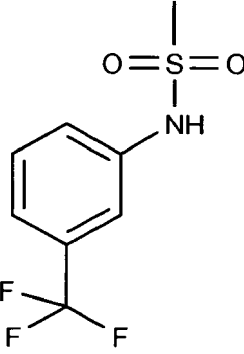
(continuación)

Ej.	R ⁶	R ⁵	EM [M+H] ⁺
1-29	Cl	 <p>Chemical structure: A sulfonamide group (SO₂NH-) is attached to a three-carbon chain ending in a hydroxyl group (HO-).</p>	343,05
1-30	Cl	 <p>Chemical structure: A sulfonamide group (SO₂N-) is attached to a two-carbon chain ending in a hydroxyl group (OH).</p>	355,01
1-31	Br	 <p>Chemical structure: A sulfonamide group (SO₂N-) is attached to a nitrogen atom which is also bonded to two methyl groups (H₃C and CH₃).</p>	373,19
1-32	Cl	 <p>Chemical structure: A sulfonamide group (SO₂N-) is attached to a six-membered ring (piperidine) which is also bonded to a propyl group (H₃C-CH₂-CH₂-).</p>	396,68
1-33	Cl	 <p>Chemical structure: A sulfonamide group (SO₂N-) is attached to a six-membered ring (piperidine) which is also bonded to an isopropyl group (H₃C-CH(CH₃)-).</p>	410,72

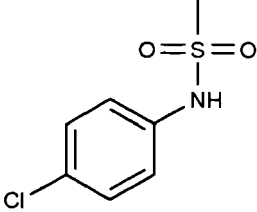
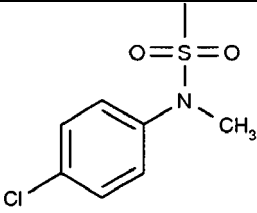
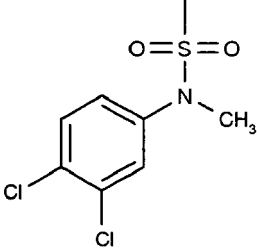
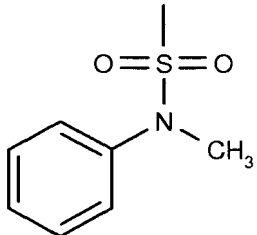
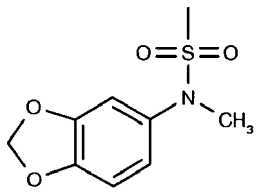
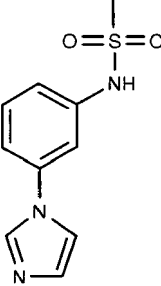
(continuación)

Ej.	R ⁶	R ⁵	EM [M+H] ⁺
1-34	Cl		381,09
1-35	Cl		352,02
1-36	Cl		367,04
1-37	Cl		412,13
1-38	Cl		389,07

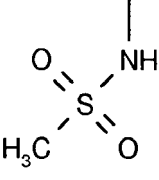
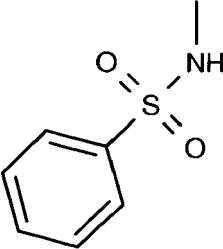
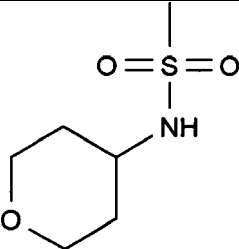
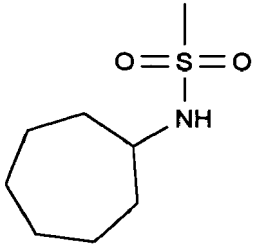
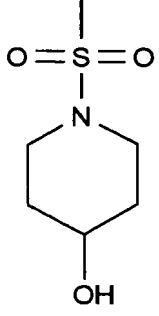
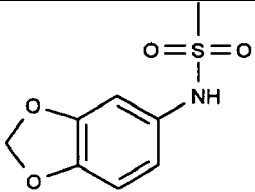
(continuación)

Ej.	R ⁶	R ⁵	EM [M+H] ⁺
1-39	Cl	 <p>Chemical structure: A benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the para position and a sulfonamide group (-NH-SO₂-) at the other para position.</p>	400,12
1-40	Cl	 <p>Chemical structure: A benzene ring with a trifluoromethyl group (-CF₃) at the para position and a sulfonamide group (-NH-SO₂-) at the other para position.</p>	457,14
1-41	Cl	 <p>Chemical structure: A benzene ring with a methyl group (-CH₃) at the para position, a fluorine atom (-F) at the meta position, and a sulfonamide group (-NH-SO₂-) at the other meta position.</p>	407,14
1-42	Cl	 <p>Chemical structure: A benzene ring with a trifluoromethyl group (-CF₃) at the para position and a sulfonamide group (-NH-SO₂-) at the other para position.</p>	443,13

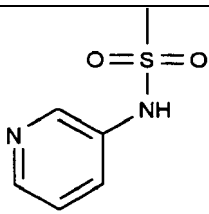
(continuación)

Ej.	R ⁶	R ⁵	EM [M+H] ⁺
1-43	Cl		409,09
1-44	Cl		423,07
1-45	Cl		459,03
1-46	Cl		389,05
1-47	Cl		433,04
1-48	Cl		440,22

(continuación)

Ej.	R ⁶	R ⁵	EM [M+H] ⁺
1-49	Cl		313,16
1-50	Cl		375,06
1-51	Cl		383,12
1-52	Cl		394,92
1-53	Cl		383,11
1-54	Cl		419,07

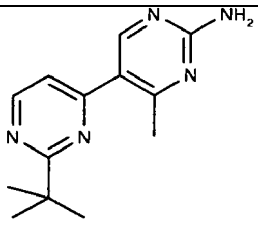
(continuación)

Ej.	R ⁶	R ⁵	EM [M+H] ⁺
1-55	Cl		419,07

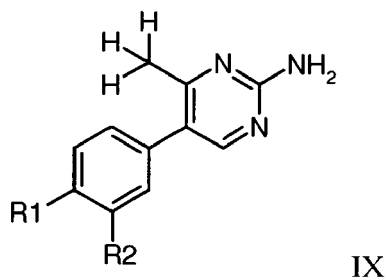
Un compuesto de referencia de la presente invención es tal como se muestra en la tabla 2 a continuación. El método de preparación se describe a continuación en el presente documento.

5

Tabla 2

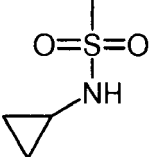
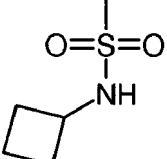
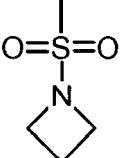
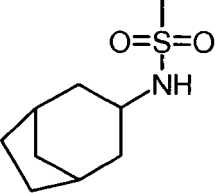
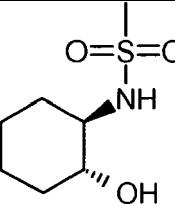
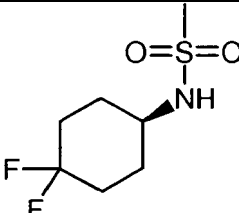
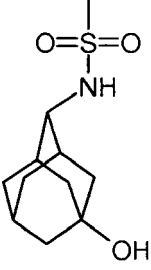
Ej.	Estructura química	Nombre	EM [M+H] ⁺
2-1		2-terc-butil-4'-metil-[4,5']bipiridinil-2'-ilamina	244,27

Aún compuestos de fórmula (I) adicionalmente preferidos que son de fórmula (IX)

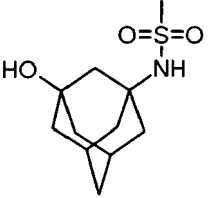
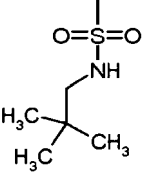
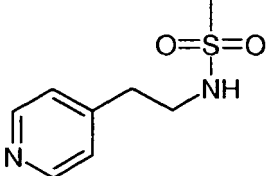
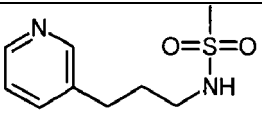
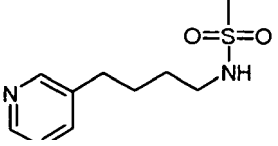
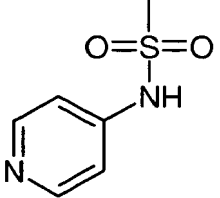
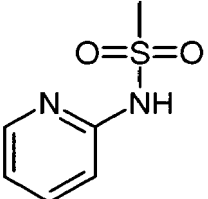
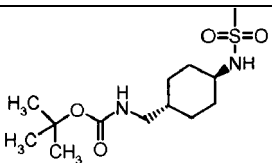


son tal como se muestran en la tabla 3 a continuación:

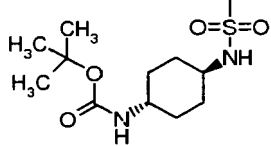
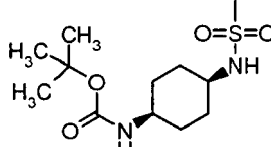
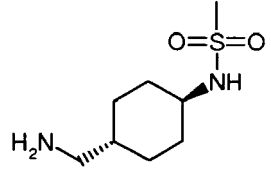
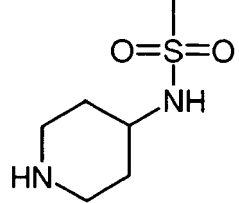
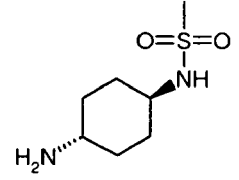
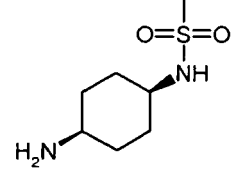
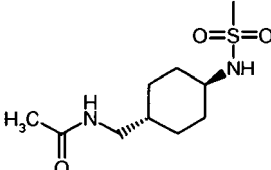
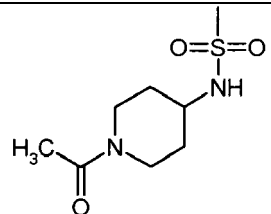
10

Ej.	R ¹	R ²	EM [M+H] ⁺
3-1	Cl		338,81
3-2	Cl		352,80
3-3	Cl		338,79
3-4	Cl		406,94
3-5	Cl		396,91
3-6	Cl		417,06
3-7	Cl		449,6

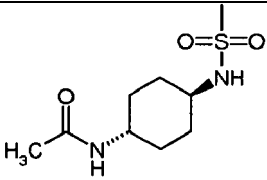
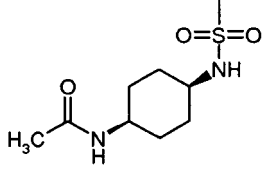
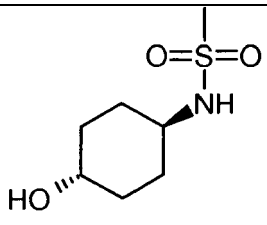
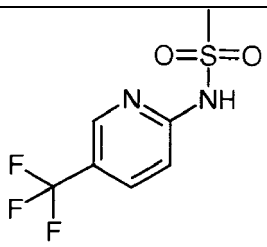
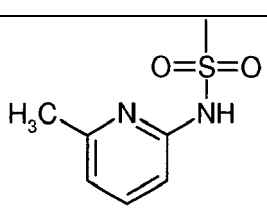
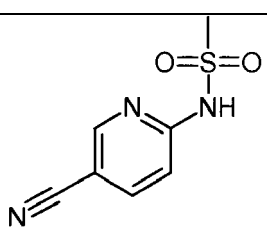
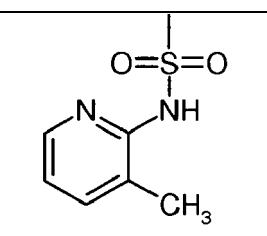
(continuación)

Ej.	R ¹	R ²	EM [M+H] ⁺
3-8	Cl		449,1
3-9	Cl		368,85
3-10	Cl		404,36
3-11	Cl		418,35
3-12	Cl		432,26
3-13	Cl		375,97
3-14	Cl		376,06
3-15			509,7

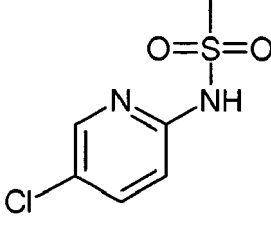
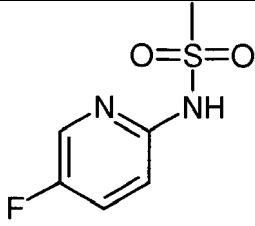
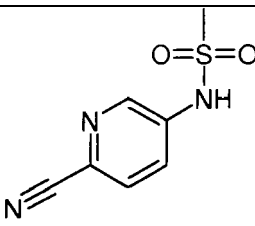
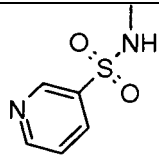
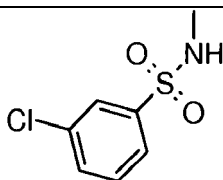
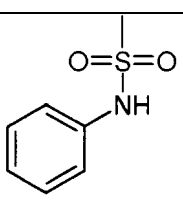
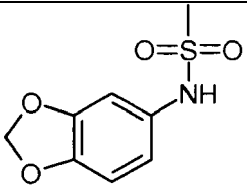
(continuación)

Ej.	R ¹	R ²	EM [M+H] ⁺
3-16			496,4
3-17			496,38
3-18	Cl		409,8
3-19	Cl		382,08
3-20	Cl		395,87
3-21	Cl		395,87
3-22	Cl		452,38
3-23	Cl		424,1

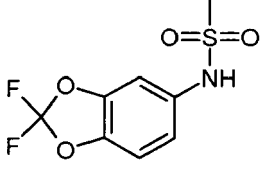
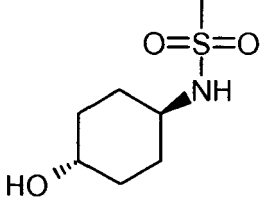
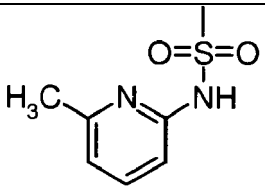
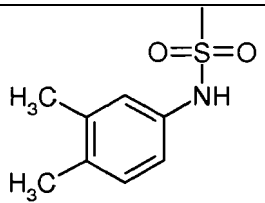
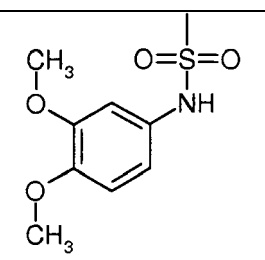
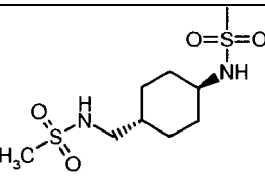
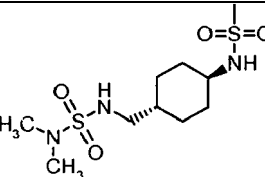
(continuación)

Ej.	R ¹	R ²	EM [M+H] ⁺
3-24	Cl		437,94
3-25	Cl		437,94
3-26	Cl		397,41
3-27	Cl		442,07
3-28	Cl		388,04
3-29	Cl		399,10
3-30	Cl		388,10

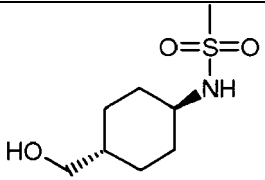
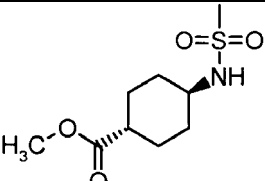
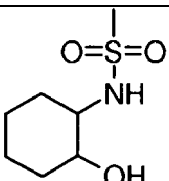
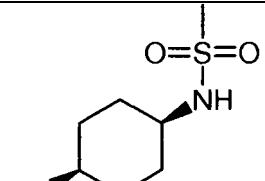
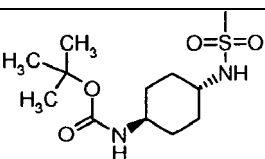
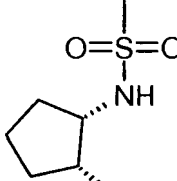
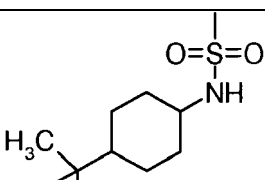
(continuación)

Ej.	R ¹	R ²	EM [M+H] ⁺
3-31	Cl		407,94
3-32	Cl		391,99
3-33	Cl		399,00
3-34	Cl		374,02
3-35	Cl		407,00
3-36	CF ₃		409,00
3-37	CF ₃		452,97

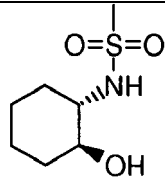
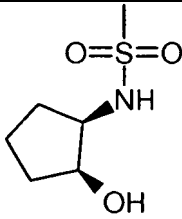
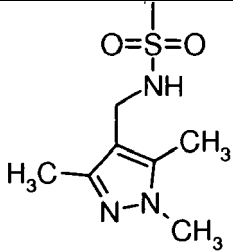
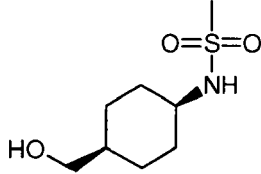
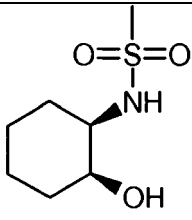
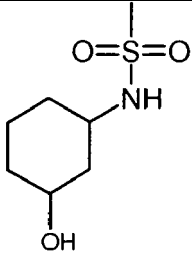
(continuación)

Ej.	R ¹	R ²	EM [M+H] ⁺
3-38	CF ₃		488,98
3-39	CF ₃		431,11
3-40	CF ₃		424,09
3-41	CF ₃		437,04
3-42	CF ₃		469,03
3-43	CF ₃		522,05
3-44	CF ₃		551,05

(continuación)

Ej.	R ¹	R ²	EM [M+H] ⁺
3-45	CF ₃		445,07
3-46	CF ₃		473,05
3-47	CF ₃		431,05
3-48	CF ₃		431,11
3-49	CF ₃		530,06
3-50	CF ₃		417,09
3-51	CF ₃		471,09

(continuación)

Ej.	R ¹	R ²	EM [M+H] ⁺
3-52	CF ₃		431,11
3-53	CF ₃		417,03
3-54	CF ₃		455,07
3-55	CF ₃		445,06
3-56	CF ₃		431,10
3-57	Cl		397,5

Haciendo referencia a los siguientes ejemplos, se sintetizan compuestos de las realizaciones preferidas usando los métodos descritos en el presente documento, u otros métodos, que se conocen en la técnica.

- 5 Debe entenderse que los compuestos orgánicos según las realizaciones preferidas pueden mostrar el fenómeno de tautomerismo. Dado que las estructuras químicas dentro de esta memoria descriptiva sólo pueden representar una de las posibles formas tautoméricas, debe entenderse que las realizaciones preferidas abarcan cualquier forma

tautomérica de la estructura dibujada.

Se entiende que la invención no se limita a las realizaciones expuestas en el presente documento para ilustración, sino que abarca todas las formas de las mismas que entran dentro del alcance de la descripción anterior.

Condiciones generales:

- 5 Los espectros de masas se ejecutan en sistemas de CL-EM usando ionización por electrospray. Son o bien combinaciones de HPLC Agilent 1100 / espectrómetro de masas de Micromass Platform o bien Waters Acquity UPLC con espectrómetro de masas SQD. [M+H]⁺ se refiere a pesos moleculares monoisotópicos.

Los espectros de RMN se ejecutan en espectrómetros de RMN Bruker AVANCE 400 de acceso abierto usando ICON-NMR. Los espectros se miden a 298 K y se obtiene la referencia usando el pico de disolvente.

- 10 Los diversos materiales de partida, productos intermedios y compuestos de las realizaciones preferidas pueden aislarse y purificarse, cuando sea apropiado, usando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación y cromatografía. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtienen de proveedores comerciales y se usan sin purificación adicional. Pueden prepararse sales a partir de compuestos mediante procedimientos de formación de sales conocidos.

- 15 Además se han usado diversos reactivos y materiales comerciales disponibles de. Tales reactivos y materiales pueden obtenerse fácilmente de los proveedores indicados.

Para los siguientes ejemplos así como a lo largo de la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se definen, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

Abreviaturas:

- 20 DMF dimetil-formamida

DIPEA diisopropiletilamina

h hora

min minutos

NMP N-metilpirrolidina

- 25 THF tetrahidrofurano

MeOH metanol

DCM diclorometano

EtOAc acetato de etilo

EtOH etanol

- 30 CL-EM cromatografía de líquidos con espectrometría de masas

TEA trietilamina

TFA ácido trifluoroacético

HPLC cromatografía de líquidos de alto rendimiento

Ejemplo 1-1:

- 35 5-(2-Amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-fenil-bencenosulfonamida

Etapa 1: 2-cloro-5-(2-oxo-propil)-N-fenil-bencenosulfonamida

- 5 Se disuelve clorhidrato de anilina (64,8 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) en un tubo de reacción y se añade Na_2CO_3 (85 mg) disuelto en agua (0,5 ml). A esta mezcla se le añade cloruro de 2-cloro-5-(2-oxo-propil)-bencenosulfonilo (115 mg, 0,43 mmol) (producto intermedio A, preparado tal como se describe en el documento WO03072557, página 77) en 1,4-dioxano (1 ml). Se deja la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se monitoriza mediante CL-EM. Se agita la mezcla de reacción durante la noche con amino-poliestireno (300 mg) e isocianato macroporoso (300 mg), se filtra y se lava la resina con MeOH (0,5 ml). Se concentra el filtrado a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 1 alternativa:

Alternativamente la transformación puede llevarse a cabo usando piridina como disolvente.

10 Etapa 2: 2-cloro-5-{1-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-2-oxo-propil}-N-fenilbencenosulfonamida

Se añade 2-cloro-5-(2-oxo-propil)-N-fenil-bencenosulfonamida (65 mg, 0,20 mmol) a una disolución de N,N-dimetilformamida-dimetil-acetilo (107 μl) en DCM (1 ml). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-fenil-bencenosulfonamida

- 15 Se suspende clorhidrato de guanidina (48 mg, 0,55 mmol) en 0,55 ml de NaOEt 1 M en EtOH y se agita durante 10 minutos. Se filtra la suspensión y se añade la disolución resultante a 2-cloro-5-{1-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-2-oxo-propil}-N-fenilbencenosulfonamida (residuo bruto de la etapa 2) en 0,5 ml de EtOH. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y después se evapora hasta la sequedad. La purificación del producto bruto mediante CL-EM preparativa proporciona el compuesto del título.

20 **Ejemplos 1-2 a 1-38:**

Estos compuestos, concretamente

- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-bromo-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo 1-2)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-bromo-N-propil-bencenosulfonamida (ejemplo 1-3)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-bromo-N-(2-hidroxi-etil)-N-metilbencenosulfonamida (ejemplo 1-4)
- 25 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-metil-bencenosulfonamida (ejemplo 1-5)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-metil-N-fenil-bencenosulfonamida (ejemplo 1-6)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-fluoro-N-fenil-bencenosulfonamida (ejemplo 1-7)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-bromo-N-(2-metoxi-etil)-N-metilbencenosulfonamida (ejemplo 1-8)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(2-hidroxi-etil)-N-metilbencenosulfonamida (ejemplo 1-9)
- 30 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-bromo-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo 1-10)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo 1-11)
- 5-[4-cloro-3-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-4-metil-pirimidin-2-ilamina (ejemplo 1-12)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxi-bencenosulfonamida (ejemplo 1-13)
- 5-[4-bromo-3-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-4-metil-pirimidin-2-ilamina (ejemplo 1-14)
- 35 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (ejemplo 1-15)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(2-metoxi-etil)-N-metilbencenosulfonamida (ejemplo 1-16)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(2-hidroxi-etil)-2-metil-bencenosulfonamida (ejemplo 1-17)

- 5-[4-bromo-3-(morfolin-4-sulfonyl)-fenil]-4-metil-pirimidin-2-ilamina (ejemplo 1-18)
- 5-[4-bromo-3-(4-metil-piperazin-1-sulfonyl)-fenil]-4-metil-pirimidin-2-ilamina (ejemplo 1-19)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-bromo-N-(2-dimetilamino-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo 1-20)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2,N,N-trimetil-bencenosulfonamida (ejemplo 1-21)
- 5 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(2-ciano-etil)-2-metil-bencenosulfonamida (ejemplo 1-22)
- 5-[4-cloro-3-(morfolin-4-sulfonyl)-fenil]-4-metil-pirimidin-2-ilamina (ejemplo 1-23)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-fluoro-N-propil-bencenosulfonamida (ejemplo 1-24)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(2-ciano-etil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (ejemplo 1-25)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-bencil-2-metil-bencenosulfonamida (ejemplo 1-26)
- 10 5-[4-cloro-3-(4-metil-piperazin-1-sulfonyl)-fenil]-4-metil-pirimidin-2-ilamina (ejemplo 1-27)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-fluoro-N-(2-metoxi-etil)-N-metilbencenosulfonamida (ejemplo 1-28)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo 1-29)
- 1-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-bencenosulfonyl]-azetidín-3-ol (ejemplo 1-30)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-bromo-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (ejemplo 1-31)
- 15 5-[4-cloro-3-(4-etil-piperazin-1-sulfonyl)-fenil]-4-metil-pirimidin-2-ilamina (ejemplo 1-32)
- 5-[4-cloro-3-(4-isopropil-piperazin-1-sulfonyl)-fenil]-4-metil-pirimidin-2-ilamina (ejemplo 1-33)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-ciclohexil-bencenosulfonamida (ejemplo 1-34)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(2-ciano-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo 1-35)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-ciclopentil-bencenosulfonamida (ejemplo 1-36)
- 20 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo 1-37)
- 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-bencil-2-cloro-bencenosulfonamida (ejemplo 1-38)

se preparan de manera análoga al ejemplo 1-1 a partir de las aminas comerciales y productos intermedios de cloruro de bencenosulfonyl apropiados. Se recuperan los compuestos de las mezclas de reacción y se purifican usando CL-EM preparativa.

25 **Ejemplo 1-39:**

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(3-ciano-fenil)-bencenosulfonamida

Etapa 1: 2-cloro-N-(3-ciano-fenil)-5-(2-oxo-propil)-bencenosulfonamida

- 30 Se disuelve 3-aminobenzonitrilo (442 mg, 3,7 mmol, 1 eq.) en piridina seca (606 ul, 7,5 mmol, 2 eq.), bajo una atmósfera inerte de argón. Se añade cloruro de 2-cloro-5-(2-oxo-propil)-bencenosulfonyl (producto intermedio A) (1,0 g, 3,7 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminan los disolventes a vacío y se disuelve el residuo en DCM y HCl 0,5 M. Se separan las fases y se lava la parte orgánica con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: 2-cloro-N-(3-ciano-fenil)-5-{1-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-2-oxopropil}-bencenosulfonamida

Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1-1 sustituyendo 2-cloro-5-(2-oxopropil)-N-fenil-bencenosulfonamida por 2-cloro-N-(3-ciano-fenil)-5-(2-oxopropil)-bencenosulfonamida y agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(3-ciano-fenil)-bencenosulfonamida

- 5 Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1-1 sustituyendo 2-cloro-5-{1-[1-dimetilaminomet-(E)-ilideno]-2-oxo-propil}-N-fenil-bencenosulfonamida por 2-cloro-N-(3-ciano-fenil)-5-{1-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-2-oxo-propil}-bencenosulfonamida (producto bruto de la etapa 2). Se lleva a cabo la reacción a 60°C durante 24 horas y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con MeOH al 0-10%:DCM proporciona el compuesto del título.

10 **Ejemplos 1-40 a 1-48:**

Estos compuestos, concretamente

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-metil-N-(3-trifluorometil-fenil)-bencenosulfonamida (ejemplo 1-40)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-bencenosulfonamida (ejemplo 1-41)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(3-trifluorometil-fenil)-bencenosulfonamida (ejemplo 1-42)

- 15 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-bencenosulfonamida (ejemplo 1-43)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-N-metilbencenosulfonamida (ejemplo 1-44)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(3,4-dicloro-fenil)-N-metilbencenosulfonamida (ejemplo 1-45)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-metil-N-fenil-bencenosulfonamida (ejemplo 1-46)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-cloro-N-metilbencenosulfonamida (ejemplo 1-47)

- 20 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(3-imidazol-1-il-fenil)-bencenosulfonamida (ejemplo 1-48)

se preparan de manera análoga al ejemplo 1-39 a partir de cloruro de 2-cloro-5-(2-oxo-propil)-bencenosulfonilo (producto intermedio A) y el material de partida de amina/anilina apropiado. Las reacciones se llevan a cabo con adición de guanidina que oscila entre 1,1 equivalentes y 4,4 equivalentes en la cantidad apropiada de EtOH/NaOEt y temperaturas de reacción que oscilan entre la temperatura ambiente y 60°C. Se recuperan los compuestos de las mezclas de reacción y se purifican usando técnicas convencionales tales como, por ejemplo, cromatografía ultrarrápida.

- 25

Ejemplo 1-49:

N-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-fenil]-metanosulfonamida

Etapa 1: N-[2-cloro-5-(2-oxo-propil)-fenil]-metanosulfonamida

- 30 A una disolución de 1-(3-amino-4-cloro-fenil)-propan-2-ona (producto intermedio D) (0,5 g, 2,73 mmol) en DCM (2 ml) y piridina (1 ml) se le añade gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,34 g, 0,23 ml, 3,0 mmol) a 0°C (baño de hielo). Se deja calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agita durante 3 días. Se eliminan los disolventes a vacío y se disuelve el residuo en EtOAc y se lava con agua, se seca la parte orgánica sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío. La purificación del residuo bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con EtOAc proporciona el compuesto del título.
- 35

Etapa 2: N-(2-cloro-5-{1-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-2-oxo-propil}-fenil)-metanosulfonamida

Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1-39 sustituyendo 2-cloro-N-(3-ciano-fenil)-5-(2-oxopropil)-bencenosulfonamida por N-[2-cloro-5-(2-oxo-propil)-fenil]-metanosulfonamida (producto bruto de la etapa 1) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: N-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-fenil]-metanosulfonamida

Se prepara una disolución de guanidina (base libre) en EtOH tal como sigue: se disuelve clorhidrato de guanidina (1 g, 10,5 mmol) en EtOH (11 ml) y se añade NaOEt en EtOH (21%, 3 M) (3,9 ml, 12 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se filtra la mezcla para eliminar el cloruro de sodio, dando como resultado una disolución transparente.

Se disuelve N-(2-cloro-5-{1-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-2-oxo-propil}-fenil)-metanosulfonamida (producto bruto de la etapa 2) en EtOH (2 ml). Entonces se añade la disolución de guanidina en EtOH (3,6 ml, 2,4 mmol) y se calienta la mezcla de reacción a 80°C durante 3 horas. Se eliminan los disolventes a vacío y se disuelve el residuo resultante en HCl 2 M (ac) y se lava con EtOAc, se ajusta la parte acuosa a pH 6 mediante la adición de NaOH 2 M (ac) y se extrae con EtOAc (3x). Se seca la parte orgánica combinada sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a vacío y se tritura la espuma resultante con MeOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco.

Ejemplo 1-50:N-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-fenil]-bencenosulfonamida

Se colocan N-[2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida (producto intermedio B) (50 mg, 0,13 mmol), 5-bromo-4-metil-pirimidin-2-ilamina (producto intermedio C) (26 mg, 0,14 mmol) y PdCl₂(dppf).DCM (10 mg, 0,013 mmol) en un vial para microondas que contiene DME desgasificado (3 ml) y Na₂CO₃ 2 M (1 ml). Se calienta la mezcla resultante usando radiación por microondas a 100°C durante 45 minutos. Se diluye la mezcla de reacción con DCM, se añade MgSO₄ y se filtra la mezcla a través de Celite® (agente de filtración). Se absorbe el filtrado sobre sílice y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con MeOH:DCM (MeOH a del 1% al 2%) proporciona el compuesto del título.

Ejemplos 1-51 a 1-53:

Estos compuestos, concretamente

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(tetrahidro-piran-4-il)-bencenosulfonamida (ejemplo 1-51)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-cicloheptil-bencenosulfonamida (ejemplo 1-52)

1-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-piperidin-4-ol (ejemplo 1-53)

se preparan de manera análoga al ejemplo 1-39 a partir de cloruro de 2-cloro-5-(2-oxo-propil)-bencenosulfonilo (producto intermedio A) y el material de partida de amina/piperidina apropiado. Se recuperan los compuestos de las mezclas de reacción y se purifican usando técnicas convencionales tales como, por ejemplo, cromatografía ultrarrápida.

Ejemplo 1-54:5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-clorobencenosulfonamidaEtapa 1: N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-cloro-5-(2-oxo-propil)-bencenosulfonamida

Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1-39 sustituyendo 3-aminobenzonitrilo por 3,4-(metilenedioxi)anilina. La purificación del residuo bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con EtOAc/iso-hexanos (30%) proporciona el compuesto del título.

Etapa 2: N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-cloro-5-{1-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-2-oxopropil}-bencenosulfonamida

Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1-39 sustituyendo 2-cloro-N-(3-ciano-fenil)-5-(2-oxopropil)-bencenosulfonamida por N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-cloro-5-(2-oxo-propil)-bencenosulfonamida y sustituyendo N,N-dimetilformamida-dimetil-acetilo por t-butoxi-bis(dimetilamino)metano para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-clorobencenosulfonamida

Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1-39 sustituyendo 2-cloro-N-(3-ciano-fenil)-5-{1-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-2-oxo-propil}-bencenosulfonamida por N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-cloro-5-{1-[1-

dimetilamino-met-(E)-ilideno]-2-oxo-propil)-bencenosulfonamida para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 1-55:

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-piridin-3-il-bencenosulfonamida

5 Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1-54 sustituyendo 3,4-(metilenedioxi)anilina en la etapa 1 por 3-aminopiridina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 2-1:

2-tert-butil-4'-metil-[4,5']bipirimidinil-2'-ilamina

Etapas 1: 1-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona

Este compuesto se prepara tal como se describe en el documento WO2004096797.

10 Etapas 2: 2-tert-butil-4'-metil-[4,5']bipirimidinil-2'-ilamina

Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1-1 (etapas 2 y 3) sustituyendo 1-[4-cloro-3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-propan-2-ona por 1-(2-tert-butilpirimidin-4-il)-propan-2-ona para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplos 3-1 a 3-17:

15 Estos compuestos, concretamente

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-ciclopropil-bencenosulfonamida (ejemplo 3-1)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-ciclobutil-bencenosulfonamida (ejemplo 3-2)

5-[3-(azetidín-1-sulfonil)-4-cloro-fenil]-4-metil-pirimidin-2-ilamina (ejemplo 3-3)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-biciclo[3,2,1]oct-3-il-2-clorobencenosulfonamida (ejemplo 3-4)

20 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)bencenosulfonamida (ejemplo 3-5)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(4,4-difluoro-ciclohexil)-bencenosulfonamida (ejemplo 3-6)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-bencenosulfonamida (ejemplo 3-7)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(3-hidroxi-adamantan-1-il)-bencenosulfonamida (ejemplo 3-8)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(2,2-dimetil-propil)-bencenosulfonamida (ejemplo 3-9)

25 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(2-piridin-4-il-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo 3-10)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(3-piridin-3-il-propil)-bencenosulfonamida (ejemplo 3-11)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(4-piridin-3-il-butil)-bencenosulfonamida (ejemplo 3-12)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-piridin-2-il-2-cloro-bencenosulfonamida (ejemplo 3-13)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-piridin-4-il-2-cloro-bencenosulfonamida (ejemplo 3-14)

30 éster terc-butílico del ácido trans-{4-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-bencenosulfonilamino]-ciclohexilmetil}-carbámico (ejemplo 3-15)

éster terc-butílico del ácido trans-{4-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-bencenosulfonilamino]-ciclohexil}-carbámico (ejemplo 3-16)

éster terc-butílico del ácido cis-{4-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-bencenosulfonilamino]-ciclohexil}-carbámico (ejemplo 3-17)

5 se preparan de manera análoga al ejemplo 1-1 a partir de las aminas y productos intermedios de cloruro de bencenosulfonilo apropiados. Se recuperan los compuestos de las mezclas de reacción y se purifican usando técnicas convencionales tales como, por ejemplo, cromatografía ultrarrápida.

Ejemplo 3-18:

N-(4-aminometil-ciclohexil)-5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-clorobencenosulfonamida

10 Se añade HCl 4 M en dioxano (1,2 ml) a una disolución con agitación de éster terc-butílico del ácido {4-[5-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-2-clorobencenosulfonilamino]-ciclohexilmetil}-carbámico (ejemplo 3-17) (0,25 g, 0,49 mmol) en dioxano (1 ml). Tras 18 h se elimina el disolvente para dar el compuesto del título.

Ejemplos 3-19 a 3-21:

Estos compuestos, concretamente

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-piperidin-4-il-bencenosulfonamida (ejemplo 3-19)

trans-N-(4-amino-ciclohexil)-5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-clorobencenosulfonamida (ejemplo 3-20)

15 cis-N-(4-amino-ciclohexil)-5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-clorobencenosulfonamida (ejemplo 3-21)

se preparan de manera análoga al ejemplo 3-18 a partir de las aminas protegidas con BOC apropiadas. Se recuperan los compuestos de las mezclas de reacción y se purifican usando técnicas convencionales tales como, por ejemplo, cromatografía ultrarrápida.

Ejemplo 3-22:

20 N-{4-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-bencenosulfonilamino]-ciclohexilmetil}-acetamida

Se añade cloruro de acetilo (0,045 ml, 0,066 mmol) a una disolución con agitación de N-(4-aminometil-ciclohexil)-5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-clorobencenosulfonamida (ejemplo 3-18) (0,090 g, 0,22 mmol) en piridina seca (1 ml). Tras 30 min. se absorbe la mezcla de reacción sobre sílice y se purifica el producto mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título.

25 **Ejemplos 3-23 a 3-25:**

Estos compuestos, concretamente

N-(1-acetil-piperidin-4-il)-5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-clorobencenosulfonamida (ejemplo 3-23)

trans-N-{4-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-bencenosulfonilamino]-ciclohexil}-acetamida (ejemplo 3-24)

cis-N-{4-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-bencenosulfonilamino]-ciclohexil}-acetamida (ejemplo 3-25)

30 se preparan de manera análoga al ejemplo 3-22 a partir de las aminas apropiadas (ejemplos 3-19, 3-20, 3-21). Se recuperan los compuestos de las mezclas de reacción y se purifican usando técnicas convencionales tales como, por ejemplo, cromatografía ultrarrápida.

Ejemplo 3-26:

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonamida

35 Etapa 1: 5-bromo-2-cloro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonamida

Se añaden cloruro de 5-bromo-2-cloro-bencenosulfonilo (1,0 g, 3,45 mmol) (producto intermedio E, etapa 1) y piridina (2 ml) a una suspensión con agitación de trans-4-aminociclohexanol (2,0 g, 17,2 mmol) suspendido en DCM (20 ml). Tras 18 h, se eliminan los disolventes y se reparte el residuo entre HCl 1 M ac y acetato de etilo. Se seca el extracto orgánico sobre Mg₂SO₄ y se elimina el disolvente. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre

sílice, eluyendo con acetato de etilo:hexano (de 1:1 a 1:0) para dar el compuesto del título.

Etapa 2: 2-cloro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencenosulfonamida

5 Se burbujea nitrógeno a través de una mezcla con agitación de 5-bromo-2-cloro-N-(4-hidroxiciclohexil)-bencenosulfonamida (0,832 g, 2,26 mmol), bis(pinacolato)diborano (0,63 g, 2,48 mmol) y acetato de potasio (0,332 g, 3,39 mmol) en DME (15 ml) durante 15 min. Se añade PdCl₂(dppf).DCM (0,184 g, 0,23 mmol) y se agita la reacción a 90°C durante 18 h bajo nitrógeno. Se deja enfriar la reacción, después se diluye con acetato de etilo, se filtra a través de un lecho de Celite® (agente de filtración) y se concentra. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava con agua, seguido por salmuera, y se seca (MgSO₄). Se elimina el disolvente para dar el compuesto del título (1,48 g) que se usa en bruto en la siguiente etapa.

10 Etapa 3: 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonamida

15 Se colocan la 2-cloro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencenosulfonamida en bruto de la etapa 2 (1,48 g), 5-bromo-4 metil-pirimidin-2-ilamina (producto intermedio C) (0,669 g, 3,36 mmol) y PdCl₂(dppf).DCM (0,436 g, 0,53 mmol) en un vial para microondas que contiene DME desgasificado (10 ml) y Na₂CO₃ 2 M (2 ml). Se calienta la mezcla resultante usando radiación microondas a 100°C durante 15 minutos. Tras la evaporación del disolvente, se purifica la mezcla de reacción mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con etanol para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 3-27:

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

Etapa 1: 5-bromo-2-cloro-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida

20 Se prepara el compuesto del título tal como se describe para 5-bromo-2-cloro-N-fenilbencenosulfonamida (producto intermedio E, etapa 2), sustituyendo la anilina en este procedimiento por 5-trifluorometil-piridin-2-ilamina.

Etapa 2: 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)bencenosulfonamida

25 Se carga un tubo para microondas de 5 ml con 5-bromo-2-cloro-N-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida (0,067 g, 0,16 mmol) y DME (desgasificado, 3 ml), 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina (producto intermedio G) (0,0535 g, 0,19 mmol), disolución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (640 ml) y PdCl₂(dppf).DCM (0,00448 g, 5,4 mmol) y se calienta la mezcla usando radiación por microondas a 110°C durante 15 min. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se lleva la mezcla a acetato de etilo (50 ml), se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra a vacío. Se tritura el producto bruto con DCM (0,5 ml), se filtra y se lava con DCM para proporcionar el compuesto del título puro.

30 **Ejemplos 3-28 a 3-33:**

Estos compuestos, concretamente

5-(2-amino-4-metil-piridin-5-il)-2-cloro-N-(6-metil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida (ejemplo 3-28)

5-(2-amino-4-metil-piridin-5-il)-2-cloro-N-(5-ciano-piridin-2-il)-bencenosulfonamida (ejemplo 3-29)

5-(2-amino-4-metil-piridin-5-il)-2-cloro-N-(3-metil-piridin-2-il)-bencenosulfonamida (ejemplo 3-30)

35 5-(2-amino-4-metil-piridin-5-il)-2-cloro-N-(5-fluoro-piridin-2-il)-bencenosulfonamida (ejemplo 3-31)

5-(2-amino-4-metil-piridin-5-il)-2-cloro-N-(5-cloro-piridin-2-il)-bencenosulfonamida (ejemplo 3-32)

5-(2-amino-4-metil-piridin-5-il)-2-cloro-N-(6-ciano-piridin-3-il)-bencenosulfonamida (ejemplo 3-33)

se preparan mediante un procedimiento similar al ejemplo 3-27 usando la amina apropiada en la primera etapa.

Ejemplo 3-34:

40 [5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-clorofenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico

Etapa 1: [5-bromo-2-cloro-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico

Este compuesto se prepara de manera análoga al producto intermedio E (etapa 2), sustituyendo cloruro de 5-bromo-2-cloro-bencenosulfonilo en este procedimiento por cloruro de piridin-3-sulfonilo y anilina por 5-bromo-2-cloroanilina para proporcionar el compuesto del título.

5 Etapa 2: [5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-clorofenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico

Este compuesto se prepara tal como se describe para el ejemplo 3-25 (etapa 2) a partir de 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina (producto intermedio G) y [5-bromo-2-cloro-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico.

Ejemplo 3-35:

10 N-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-fenil]-3-cloro-benceno sulfonamida

Este compuesto se prepara mediante un procedimiento análogo al ejemplo 3-34, sustituyendo cloruro de piridin-3-sulfonilo por cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo en la primera etapa.

Ejemplo 3-36:

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-fenil-2-trifluorometil-bencenosulfonamida

- 15 Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 3-26 sustituyendo 2-cloro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencenosulfonamida, en la etapa 3, por 2-trifluorometil-N-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencenosulfonamida (producto intermedio F) y cambiando la temperatura/tiempo de reacción a 120°C/15 min.

Ejemplo 3-37:

20 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-trifluorometilbencenosulfonamida

Etapa 1: N-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-cloro-2-trifluorometil-bencenosulfonamida

Este compuesto se prepara de manera análoga al producto intermedio E (etapa 2) sustituyendo cloruro de 5-bromo-2-cloro-bencenosulfonilo por cloruro de 5-cloro-2-trifluorometil-bencenosulfonilo y sustituyendo anilina por 3,4-(metilenedioxi)anilina para proporcionar el compuesto del título.

25 Etapa 2: 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-trifluorometilbencenosulfonamida

- 30 Se colocan N-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-cloro-2-trifluorometil-bencenosulfonamida (0,088 g, 0,23 mmol), 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina (producto intermedio G, preparado según el documento WO 2007/084786, pág. 92) (0,082 g, 0,34 mmol) y PdCl₂(dppf).DCM (0,0185 g, 0,023 mmol) en un vial para microondas que contiene DME desgasificado (2 ml) y Na₂CO₃ 2 M (0,23 ml). Se calienta la mezcla resultante usando radiación por microondas a 120°C durante 60 minutos. Tras la evaporación del disolvente, se purifica la mezcla de reacción mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con ciclohexano/EtOAc (1:2) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplos 3-38 a 3-56:

Estos compuestos, concretamente

35 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida (ejemplo 3-38)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-2-trifluorometilbencenosulfonamida (ejemplo 3-39)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(6-metil-piridin-2-il)-2-trifluorometilbencenosulfonamida (ejemplo 3-40)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(3,4-dimetil-fenil)-2-trifluorometilbencenosulfonamida (ejemplo 3-41)

40 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-trifluorometilbencenosulfonamida (ejemplo 3-42)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-[trans-4-(metanosulfonilamino-metil)-ciclohexil]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida (ejemplo 3-43)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-{trans-4-[N,N-(dimetilamino)-sulfonilamino-metil]-ciclohexil}-2-trifluorometil-bencenosulfonamida (ejemplo 3-44)

5 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(trans-4-hidroximetil-ciclohexil)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida (ejemplo 3-45)

éster metílico del ácido trans-4-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonilamino]-ciclohexanocarboxílico (ejemplo 3-46)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(2-hidroxi-ciclohexil)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida (ejemplo 3-47)

10 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida (ejemplo 3-48)

éster terc-butílico del ácido {trans-4-[5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonilamino]-ciclohexil}-carbámico (ejemplo 3-49)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida (ejemplo 3-50)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(4-tert-butil-ciclohexil)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida (ejemplo 3-51)

15 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida (ejemplo 3-52)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida (ejemplo 3-53)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-bencenosulfonamida (ejemplo 3-54)

5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-(cis-4-hidroximetil-ciclohexil)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida (ejemplo 3-55)

20 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida (ejemplo 3-56)

se preparan de manera análoga al ejemplo 4 a partir de cloruro de 5-cloro-2-trifluorometil-bencenosulfonilo y aminas apropiadas. Todos los productos brutos se purifican mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice o mediante HPLC preparativa sobre fase inversa o mediante una combinación de ambas.

Ejemplos 3-57:

25 5-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-2-cloro-N-(3-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonamida

Este compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 3-26 sustituyendo trans-4-aminociclohexanol (etapa 1) por 3-amino-ciclohexanol.

Preparación de productos intermedios:

Producto intermedio A

30 Cloruro de 2-cloro-5-(2-oxo-propil)-bencenosulfonilo

Preparado tal como se describe en el documento WO03072557, página 77.

Producto intermedio B

N-[2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida

Etapa 1: N-(5-bromo-2-cloro-fenil)-bencenosulfonamida

35 A una disolución con agitación de 5-bromo-2-cloroanilina (100 mg, 0,48 mmol) en DCM (5 ml) se le añaden cloruro de bencenosulfonilo (280 mg, 202 ul, 1,58 mmol) y piridina (195 ul, 2,42 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añade EtOAc (20 ml) y se lava la mezcla de reacción con HCl 0,1 M

(20 ml), se separan las fases y se lava la parte orgánica con agua (3x), se seca sobre MgSO₄, se concentra a vacío y se seca en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: N-[2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida

- 5 A una disolución con agitación de N-(5-bromo-2-cloro-fenil)-bencenosulfonamida (200 mg, 0,58 mmol) en DME (desgasificado, 5 ml) se le añaden bis(pinacolato)diboro (158 mg, 0,62), KOAc (47 mg, 0,58 mmol) y PdCl₂(dppf).DCM (69 mg, 0,084 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 105°C durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se preabsorbe el residuo bruto sobre sílice y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con isohexanos/EtOAc (de 3:1 a 1: 1) proporciona el compuesto del título.

Producto intermedio C

- 10 5-Bromo-4 metil-pirimidin-2-ilamina

Se mezclan 2-amino-4-metilpirimidina (10 g, 91,6 mmol), N-bromosuccinimida (17,9 g, 100,8 mmol) y CHCl₃ entre sí y se agitan a temperatura ambiente durante 1 hora. Se elimina el disolvente a vacío, se añade agua y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recoge el precipitado resultante mediante filtración y se seca en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título.

- 15 Producto intermedio D

1-(3-amino-4-cloro-fenil)-propan-2-ona

Etapa 1: 1-cloro-2-nitro-4-((E)-2-nitro-propenil)-benceno

- 20 Se calienta una mezcla con agitación de 3-nitro-4-clorobenzaldehído (10 g, 53,89 mmol), acetato de amonio (1,39 g, 18 mmol) y nitroetano (31,3 ml, 432 mmol) a reflujo (80°C) durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se concentra la mezcla de reacción a vacío para dar un sólido que se disuelve en DCM (200 ml) y se lava con agua (3 x 200 ml), seguido por salmuera (200 ml). Se seca la parte orgánica sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja.

Etapa 2: 1-(3-amino-4-cloro-fenil)-propan-2-ona

- 25 Se añade lentamente una disolución de 1-cloro-2-nitro-4-((E)-2-nitro-propenil)-benceno (13,6 g, 56 mmol) en ácido acético glacial (100 ml) a una suspensión espesa con agitación de polvo de hierro (34 g, 61,0 mmol) en ácido acético glacial (100 ml) a 60°C. Se agita la mezcla de reacción a 60°C durante 1 hora, después se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo-agua (300 ml) y se filtra a través de Celite® (agente de filtración) lavando con DCM (500 ml). Se separa la parte orgánica y se lava con agua (2 x 300 ml) y salmuera (300 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío para dar un aceite marrón. Se absorbe el residuo bruto sobre sílice y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con EtOAc al 20%/Hexanos proporciona el compuesto del título.

Producto intermedio E

2-cloro-N-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencenosulfonamida

Etapa 1: cloruro de 5-bromo-2-cloro-bencenosulfonilo

- 35 A una disolución con agitación de 2-cloro-5-bromoanilina (2 g, 9,69 mmol) en ácido acético glacial (60 ml) y HCl conc. (20 ml) a 0°C se le añade nitrito de sodio (668 mg, 9,69 mmol) en agua (8 ml). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y después se añade a una disolución de SO₂/AcOH/CuCl₂/H₂O (150 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vierte la mezcla de reacción en agua (800 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y se secan sobre MgSO₄. Tras la filtración se elimina el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Preparación del reactivo SO₂/AcOH/CuCl₂/H₂O:

- 45 Según el procedimiento notificado (E. E. Gilbert, Synthesis 1969, 1-10, pág. 6), se trata ácido acético glacial (100 ml) con agitación vigorosa a temperatura ambiente mediante burbujeo de gas de SO₂. Una vez obtenida una disolución saturada (aproximadamente 10 g por 100 ml), se trata la disolución con cloruro de cobre (II) (4 g) en agua (5 ml). Se deja reposar la mezcla resultante para dar una disolución verde.

Etapa 2: 5-bromo-2-cloro-N-fenil-bencenosulfonamida

- 5 A una disolución con agitación de anilina (0,324 ml, 3,55 mmol) en DCM (10 ml) se le añade piridina (1,44 ml, 17,76 mmol) seguido por una disolución de cloruro de 5-bromo-2-cloro-bencenosulfonilo (1,03 g, 3,55 mmol) en DCM (10 ml). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añade DCM (20 ml) y se lava la mezcla de reacción con HCl 2 M (50 ml), se seca sobre MgSO₄ y se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: 2-cloro-N-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencenosulfonamida

- 10 Se calienta una mezcla que comprende 5-bromo-2-cloro-N-fenil-bencenosulfonamida (453 mg, 1,31 mmol), bis(pinacolato)diboro (365 mg, 1,44 mmol), KOAc (192 mg, 1,97 mmol) y PdCl₂(dppf).DCM (107 mg, 0,13 mmol) en DME (desgasificado, 10 ml) a 90°C durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se preabsorbe la mezcla de reacción sobre sílice y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con MeOH/DCM (1:99) proporciona el compuesto del título.

Producto intermedio F

2-trifluorometil-N-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) bencenosulfonamida

- 15 Este compuesto se prepara de manera análoga al producto intermedio E sustituyendo 5-bromo-2-clorofenilamina en la etapa 1 por 5-cloro-2-trifluorometil-anilina y cambiando la temperatura/tiempo de reacción en la etapa 3 a 100°C/2 h.

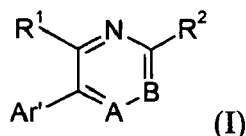
Producto intermedio G

4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina

- 20 Se añade cloruro de paladio II (0,189 g, 1,06 mmol) a una disolución de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno] (0,608 g, 1,06 mmol) en dimetilformamida desgasificada (20 ml) y se agita la mezcla a 50°C durante 15 min. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se añaden 5-bromo-4-metilpirimidina-2-ilamina (1,0 g, 5,32 mmol), bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-2-il)-borano (1,65 g, 6,38 mmol) y acetato de potasio (1,57 g, 16 mmol). Se calienta la mezcla a 95°C durante 16 horas, después se elimina el disolvente a presión reducida. Se suspende la mezcla en bruto en DCM
- 25 (250 ml) y se filtra a través de un lecho de Celite® (agente de filtración), se lava el filtrado con agua (20 ml), se seca sobre MgSO₄ y se evapora hasta la sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (4:1) proporciona el compuesto del título.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



o una sal, de manera adecuada una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en la que:

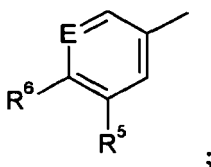
5 R¹ es hidrógeno;

R² es amino;

A es CR³;

B es N;

Ar' es



10

E es CH o N;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, carbociclilo C₄-C₈, un heterociclilo de 5-8 miembros o un grupo -Y-Z, en el que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de la lista X;

Y es un enlace directo, -O-(CH₂)_n- o -N(R⁴)-(CH₂)_o-;

15 Z es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de la lista X;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁵ es SO₂NR⁷R⁸ o NR⁹SO₂R¹⁰;

20 R⁶ es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃ o haloalcoxilo C₁-C₃; o R⁵ y R⁶ juntos forman un heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 5-8 miembros, en los que cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de la lista X;

R⁷ y R⁹ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

25 R⁸ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o -(CH₂)_p-R¹⁷, o R¹⁰ es adicionalmente alcoxilo C₁-C₆, en los que dichos grupos alquilo y alcoxilo pueden estar sustituidos con de uno a cinco halo o con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, NR¹⁸R¹⁹ o CN;

R¹⁷ es arilo C₆-C₁₄, heteroarilo de 5-10 miembros, carbociclilo C₄-C₈, un heterociclilo de 4-8 miembros, un arilo C₆-C₁₄ condensado con un carbociclilo C₄-C₈ o un heterociclilo de 4-8 miembros, o un heteroarilo de 5-10 miembros condensado con un carbociclilo C₄-C₈ o un heterociclilo de 4-8 miembros, en el que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de la lista X;

30 o R⁷ y R⁸ pueden formar un heterociclilo de 4-8 miembros que contiene al menos un átomo de anillo N, en los que dicho anillo está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ o haloalcoxilo C₁-C₆ o ciano;

R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

n es un número entero desde 0-2, o es un número entero desde 0-2 y p es un número entero desde 0-2;

la lista X está representada por hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alqueniloxilo C₁-C₆, alquiloxilo C₂-C₆, -O-(alquilen C₁-C₄)-R²⁰, -O-(alquilen C₂-C₄)-R²¹, halógeno, alquilcarbonilo C₁-C₆, carboxilo, alcoxycarbonilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino, alquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilsulfonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino, tioalquilo C₁-C₆, alquilsulfinito C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₆, di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos de hidrocarburo anteriormente mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆ o ciano, y en los que dicho grupo fenilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de grupos hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alqueniloxilo C₁-C₆, alquiloxilo C₁-C₆, halógeno, alquilcarbonilo C₁-C₆, carboxilo, alcoxycarbonilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino, alquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilsulfonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino, tioalquilo C₁-C₆, alquilsulfinito C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₆ o di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆;

R²⁰ representa alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, halógeno, ciano, nitro, alquilcarbonilo C₁-C₆, carboxilo, alcoxycarbonilo C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, alquilsulfinito C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₆, di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆, fenilo, un grupo heteroarilo de 5-6 miembros unido mediante C, un grupo carbocíclico C₄-C₆ o un grupo heterocíclico de 5-6 miembros unido mediante C, en el que dichos grupos fenilo o cíclico pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alqueniloxilo C₁-C₆, alquiloxilo C₁-C₆, halógeno, alquilcarbonilo C₁-C₆, carboxilo, alcoxycarbonilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino, alquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilsulfonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino, tioalquilo C₁-C₆, alquilsulfinito C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₆ o di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆, en el que cada uno de los grupos de hidrocarburo anteriormente mencionados puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆ o ciano; y

R²¹ representa hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, alqueniloxilo C₂-C₄, alquiloxilo C₂-C₄, amino, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino, alquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilsulfonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino, un grupo heteroarilo de 5-6 miembros unido mediante N o un heterocíclico de 5-6 miembros unido mediante N en el que dichos grupos cíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, nitro, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alqueniloxilo C₁-C₆, alquiloxilo C₁-C₆, halógeno, alquilcarbonilo C₁-C₆, carboxilo, alcoxycarbonilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino, alquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilsulfonil C₁-C₆(C₁-C₆-alquil)amino, tioalquilo C₁-C₆, alquilsulfinito C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₆ o di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆, en el que cada uno de los grupos de hidrocarburo anteriormente mencionados puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆ o ciano.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ es hidrógeno o metilo.

3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que E es CH.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R⁵ es SO₂NR⁷R⁸, R⁷ es hidrógeno o metilo y R⁸ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, NR¹⁸R¹⁹-alquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, carbocíclico C₄-C₈, heterocíclico de 5-8 miembros, fenilo condensado con un carbocíclico C₄-C₈ o un heterocíclico de 5-8 miembros, bencilo o heterocíclicileto de 5-8 miembros, en el que dichos anillos pueden estar sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halógeno, alquilcarbonilo C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarbonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino, alquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilsulfonil C₁-C₆(C₁-C₆-alquil)amino, tioalquilo C₁-C₆, alquilsulfinito C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₆ o di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆, en el que cada uno de los grupos de hidrocarburo anteriormente mencionados puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo y alcoxilo C₁-C₆.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R⁸ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆ o halo.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R⁶ es halo, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃.

7. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un excipiente adecuado.
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso como un medicamento.
- 5 9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias, alergias, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos reumáticos, psoriasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, choque séptico, trastornos proliferativos tales como cáncer, aterosclerosis, rechazo de aloinjerto tras trasplante, diabetes, accidente cerebrovascular, obesidad o restenosis.
- 10 10. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias, alergias, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos reumáticos, psoriasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, choque séptico, trastornos proliferativos tales como cáncer, aterosclerosis, rechazo de aloinjerto tras trasplante, diabetes, accidente cerebrovascular, obesidad o restenosis.
11. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y un agente co-terapéutico.