

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 616**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2003 E 10163904 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **13.04.2011 EP 2308855**

54 Título: **Derivados de 2,4-diaminapiridinina**

30 Prioridad:

15.03.2002 GB 0206215

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

04.02.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BAENTELI, ROLF;
ZENKE, GERHARD;
COOKE, NIGEL, GRAHAM;
DUTHALER, RUDOLF;
THOMA, GEBHARD;
VON MATT, ANETTE;
HONDA, TOSHIYUKI;
MATSUURA, NAOKO;
NONOMURA, KAZUHIKO;
OHMORI, OSAMU;
UMEMURA, ICHIRO;
HINTERDING, KLAUS y
PAPAGEORGIU, CHRISTOS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 394 616 T3

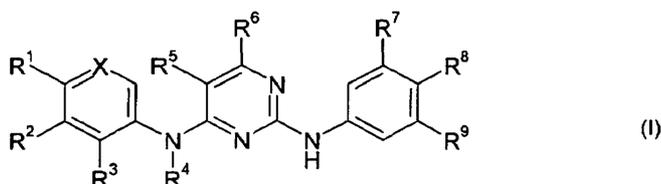
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2,4-diaminapiridinina

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

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



donde

X es = CR⁰-;

R⁰ es hidrógeno;

R² es -SO₂N(R¹⁰)R¹¹;

10 cada uno de R¹ y R³ independientemente es hidrógeno; hidroxilo; C₁ - C₈ alquilo; C₂ - C₈ alqueno; C₃ - C₈ cicloalquilo; C₃ - C₈ cicloalquil-C₁ - C₈ alquilo; hidroxiloC₁ - C₈ alquilo; C₁ - C₈ alcoxi C₁ - C₈ alquilo; hidroxiloC₁ - C₈ alcoxi C₁ - C₈ alquilo; ariloC₁ - C₈ alquilo los cuales opcionalmente pueden ser sustituidos sobre el anillo por hidroxilo, C₁ - C₈ alcoxi, carboxi o C₁ - C₈ alcoxycarbonilo;

15 o cada uno de R¹ y R³, independientemente, es halógeno; halo-C₁ - C₈ alquilo; C₁ - C₈ alcoxi; halo-C₁ - C₈ alcoxi; hidroxiloC₁ - C₈ alcoxi; C₁ - C₈ alcoxi C₁ - C₈ alcoxi; arilo; ariloC₁ - C₈ alcoxi; heteroarilo; heteroaril-C₁ - C₄ alquilo; anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros; nitro; carboxi; C₂ - C₈ alcoxycarbonilo; C₂ - C₈ alquilcarbonilo; -N(C₁ - C₈ alquil)C(O) C₁ - C₈ alquilo; -N(R¹⁰)R¹¹; -CON(R¹⁰)R¹¹; o -C₁ - C₄-alquilen-SO₂N(R¹⁰)R¹¹;

20 en donde cada uno de R¹⁰ y R¹¹ independientemente es hidrógeno; hidroxilo; C₁ - C₈ alquilo; C₂ - C₈ alqueno; C₃ - C₈ cicloalquilo; C₃ - C₈ cicloalquil-C₁ - C₈ alquilo; C₁ - C₈ alcoxi C₁ - C₈ alquilo; hidroxiloC₁ - C₈ alcoxi C₁ - C₈ alquilo; hidroxiloC₁ - C₈ alquilo; (C₁ - C₈ alquil)-carbonilo; ariloC₁ - C₈ alquilo los cuales opcionalmente pueden ser sustituidos sobre el anillo por hidroxilo, C₁ - C₈ alcoxi, carboxi o C₂ - C₈ alcoxycarbonilo; o anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros;

R⁴ es hidrógeno;

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

R⁶ es hidrógeno;

25 cada uno de R⁷, R⁸ y R⁹ es independientemente hidrógeno; hidroxilo; C₁ - C₈ alquilo; C₂ - C₈ alqueno; halo-C₁ - C₈ alquilo; C₁ - C₈ alcoxi; C₃ - C₈ cicloalquilo; C₃ - C₈ cicloalquilC₁ - C₈ alquilo; ariloC₁ - C₈ alquilo; -Y-R¹² donde Y es un enlace directo u O y R¹² es un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; carboxi; (C₁ - C₈ alcoxi)-carbonilo; -N(C₁₋₈ alquil)-CO-NR¹⁰R¹¹; -CONR¹⁰R¹¹; -N(R¹⁰)(R¹¹); -SO₂N(R¹⁰)R¹¹; R⁷ y R⁸ o R⁸ y R⁹, respectivamente forman juntos con los átomos de carbono a los cuales están enlazados, un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; o un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros;

30 en donde cualquier alquilo, alcoxi, alqueno, cicloalquilo, anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo pueden ser sustituido o no sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados de halógeno; OH; C₁ - C₈ alquilo; C₁ - C₈ alcoxi; nitro; ciano; COOH; carbamoilo; C (NH₂)=NOH; -N(R¹⁰)R¹¹; C₃ - C₈ cicloalquilo; anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros; fenilo; fenil-C₁₋₄ alquilo; heteroarilo de 5 o 6 miembros;

en forma libre o en forma de sal.

Cualquier arilo puede ser fenilo, naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, preferiblemente fenilo. Heteroarilo es un anillo heterocíclico aromático, por ejemplo, un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros, condensado opcionalmente a 1 o 2 anillos de benceno y/o un anillo heterocíclico adicional.

5 Cualquier anillo heterocíclico puede ser saturado o insaturado y condensado opcionalmente a 1 o 2 anillos bencénicos y/o a un anillo heterocíclico adicional.

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

Cuando R^7 y R^8 o R^8 y R^9 forman junto con los átomos de carbono los cuales están enlazados un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros, este puede ser preferiblemente ciclopentilo o ciclohexilo.

Haloalquilo es alquilo cuando 1 o más H están remplazados por alógeno, por ejemplo, CF_3 .

15 Un alquilo o una unidad estructural alquilo puede ser lineal o ramificada. C_{1-8} alquilo es preferiblemente C_{1-4} alquilo. C_{1-8} alcoxi es preferiblemente C_{1-4} alcoxi. Cualquier alquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquilo, anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo pueden ser, a menos que se establezca otra cosa, no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno; OH; $C_1 - C_8$ alquilo; $C_1 - C_8$ alcoxi; nitro; ciano; COOH; carbamoilo; $C(NH_2)=NOH$; $-N(R^{10})R^{11}$; $C_3 - C_6$ cicloalquilo; anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros; fenilo; fenil- C_{1-4} alquilo; heteroarilo de 5 o 6 miembros. Cuando alquilo, alcoxi o alquenilo es sustituido, el sustituyente está preferiblemente en el átomo C terminal. Cuando el anillo heterocíclico o heteroarilo está sustituido, por ejemplo, como se discutió anteriormente, este puede estar en uno o más átomos de carbono del anillo y/o átomo de nitrógeno del anillo cuando está presente. Ejemplos de un sustituyente sobre un átomo de nitrógeno del anillo son, por ejemplo, C_{1-8} alquilo, carbamoilo, $-C(NH_2)=NOH$, $-NR^{10}R^{11}$, $C_3 - C_6$ cicloalquilo o fenil- C_{1-4} alquilo, preferiblemente C_{1-8} alquilo, $C_3 - 6$ cicloalquilo o fenil- C_{1-4} alquilo.

25 Alquilo o alcoxi preferiblemente sustituido como R^7 es alquilo o alcoxi sustituido sobre el átomo C terminal por OH, C_{1-4} alcoxi o un anillo heterocíclico. Cuando R^{10} o R^{11} es un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros, puede ser, por ejemplo, tiazolilo.

Halógeno puede ser F, Cl, Br, o I.

Preferiblemente como máximo uno de R^1 , R^2 o R^3 es $CONR^{10}R^{11}$ o $SO_2NR^{10}R^{11}$, preferiblemente $SO_2NR^{10}R^{11}$.

30 Los compuestos de la invención pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, sales de adición. por ejemplo, ácidos orgánico o inorgánicos, por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, o sales obtenibles cuando comprenden un grupo carboxi, por ejemplo, con una base, por ejemplo sales alcalinas tales como sodio, potasio, o sales de amonio sustituido o no sustituido.

35 En la fórmula se prefiere independientemente los siguientes significados, colectivamente o en cualquier combinación o subcombinación:

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

(b) R^0 es hidrógeno;

40 (c) R^1 es hidrógeno; halógeno, e.g. Cl o F; OH; $C_1 - C_8$ alquilo, e.g. metilo o etilo; alquilo C_1-C_8 sustituido, e.g. alquilo C_1-C_8 sustituido con OH terminal; alquilo C_1-C_4 $-N(C_1-C_4$ alquilo)C(O); un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido sobre un átomo de N de anillo (cuando sea posible); $C_1 - C_8$ alcoxi, e.g. metoxi; arilo, e.g. fenilo;

(d) R^2 es $-SO_2N(R^{10})R^{11}$;

45 (e) R^3 es hidrógeno; halógeno, e.g. Cl, Br; hidroxi; $C_1 - C_8$ alquilo, e.g. metilo o etilo; alquilo C_1-C_8 sustituido, e.g. alquilo C_1-C_8 sustituido con OH terminal; carboxi; $CONR^{10}R^{11}$; un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido sobre un átomo de nitrógeno de anillo (cuando sea posible);

(f) R⁴ es hidrógeno;

(g) R⁵ es hidrógeno; halógeno; C₁₋₄ alquilo; o CF₃;

(h) R⁶ es hidrógeno;

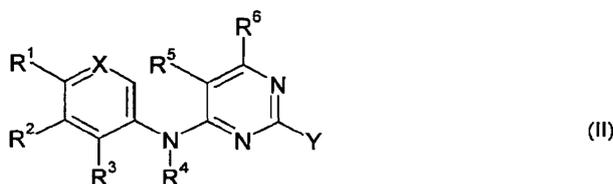
5 (i) R⁷ es hidrógeno; hidroxilo; C₁₋₄ alquilo; alquilo C1-C4 sustituido, e.g. alquilo C1-C4 sustituido con terminal OH; C₁₋₈ alcoxi; C₁₋₈ alcoxi sustituido, e.g. sustituido terminalmente por OH, C₁₋₄ alcoxi o a anillo heterocíclico; NR¹⁰R¹¹; -SO₂N(R¹⁰) R¹¹; -Y-R¹²; CF₃; o Se ejecuta junto con R⁸ y los átomos de C a los cuales R⁷ y R⁸ está enlazado un residuo heteroarilo de 5 miembros, e.g. con puente formado por -NH-CH=CH-, -CH=CH-NH-, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -NH-N=N- o -N=N-NH-;

10 (k) R⁸ es hidrógeno; hidroxilo; C₁₋₄ alcoxi; carboxi; un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en un átomo de C o N del anillo; N(C₁₋₄ alquil)-CO- NR¹⁰R¹¹; o forma con R⁷ o R⁹ y los átomos de C a los cuales R⁷ y R⁸ o R⁸ y R⁹, respectivamente, está enlazado un residuo heteroarilo de 5 miembros, e.g. con puente formado por -NH-CH=CH-, -CH=CH-NH-, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -NH-N=N- o -N=N-NH-;

15 (l) R⁹ es hidrógeno; C₁₋₄ alcoxi; NR¹⁰R¹¹; o forma con R⁸ y los átomos de C a los cuales R⁸ y R⁹ está unido un heteroarilo de 5 miembros, e.g. con puente formado por -NH-CH=CH-, -CH=CH-NH-, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -NH-N=N- o -N=N-NH-;

(m) uno de R¹⁰ y R¹¹, independientemente, es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo y el otro es hidrógeno; OH; C₁₋₈ alquilo, alquilo C1-C8 sustituido, e.g. sustituido terminalmente por OH, C₃₋₆ cicloalquilo o a anillo heterocíclico; C₂₋₈ alquenilo; C₃₋₈ cicloalquilo; hidroxilo; C₁₋₈ alcoxi; C₁₋₈ alquilo; o un anillo heterocíclico de 5 miembros.

20 La presente invención también provee un proceso para la producción de un compuesto de Fórmula I, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y X son como se definió anteriormente, e Y es un grupo saliente, preferiblemente halógeno tal como bromuro, yoduro o en particular cloruro;

con un compuesto de la Fórmula III



25

donde R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definió anteriormente;

y recuperar el compuesto resultante de Fórmula I en forma libre o en forma de una sal, y, cuando se requiera, convertir el compuesto de la Fórmula I obtenida en forma libre en la forma de sal deseada, o viceversa.

30

El proceso puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, tal como se describe en los Ejemplo 1 a 4.

El compuesto de la Fórmula II utilizado como material de partida puede ser obtenido haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula IV



Con un compuesto de la Fórmula V



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

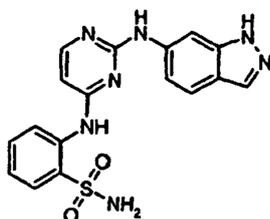
- 5 Los compuesto de la Fórmula IV y V son conocidos o pueden ser producidos de acuerdo con procedimientos conocidos.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin ninguna limitación.

- 10 Se emplean las siguientes abreviaturas: APC = halofocianina, BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfino)- 1,1'-binaftil, cADN = y complementario, DCM = diclorometano, DIAD = diisopropiloazodicarboxilato, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = dimetilformamida, DMSO = dimetilsulfóxido, DMF = dimetilformamida; Pmc = 2,2,5,7,8-pentametilcroman; tBu = tert.-butilo; DIPCDI = N,N'-diisopropilcarbodiimid; DTT = 1,4-ditio-D,L-treitol, ADN = ácido desoxirribonucleico, EDTA = ácido etilenediaminotetraacético, Lck = proteína tirosina quinasa de células T linfoides, LAT-11 = enlazante para activación de células T, RT = temperatura ambiente; RT-PCR = reacción en cadena de polimerasa de transcripción reversa, MS = ión molecular (por ejemplo, M+H¹⁺) determinada por espectroscopia de masas con electroaspersión;
- 15 Eu = europio; ZAP-70 = proteína asociada con cadenas zeta de 70 kD; Syk = proteína tirosina quinasa p72syk; SA = estreptavidina.

Los compuesto de los Ejemplos 1 - 73, 76, 77, 82, 83, 85, 87, 89, 90, 94, 95, 96, 98, 102 - 105, 108 - 241 son Ejemplos de Referencia.

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

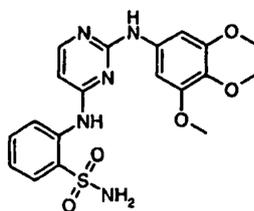


- 20 (a) 2-(2-Chloro-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida: a una suspensión de 8.52 g (49.47 mmol) de 2-aminobencenosulfonamida en 200 ml de isopropanol se agregan 22.1 g (148.42 mmol, 3 equivalentes) de 2,4-dicloropirimidina y 20 ml de ácido clorhídrico 10 M (200 mmol, 4 equivalentes). La suspensión se agita a 60°C durante 2 horas 15 minutos. La mezcla de reacción se diluye con 2 L de acetato de etilo y se agregan 500 ml de agua. El pH se ajusta a 8 - 9 mediante adición de bicarbonato de sodio. Las capas se separan y la capa acuosa se reextrae con 500 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se secan con sulfato de sodio, se filtran y se evaporan hasta un volumen de 300 ml. Se forma un precipitado cristalino y se retira por filtración (producto secundario). El filtrado es evaporado a 100 ml con lo cual el producto cristaliza para dar el nombre del compuesto 2-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida (37% de pureza por HPLC). El licor madre de esta cristalización es purificado adicionalmente por cromatografía de columna y cristalización para dar el nombre 2-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida.
- 25
- 30

- 5 (b) 2-[2-(1H-Indazol-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida: a una suspensión de 7.25 g (25.46 mmol) 2-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida y 4.07 g (30.55 mmol, 1.2 equivalentes) de 6-aminoindazol en 400 ml de isopropanol se agregan 13 ml HCl* concentrado (130 mmol, 5 equivalentes). La suspensión se somete a reflujo durante 4 horas 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con 1.5 L de acetato de etilo y se agrega 1 L de agua. El pH se ajusta a 8 - 9 por adición de bicarbonato de sodio. Las capas se separan y la capa acuosa se reextrae con 500 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se secan con sulfato de sodio, se filtran y evaporan hasta un volumen de 300 ml. Se forma un precipitado cristalino (1.01 g) y se retira por filtración (producto secundario). El filtrado se purifica por cromatografía sobre 200 g de sílica gel eluyendo con acetato de etilo/metanol 95/5 v/v. Por evaporación se forman cristales que son filtrados para dar el compuesto del título.
- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.42 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.40 (d, 1H).

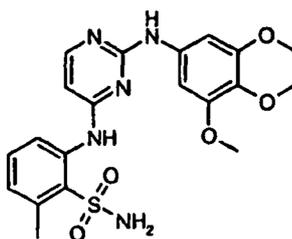
MS m/z (%): 382 (M+H, 100);

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



- 15 El compuesto del título se prepara a partir de 2-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida tal como se describe en el Ejemplo 1 utilizando 3,4,5-Trimetoxi-fenilamina en vez de 6-aminoindazol en la etapa (b).
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.40 (d, 1H), 3.69 (s, 6H), 3.62 (s, 3H). MS m/z (%): 432 (M+H, 100);

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



- 20 El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 con la diferencia de que en la etapa (a) se utiliza 2-amino-6-metil-bencenosulfonamida en lugar de 2-aminobencenosulfonamida
- 25 La 2-amino-6-metil-bencenosulfonamida puede ser preparada como lo describe Girard, Y et al.; J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1979, 4, 1043 - 1047: bajo una atmósfera de nitrógeno se agrega m-toluidina (32.1 g, 32.5 ml, 0.30 mmol) gota a gota a una solución de isocianato de clorosulfonilo (51.3 ml, 83.6 g, 0.59 mmol) en nitroetano (400 ml a -55 - 49°C. Se retira el baño frío y la mezcla se deja calentar hasta -8°C, momento en el cual se agrega cloruro de aluminio (51 g, 0.38 mmol). El calentamiento de la mezcla a 100°C durante 20 minutos forma una solución pardo claro, la cual es enfriada a temperatura ambiente y se vierte sobre hielo. Después de la filtración, lavado con agua y hielo y dietiléter el precipitado se recolecta y se disuelve en dioxano (300 ml). Se agregan agua (1000 ml) y HCL concentrado (1500 ml) para formar una suspensión, la cual se calienta a 120°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la solución parada claro se lava con dietiléter/hexano (1400 ml, 1/1 v/v) y se ajusta a
- 30 pH = 8 por adición del carbonato de sodio. La extracción utilizando acetato de etilo (2 x 1000 ml), el lavado de la fase

orgánica con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), secado (sulfato de magnesio) y concentración produce un sólido color pardo el cual es purificado por cromatografía sobre sílica gel utilizando cloruro de metileno/etanol (100/1 v/v) para producir el producto deseado en forma de un sólido blanco.

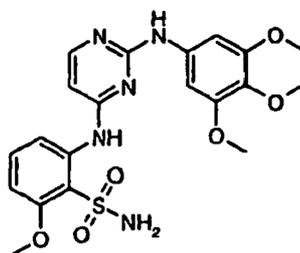
Punto de fusión: 72 - 75°C (propan-2-ol);

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.64 (s, 3H, Me), 3.63 (s, 3H, OMe), 3.68 (s, 6H, OMe), 6.31 (d, J = 5 Hz, 1H, pirimidina CH), 7.07 (d, J = 8 Hz, 1H, arom. CH), 7.15 (s, 2H, arom. CH), 7.40 (t, J = 8 Hz, 1H, arom. CH), 7.65 (s, 2H, SO_2NH_2) 8.04 (d, J = 8 Hz, 1H, arom. CH), 8.12 (d, J = 5 Hz, 1H, pirimidina CH), 9.14 (s, 1H, NH), 9.40 (s, 1H, NH).

MS (ES^+) m/z 446 (MH^+), 468 (MNa^+)

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

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



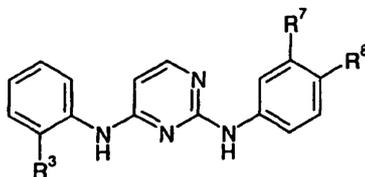
El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 1 con la diferencia de que en la etapa (a) se utiliza 2-amino-6-metoxi-bencenosulfonamida en lugar de 2-Amino-6-metil-bencenosulfonamida.

- 15 La 2-Amino-6-metoxi-bencenosulfonamida puede prepararse a partir de 12.3 g de meta-anisidina después de un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1a. NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 53.62 (s, 3H, OMe), 3.69 (s, 6H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 6.31 (d, J = 5 Hz, 1H, pirimidina CH), 6.86 (d, J = 8 Hz, 1H, arom. CH), 7.12 (s, 2H, arom. CH), 7.43 (t, J = 8 Hz, 1H, arom. CH), 8.01 (d, J = 8 Hz, 1H, arom. CH), 8.11 (d, J = 5Hz, 1H, pirimidina CH), 9.18 (s, 1H, NH), 9.79 (br, 1H, NH).

- 20 MS (ES^+): 462.2 (MH^+), 484.2 (MNa^+)

MS (EP): 460.3 (M-H^-)

Los compuestos de la Fórmula X₁



- 25 en donde R^3 , R^7 y R^8 son como se define en la Tabla 1, pueden ser preparados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero utilizando los material de partida apropiados.

TABLA 1

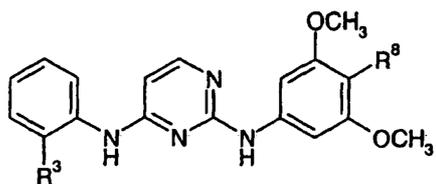
Ejemplo	R ³	R ⁷	R ⁸	Datos de MS		
				*ES+	*ES-	*EI
5	-OH	-O-(1-metil)-azaciclohept-4-il	-H	406	404	
6	-SO ₂ NH ₂	-O-(1-metil)-azaciclohept-4-il	-H	469.3		
7	-SO ₂ NH ₂	-O-2-(1-metil-azaciclopent-2-il)-etil	-H	469.3		
8	-OH	-O-2-(1-piperidil)-etil	-OCH ₃	436.3	434.4	
9	-OH	-O-2-(1-metil-azaciclopent-2-il)-etil	-H	406	404	
10	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-OCH ₃	496	494	
11	-SO ₂ NH ₂	-O-2-(1-piperidil)-etil	-OCH ₃	499.2	497.3	
12	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-metil-imidazol-1-il	-H	466	464	
13	-OH	-O-2-[1-(1,2,4-triazolil)]-etil	-H	390	388	
14	-OH	-O-2-hidroxietyl	-OCH ₃	369.4	367.3	
15	-SO ₂ NH ₂	-O-2-hidroxietyl	-OCH ₃			431
16	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-OCH ₃			
17	-SO ₂ NH ₂	-O-2-[1-(1,2,4-triazolil)]-etil	-H			452
18	-SO ₂ NH ₂	-NH-N=N-			381	
19	-SO ₂ NHCH ₃	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-OCH ₃	496	494	
20	-SO ₂ NH ₂	-O-2-(1-piperidil)-etil	-H	469	467	
21	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	452	450	
22	-OH	-O-2-(1-piperidil)-etil	-H	406		
23	-COOH	-4-morfolino	-H			
24	-OH	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-OCH ₃	433	431	
25	-SO ₂ NHCH ₃	-CH=N-NH-		396	394	
26	-SO ₂ NH ₂	-O-2-(4-morfolino) etil	-H	471	469	

ES 2 394 616 T3

(continuación)

Ejemplo	R ³	R ⁷	R ⁸	Datos de MS		
				*ES+	*ES-	*EI
27	-SO ₂ NH ₂	-OCH ₃	-OCH ₃	402	400	
28	-OH	-O-2-(4-morfolino) etil	-H	408	406	
29	-SO ₂ NH ₂	-CH=N-NH-				381
30	-SO ₂ NHCH ₃	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H			
31	-COOH	amino	-H	322		
32	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	466.2	464.3	
33	-COOH	-N(CH ₃) ₂	-H			
34	-5-(1,2,3,4- tetrazolil)	-NH-C(O)CH ₃	-H	388	386	
35	-SO ₂ NHCH ₃	-NH-N=CH-				
36	-COOH	-OH	-H			
37	-COOH	-H	-4-piperidil			
38	-COOH	-CH ₂ -OH	-H			
39	-OH	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-OCH ₃			
40	-SO ₂ NH- CH ₂ CH ₂ -OH	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	496	494	
41	-C(O)NH ₂	amino	-H	321		
42	-SO ₂ NH ₂	-CH=CH-NH-		381		
43	-5-(1,2,3,4- tetrazolil)	-NHCH ₂ -3-piridil	-H		435	
44	-SO ₂ NH ₂	-NH-CH=CH-			379	
45	-COOH	-H	-4-morfolino			
46	-COOH	-H	-1-(4- amino)-piperidil			
47	-SO ₂ NH ₂	-OCH ₃	-H	372	370	
48	-SO ₂ N(CH ₃) ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	480	478	

Los compuestos de la Fórmula X₂



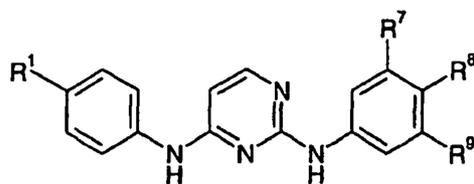
en donde R^3 y R^8 son como se definen en la Tabla 2 como pueden ser preparados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero usando los materiales de partida apropiados.

TABLA 2

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

5

Los compuestos de la Fórmula X₃



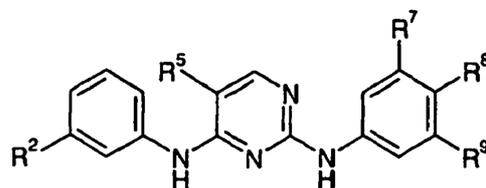
en donde R^1 , R^7 , R^8 y R^9 son como se define en la Tabla 3, pueden ser preparados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero utilizando los materiales de partida apropiados.

10

TABLA 3

Ejemplo	R ¹	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Datos de MS	
					*ES+	*ES-
61	-SO ₂ NH-CH ₂ CH ₂ -O- CH ₂ CH ₂ -OH	-H	-N(CH ₃)-C(O)CH ₃	-H		
62	-SO ₂ NH ₂	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃		
63	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-OCH ₃	-H		
64	-SO ₂ NH-CH ₂ CH ₂ -O- CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	520	518
65	-N(CH ₃)C(O)CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	424	422
66	-CH ₂ CH ₂ -OH	-SO ₂ NH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H	-H		
67	-SO ₂ NH ₂	-OCH ₃	-H	-OCH ₃		
68	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	-H		
69	-CH ₂ CH ₂ -OH	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	-H		
70	-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	-H	-OCH ₃		
71	-SO ₂ NH ₂	-OH	-H	-H		
72	-O-CH ₂ CH ₂ -OH	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	-H		
73	-SO ₂ NH-2-thiazolil	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	515	513

Los compuestos de la Fórmula X₄



- 5 en donde R², R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se define en la Tabla 4, pueden ser preparados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero utilizando los materiales de partida apropiados.

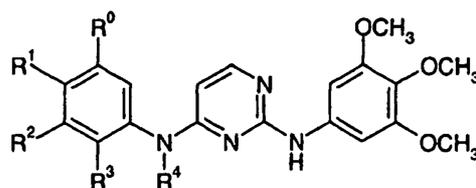
TABLA 4

Ejemplo	R ²	R ⁵	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Datos de MS	
						*ES+	*ES-
74	-SO ₂ NH-2-propenil	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	472	470
75	-SO ₂ NH ₂	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃		
76	-OH	-H	-O-(1-metil)- azaciclohept- 4-il	-H	-H	406.3	404.3
77	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ OH	-OCH ₂	-H	369	367
78	-SO ₂ NH ₂	-Br	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	510.1/ 512.1	508.1/ 510.2
79	-SO ₂ NH ₂	-H	-CH=N-NH-		-H	382	
80	-SO ₂ NH ₂	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	446	444
81	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1- imidazolil	-OCH ₃	-H	482	480
82	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1- piperidil	-OCH ₃	-H	436.3	434.3
83	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1- imidazolil	-OCH ₃	-H	419	417
84	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1- imidazolil	-H	-H	452	450
85	-CH ₃	-C≡N	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	392	
86	-SO ₂ NH ₂	-H	-NH-N=CH-		-H	382	
87	-OH	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	369	367
88	-SO ₂ NHCH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	460	458
89	-OH	-H	-OH	-COOH	-OCH ₃		
90	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1- piperidil	-H	-H	406	404
91	-SO ₂ NH-2-propenil	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1- imidazolil	-H	-H	492.3	490.3
92	-SO ₂ NH ₂	-Br	-O-CH ₂ CH ₂ -1-(1-metil)- imidazolil	-H	-H	544.1/ 546	542/ 544.2
93	-SO ₂ NH ₂	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	-H		
94	-OH	-H	-O-(1-metil)- azaciclopent- 2-il	-H	-H		
95	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1- imidazolil	-H	-H	389	387
96	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1- imidazolil	-OCH ₃	-H	433.4	431.4

(continuación)

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

Los compuestos de la Fórmula X₅



5

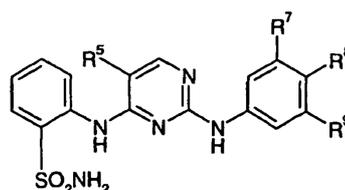
en donde R⁰, R¹, R², R³ y R⁴ son como se define en la Tabla 5, pueden ser preparados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero utilizando los materiales de partida apropiados.

TABLA 5

Ejemplo	R ⁰	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Datos de MS	
						*ES+	*ES-
108	-H	-OCH ₃	-OH	-H	-H		
109	-H	nitro	-H	-OH	-H	414	412

(continuación)

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

Los compuestos de la Fórmula X₆

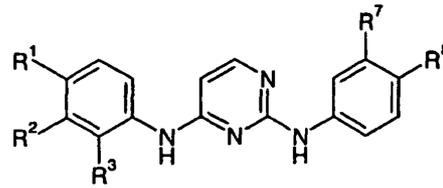
5

en donde R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se define en la Tabla 6, pueden ser preparados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero utilizando los materiales de partida apropiados.

TABLA 6

Ejemplo	R ⁵	R ⁷	R ⁸	R ⁹	*ES+	*ES-
117	-CH ₃	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	-H	466	
118	-CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	460	458
119	-Br	-NH-N=CH-		-H	461	
120	-CH ₃	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-OCH ₃	-H	496	
121	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	446	
122	-CH ₃	-N=N-NH-		-H	397.2	395.2
123	-CH ₃	-O-CH ₂ CH ₂ -1-metil-imidazol-1-il	-H	-H	480	
124	-Br	-CH=N-NH-		-H	461.3	458.1/460
125	-CH ₃	-NH-N=CH-		-H	396	
126	-Br	-OCH ₂ CH ₂ -(4-metil-piperazin-1-il)	-H	-H	562/564	560/562

Los compuestos de la Fórmula X₇



en donde R¹, R², R³, R⁷ y R⁸ son como se define en la Tabla 7, pueden ser preparados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero utilizando los materiales de partida apropiados.

5

TABLA 7

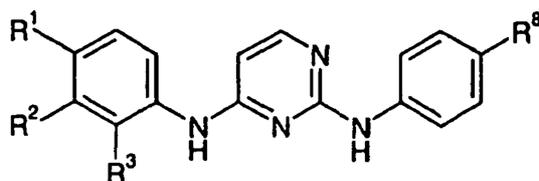
Ej	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	R ⁸	*ES+	*ES-
127	-OCH ₃	-OH	-H	-OH	-OCH ₃		
128	-H	-CH ₁	-SO ₂ NH ₂	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	466	464
129	-OCH ₃	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -1-imida2olil	-OCH ₃		
130	-OCH ₃	-OH	-H	-O-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	399	397
131	-OCH ₃	-OH	-H	-O-(1-metil-azaciclohept- 4-il)	-H	436	
132	-CH ₃	-H	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	466	464
133	-OCH ₃	-OH	-H	-O- CH ₂ CH ₂ -(1- metil)-azaciclopent-2-il	-H	436	434
134	-OCH ₃	-OH	-H	-CF ₃	-H		
135	-N=CH-CH=CH-		-H	-O- CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-OCH ₃		
136	-OCH ₃	-OH	-H	-O- CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1- imidazolil	-OCH ₃	463	461
137	-OCH ₃	-OH	-H	-O- CH ₂ CH ₂ -1-piperidil	-OCH ₃	466.4	464.4
138	-CH=N-NH-		-H	-NH-N=CH-			
139	-CH=N-NH-		-H	-CH-N=NH-			
140	-OCH ₃	-OH	-H	-O- CH ₂ CH ₂ -1-piperidil	-H	436	434
141	-H	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ -1-pirrolidinil	-H	485.3	483.3
142	-H	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ -1-pirrolidinil	-CH ₃	499.2	497.3
143	-H	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ CH ₂ -morfolino	-OCH ₃	545.2	545.3
144	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ -(4-metil- piperazin-1-il)	-OCH ₃	572.2	570.3
145	-H	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ -1-piperidinil	-H	499.2	497.3

ES 2 394 616 T3

(continuación)

Ej	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	R ⁸	*ES+	*ES-
146	-CH ₃	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1- pirrolidinil	-OCH ₃	543.2	
147	-CH ₃	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1- pirrolidinil	-H	513.2	511.2
148	-H	-OCH (CH ₃) ₂	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ -1-piperidinil	-H	527.2	525.3
149	-H	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	429.3	427.3
150	-CH ₃	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1- pirrolidinil	-OCH ₃	527.2	525.3
151	-OCH ₃	-H	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1- pirrolidinil	-OCH ₃	529.2	527.3
152	-H	-F	-SO ₂ NH ₂	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	433.1	
153	-H	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ -(1-metil- pirrolidin-2-il)	-H		
154	-H	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ -OH	-H	432.2	430.2
155	-H	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ -(1-metil- pirrolidin-2-il)	-OCH ₃	513.2	511.3
156	-OCH ₃	-H	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ -1-piperidinil	-H	499.2	497.3
157	-OCH ₃	-H	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ -1-pirrolidinil	-OCH ₃	515.2	513.2
158	-H	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	446.2	444.2
159	-OC ₂ H ₅	-H	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ -1-pirrolidinil	-CH ₃	513.3	511.3
160	-OCH ₃	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ -(4-metil- piperazin-1-il)	-OCH ₃	574.2	572.2
161	-H	-Cl	-SO ₂ NH ₂	-(4-metil-piperazin-1-il)	-H	474.5	472.5
162	-H	-CH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ -(4-ciclopentil-piperazin-1-il)	-H	552.3	550.3
163	-CH=CH-CH=CH-		-SO ₂ NH ₂	-(4-metil-piperazin-1-il)	-H	-H	490.5
164	-H	-H	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ -piperazin-1-il	-H	470.2	468.3
165	-H	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-H	-OCH ₃	402.2	400.2
166	-H	-OCH ₃	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ -(4-benzil- piperazin-1-il)	-H	590.3	588.3
167	-CH ₃	-H	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ -1-pirrolidinil	-H	469.2	467.3
168	-Br	-H	-SO ₂ NH ₂	-O- CH ₂ CH ₂ -1-piperidinil	-H	549.1	547.2

Los compuestos de Fórmula X₈



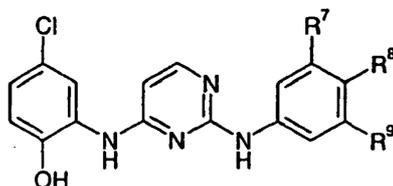
en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^8 son como se define en la Tabla 8, pueden ser preparados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero utilizando los materiales de partida apropiados.

TABLA 8

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

5

Los compuestos de Fórmula X₉



en donde R^7 , R^8 y R^9 son como se define en la Tabla 9, pueden ser preparados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero utilizando los materiales de partida apropiados.

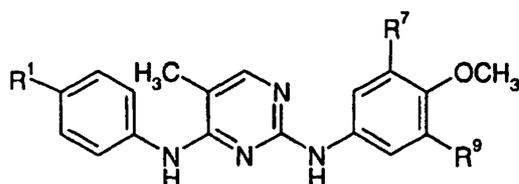
10

TABLA 9

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

(continuación)

Ejemplo	R ⁷	R ⁸	R ⁹	*ES+	*ES-
180	-O-CH ₂ CH ₂ -OH	-OCH ₃	-H		
181	-O-CH ₂ CH ₂ -4-morfolino	-H	-H	442	440
182	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -1-imidazolil	-H	-H		

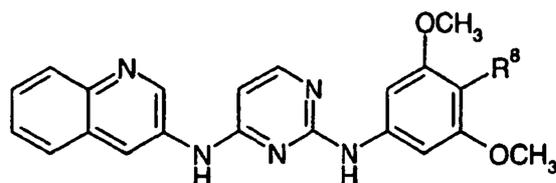
Los compuestos de la Fórmula X₁₀

5

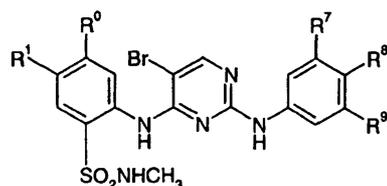
en donde R¹, R⁷ y R⁹ son como se define en la Tabla 10, pueden ser preparados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero utilizando los materiales de partida apropiados.

TABLA 10

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

10 Los compuestos de la Fórmula X₁₁

en donde R⁸ es -OCH₃ (Ejemplo 185) o -OH (Ejemplo 186), pueden ser preparados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero utilizando los materiales de partida apropiados.

Los compuestos de la Fórmula X₁₂

15

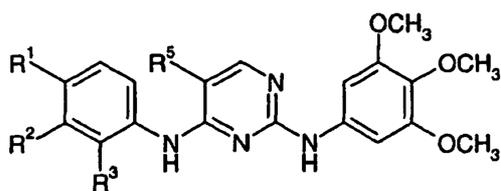
ES 2 394 616 T3

en donde R⁰, R¹, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se define en la Tabla 12, pueden ser preparados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero utilizando los materiales de partida apropiados.

TABLA 12

Ejemplo	R ⁰	R ¹	R ⁷	R ⁸	R ⁹
187	-H	-H	-H	-SO ₂ NH ₂	-H
188	-H	-H	-H	-H	-CH ₃
189	-H	-H	-H	-CH ₃	-H
190	-H	-F	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃
191	-H	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃
192	-H	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃
193	-H	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H
194	-H	-H	-H	-H	-N(CH ₃) ₂
195	-H	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-H	-H
196	-H	-H	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-H
197	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H	-H
198	-H	-H	-H	-CH=N-NH-	
199	-H	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-OCH ₃
200	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃
201	-H	-H	-H	-H	-H
202	-CH ₃	-Cl	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃
203	-H	-H	-H	-H	-CF ₃
204	-Cl	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃
205	-H	-H	-H	-NH-CH=N-	
206	-H	-H	-H	-N(-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -4-morfolino)-CH=CH-	
207	-H	-H	-CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -		-H

5 Los compuestos de la Fórmula X₁₃



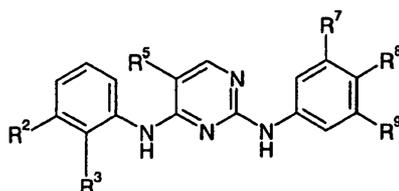
en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se define en la Tabla 13, pueden ser preparados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero utilizando los materiales de partida apropiados.

TABLA 13

Ejemplo	R^1	R^2	R^3	R^5	*ES+	* ES-
208	-H	-H	$-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$	$-\text{CF}_3$	514.0	
209	-H	-H	$-\text{SO}_2\text{NHC}_3\text{H}_7$	-Br		
210	-H	-H	$-\text{SO}_2\text{NH-CH}_2\text{CH-ciclopropil}$	-Br		
211	-H	-H	$-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$	$-\text{CH}_3$		
212	-H	-H	$-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-Br		
213	-H	-H	$-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$	-Cl		
214	-H	-H	$-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$	-I		
215	-H	-H	$-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$	-Br		
216	$-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{SO}_2\text{NH}_2$	-H	476	474
217	-H	piperidino	$-\text{SO}_2\text{NH}_2$	-H	515.5	513.4
218	-H	morfolino	$-\text{SO}_2\text{NH}_2$	-H	517.4	515.4
219	-H	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{SO}_2\text{NH}_2$	-H		
220	-H	$-\text{CH}_3$	$-\text{SO}_2\text{NH}_2$	-Cl		
221	-H	$-\text{CH}_3$	$-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$	-H	460.4	
222	-H	fenil	$-\text{SO}_2\text{NH}_2$	-H	508.2	506.3

5

Los compuestos de la Fórmula X_{14}



en donde R^2 , R^3 , R^5 , R^7 , R^8 y R^9 son como se define en la Tabla 14, pueden ser preparados siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero utilizando los materiales de partida apropiados.

TABLA 14

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

ES+ significa MS por electroaspersión en modo positivo; ES- significa MS por electroaspersión en modo negativo; y EL significa MS por impacto de electrones.

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

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

10 1. Ensayos de quinasa libre de células: ensayos con ZAP-70 y quinasa Syk

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

Preparación de LAT 11 (SEQ ID NO: 1): el péptido LAT-11 utilizado como sustrato en el ensayo de la quinasa ZAP-70 puede prepararse tal como se divulga en el Ejemplo 1A de WO 02/12277, cuyo contenido, particularmente con referencia al Ejemplo 1A, se incorpora aquí como referencia.

15 Ensayo de quinasa ZAP-70: las actividades de los agentes de la invención se determinan en un ensayo homogéneo de quinasa ZAP-70 con base en transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta con el tiempo. En resumen, se incubaba ZAP-70 80 nM con Lck 80 nM y ATP 4 μ M en regulador de quinasa ZAP-70 (20 mM Tris, pH 7.5, 10 μ M Na_3VO_4 , 1 mM DTT, 1 mM MnCl_2 , albumina de suero bovino al 0.01%, Tween 20 al 0.05%) durante 1 hora a temperatura ambiente en un tubo de polipropileno siliconizado. Luego, el inhibidor selectivo de Lck PP2 (4-amino-5-(4-cloro-fenil)-7-(t-butil)pirazolo[3,4-d]pirimidina; Alexis Biochemicals) se agrega (concentración final 1.2 μ M) e incubaba durante 10 minutos adicionales. Se mezclan 10 μ l de esta solución con los 10 μ l del péptido biotinilado LAT-11 (1 μ M) como sustrato y 20 μ l de soluciones seriadas de inhibidores y se incuban durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción de la quinasa es terminada con 10 μ l de una solución de EDTA 10 mM en regulador de detección (Tris 20 mM, pH 7.5, alúmina de suero bovino al 0.01%, Tween 20 al 0.05%). La fase de detección se lleva a cabo mediante la adición de 50 μ l de anticuerpo antifosfotirosina marcado con europio (Eu) (por ejemplo, Eu-PT66; concentración final 0.125 nM; Advant/Wallac) y 50 μ l de estreptavidina-aloficocianina (SA-APC; concentración final 40 nM) en regulador de detección. Después de una hora de incubación a temperatura ambiente se mide la fluorescencia, por ejemplo, sobre el Victor2 Multilabor Counter (Wallac) a 665 nM. Los valores de fondo (control inferior) se obtienen en ausencia de muestras de prueba y ATP y se sustraen de todos los valores. Las señales obtenidas en ausencia de las muestras de prueba se toman como 100% (control superior). La inhibición obtenida en presencia de los compuestos de prueba se calculan como porcentaje de inhibición del control superior. La concentración de los compuestos de prueba que da como resultado 50% de inhibición (IC_{50}) se determina a partir de las curvas de dosis-respuesta. En este ensayo, los compuestos de la invención tienen valores de IC_{50} en el rango de 10 nM a 2 μ M, preferiblemente de 10 nM a 100 nM. El compuesto del Ejemplo 4 muestra un valor de IC_{50} de 12 nM.

35 Ensayo de quinasa Syk: las actividades de los agentes de la invención se determinan en un ensayo heterogéneo de quinasa Syk con base en la tecnología de fluoroinmunoensayo con lantánidos potenciados por disociación (DELFI). Este método utiliza anticuerpos antifosfotirosina marcados con un quelato de europio para detectar la transferencia de fosfato por parte de Syk a un sustrato de ácido glutámico-tirosina (Glu, Tyr) puesto como recubrimiento sobre placas de microtitulación tal como está descrito (Braunwalder AF, Yarwood DL, Sills MA, Lipson KE. Measurement of the protein tyrosine kinase activity of c-src using time-resolved fluorometry of europium chelates Anal. Biochem. 1996; 238(2): 159 - 64). La cantidad de fosforilación se cuantifica entonces con fluorescencia potencia resuelta con el tiempo. En resumen, 100 μ l de poli (Glu, Tyr) (solución salina regulada con fosfato 4:1; 2 μ g/ml, PBS) se coloca como recubrimiento sobre placas ELISA durante la noche a temperatura ambiente. Se retira la solución de poli (Glu, Tyr) y se agregan 250 μ l de albumina de suero bovina al 1% en PBS durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavan entonces tres veces con 350 μ l de regulados de lavado (Tris-HCL 25 mM, pH 7.4, que contiene Tween 20 al 0.03%). La reacción con la quinasa se lleva a cabo durante 1 hora a temperatura ambiente mezclando diluciones seriadas de inhibidores en 30 μ l con 30 μ l de quinasa Syk (20 ng/ml) y ATP (1 μ M) en regulador de quinasa (Tris 20 mM, pH 7.5, 10 μ M Na_3VO_4 , 1 mM DTT, 10 mM MnCl_2 , 2 mM MgCl_2 , albumina de suero bovino al 0.01%, Tween 20 al 0.05%). Después de pasar las placas 4 veces como se describe anteriormente, se agregan 60 μ l de anticuerpo antifosfotirosina marcado en N1 con europio DELFIA PY20 (Advant/Wallac) (100 ng/ml en Tris-HCL 50 mM, pH 7.4, NaCl 150 mM, Titriplex V 20 mM, albumina de suero bovino al 0.2%, Tween 20 al 0.05%) y se incuban durante una hora a temperatura ambiente. Las placas se lavan ocho veces y se agregan 60 μ l de solución de potenciamiento (Wallac). La fluorescencia se determina 615 nM (Victor2; Wallac). Se obtienen valores de control superior (100% de señal) en ausencia de muestras de prueba y valores de control inferior (de fondo) en ausencia de muestras de prueba y ATP. Los controles inferiores fueron sustraídos de todos los valores. La inhibición obtenida en presencia de los compuestos de prueba fue calculado como el porcentaje de inhibición del control superior. La concentración de los compuestos de prueba que dieron como resultado 50% de inhibición (IC_{50}) se determinó a partir de las curvas de dosis-respuesta. En este ensayo, los compuestos de la invención tienen valores de IC_{50} del rango de 100 nM a 10 μ M, preferiblemente de 100 a 1 μ M. El compuesto del Ejemplo 128 tienen un valor IC_{50} de 150

nM.

2. Reacción de linfocito mixto alogeneico (MLR)

Los compuestos de la invención exhiben actividad inhibitoria de células T. Más particularmente los compuesto de la invención evitan la activación y/o proliferación de células T en por ejemplo, solución acuosa, por ejemplo, tal como se demuestra de acuerdo con el siguiente método de prueba. Una MLR de dos vías se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos estándar (J. Immunol. Methods, 1973, 2, 279 y Meo T. et al., Immunological Methods, New York, Academic Press, 1979, 227 - 39). En resumen, células de bazo de ratones CBA y BALB/c (1.6×10^5 células de cada cepa por pozo en placas de microtitulación de cultivo de tejidos de fondo plano, 3.2×10^5 en total) se incuban en medio RPMI que contienen FCS al 10%, 100 U/ml de penicilina, 100 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomycin (Gibco BRL, Basilea, Suiza), 2 mercaptoetanol 50 μM (Fluka, Buchs, Suiza) y compuestos diluidos en serie. Se llevan a cabo siete etapas de tres diluciones en duplicado por compuesto de prueba. Después de cuatro días de incubación se agrega 1 μCi ^3H -timidina. Las células son recolectadas después de un período de incubación adicional de cinco horas y la ^3H -timidina incorporada se determina de acuerdo con procedimientos estándar. Los valores de fondo (control inferior) del MLR son la proliferación de las células BALB/c solas. Los controles inferiores son sustraídos de todos los valores. Los controles superiores sin muestra alguna son tomados como 100% de proliferación. Se calcula el porcentaje de inhibición por parte de las muestras y se determinan las concentraciones requeridas para 50% de inhibición (valores IC_{50}). En este ensayo, los compuestos de la invención tienen valores de IC_{50} en el rango de 10 nM a 10 μM , preferiblemente de 10 nM a 100 nM. El compuesto del Ejemplo 120 muestra un valor de IC_{50} de 13 nM.

3. Ensayo de FAK

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

El péptido Biot-Y397 (Biotin-SETDDYAEIID sal de amonio, SEQ ID NO: 2) se diseña para que tenga la misma secuencia de aminoácidos que la región que va desde S392 a D402 de humano (GenBank Accession Number L13616) y se prepara mediante métodos estándar.

El dominio de FAK quinasa humana purificada recombinante marcada con hexahistidina se obtiene de la siguiente manera: se aísla ADNc de FAK humano de longitud completa por amplificación por PCR a partir de ADNc Marathon-Ready™ de placenta (Clontech, No. 7411 - 1) con el cebador de PCR 5' PCR primer (ATGGCAGCTGCTTACCTTG AC, SEQ ID NO: 3) y el cebador de PCR 3' (TCAGTGTGGTCTCGTCTGCCC, SEQ ID NO: 4) y se subclona en un vector pGEM-T (Promega, No. A3600). Después de la digestión con AccIII, el fragmento de ADN purificado es tratado con el fragmento Klenow. El fragmento de ADNc es digerido con BamHI y clonado en el plásmido pFastBacHTb (Invitrogen Japón K. K., Tokio) Cortado previamente con BamHI y Stu I. El plásmido resultante, hFAK KD (M384-G706)/pFastBacHTb, es secuenciado para confirmar su estructura. El ADN resultante codifica una proteína de 364 amino ácidos que tiene un marcados de hexahistidina , una región de espaciamiento y un sitio de escisión de rTEV proteasa en el terminal N y el dominio de quinasa de FAK (Met384-Gly706) de la posición 29 a la 351.

El plásmido donante es transpuesto en el genoma de baculovirus, utilizando células de E. coli MaxEfficacy DH10Bac. Se prepara el ADN del bácmido mediante un protocolo de lisis alcalina simple en el sistema Bac-to-Bac® Baculovirus Expression system (Invitrogen). Se transfectan células de insecto Sf9 con base en el protocolo provisto por el proveedor (CellFECTIN®, Invitrogen). La expresión de FAK en cada lisado es analizada por SDS-PAGE y Western blotting con anticuerpo monoclonal antihumano FAK (clon #77 de Transduction Laboratories).

El clon de virus que muestra la expresión más alta se amplifica adicionalmente por infección en células Sf9. La expresión en células ExpresSF+® (Protein Sciences Corp., Meriden, Connecticut, Estados Unidos) da un alto nivel de proteína con poca degradación. Los lisados celulares se cargan sobre una columna de HiTrap™ Chelating Sepharose HP (Amersham Biosciences) cargada con sulfato de níquel y equilibrada con HEPES 50 mM pH 7.5, NaCl 0.5 M e imidazol 10 mM. La proteína capturada es eluida con cantidades crecientes de imidazol en regulador HEPES/NaCl, y purificada adicionalmente por diálisis en HEPES 50 mM pH 7.5, glicerol al 10% y DTT 1 mM.

4. Niveles de fosforilación de FAK

Los niveles de fosforilación de FAK en Tyr397 se cuantifican mediante el ELISA en sándwich. Células de carcinoma mamario de ratones 4T1 (1×10^5) se siembran en pozos de placas de cultivo de 96 pozos y se incuban con o sin diversas concentraciones de un compuesto de la Fórmula I durante una hora en medio Eagle modificado de Dulbecco que contiene FBS al 10%. El medio es eliminado y las células se someten a lisis en 200 μ L de Tris-HCL 50 mM, pH 7.4, que contiene NP-40 al 1%, desoxicolato de sodio al 0.25%, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, PMSF 1 mM, Na_3VO_4 1 mM, NaF 1 mM, 1 μ g/mL de aprotinina, 1 μ g/mL leupeptina y 1 μ g/mL pepstatina. Después de la centrifugación, los sobrenadantes se someten a ELISA en sándwich para cuantificar el FAK fosforilado y el FAK total. Los lisados de células se aplican a placas de ELISA de fondo plano de 96 pozos que han sido recubiertos con 100 μ L/pozo de anticuerpo anti-FAK monoclonal de ratón a 4 μ g/mL (clon 77, Becton Dickinson Transduction Laboratories) en Tris-HCL 50 mM, pH 9.5, que contiene NaCl 150 mM durante 18 horas a 4°C y se bloquea con 300 μ L de BlockAce (Dainippon Pharmaceuticals Co.) diluido a 1:4 con H_2O a temperatura ambiente durante 2 horas. Después del lavado con TBSN (Tris-HCL 20 mM, pH 8.3, que contiene NaCl 300 mM, SDS al 0.1% y NA-40 al 0.05%), se detecta el FAK total con 100 μ L de anticuerpo policlonal anti-FAK a 1 μ g/ml (#65-6140, Upstate Biology Inc.), y el FAK fosforilado se detecta con 100 μ L de anticuerpo antifosforilado FAK (Y397), a 0.25 μ g/ μ L (Affinity BioReagents, #OPA1-03071) en BlockAce diluido a 1:10 con H_2O . Después de una incubación de 1 hora a temperatura ambiente, las placas se lavan con TBSN y se incuban 100 μ L de IgG anti-conejo biotinilado (#65-6140, Zymed Laboratories Inc.) diluido a 1:2000 con BlockAce diluido a 1:10 con H_2O a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar con TBSN, se utiliza un kit de sustrato de solución de ABTS (#00-2011, Zymed Laboratories Inc.) para el desarrollo de color. Se mide la absorbancia a 405 nm después de 20 minutos de incubación a temperatura ambiente. Se determina la concentración del compuesto que causa una reducción del 50% del nivel de fosforilación de FAK (IC_{50}). En este ensayo, los compuestos de la Fórmula I reducen la fosforilación a IC_{50} de < 1 μ M. Los Ejemplos 190, 198 y 210 muestran valores IC_{50} de 0.44 μ M, 0.043 μ M y 0.01 μ M respectivamente.

5. Ensayo de crecimiento de células tumorales independiente de anclaje

Se siembran células 4T1 de carcinoma mamario de ratón (5×10^3) en placas de 96 pozos Ultra low Attachment (#3474, Corning Inc.) en 100 μ L de medio Eagle modificado de Dulbecco que contiene FBS al 10%. Las células son cultivadas durante 2 horas y se agregan inhibidores a diversas concentraciones en una concentración final de 0.1% en DMSO. Después de 48 horas, se mide el crecimiento celular con el kit-8 de recuento celular (Wako Pure Chemical), el cual utiliza una sal de tetrazolio soluble en agua WST8. Se agregan 20 μ L del reactivo en cada pozo y las células se cultivan adicionalmente durante 2 horas. Se mide la densidad óptica a 450 nm. La concentración del compuesto que produce el 50% de la inhibición del crecimiento puede determinarse de esta manera. Los Ejemplos 204, 213 y 206 muestran valores de IC_{50} de 0.4 μ M, 0.016 μ M y 0.09 μ M respectivamente.

Los compuestos de la invención son útiles por lo tanto en la prevención o tratamiento de trastornos o enfermedades donde la inhibición de ZAP-70, y/o la inhibición de Syk juegan un papel, por ejemplo, enfermedades o trastornos mediados por linfocitos T, linfocitos B, mastocitos y/o eosinófilos, por ejemplo, rechazo agudo o crónico de halo o xenoinjertos de órganos o tejidos, aterosclerosis, oclusión vascular debida a lesiones vasculares tales como angioplastia, restenosis, hipertensión, fallo cardíaco, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad CNS tal como enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedades infecciosas tales como SIDA, choque séptico o síndrome de distensión respiratoria en adultos, lesiones por isquemia/reperfusión, por ejemplo infarto del miocardio, apoplejía, isquemia intestinal, fallo renal o choque por hemorragia, o choque traumático. Los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos inflamatorios agudos o crónicos o enfermedades autoinmunes, por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, myasthenia gravis, diabetes (tipo I y II) y los trastornos asociados con los mismos, enfermedades respiratorias tales como asma o lesión inflamatoria del hígado, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de trastornos o enfermedades mediados inmunológicamente, enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel (tales como absorbiasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica), enfermedades inflamatorias del ojo, por ejemplo, síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis o uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa.

Los compuestos de la invención también son útiles en la prevención o tratamiento de condiciones causadas por un mal funcionamiento de las cascadas de señalización conectadas con FAK, por ejemplo, tumores, por ejemplo tumores del cerebro y otros del sistema nervioso central (por ejemplo tumores de las meninges, cerebro, médula

5
10
15
20
25

espinal, nervios craneales y otras partes del sistema nervioso central, por ejemplo, glioblastomas o blastomas de la medula); cáncer de cabeza y/o cuello; tumores de seno, tumores del sistema circulatorio (por ejemplo, corazón, mediastinum y pleura, y otros órganos intratorácicos, tumores intratorácicos, tumores vasculares y tejidos vasculares asociados con tumores); tumores del sistema excretor, esófago, estomago, intestino delgado, colon, colorrectal, unión rectosigmoide, recto, ano y canal anal), tumores que involucran el hígado y los ductos biliares intrahepáticos, vesícula biliar, y otras partes no especificadas del tracto biliar, páncreas, y otros órganos digestivos); cabeza y cuello; cavidad oral (labios, lengua, encías, suelo bucal, paladar y otras partes de la boca, glándula parótida, y otras partes de las glándulas salivares, amígdalas, orofaringe, nasofaringe, seno piriforme, hipofaringe, y otros sitios en los labios, cavidad oral y faringe); tumores del sistema digestivo (por ejemplo, vulva, vagina, Cervix uteri, Corpus uteri, útero, ovario y otros sitios asociados con los órganos genitales femeninos, placenta, pene, próstata, testículos, y otros sitios asociados con los órganos genitales masculinos); tumores del tracto respiratorio (por ejemplo cavidad nasal y oído medio, senos accesorios, laringe, tráquea, bronquios, y tumores, por ejemplo, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de pulmón de células no pequeñas); tumores del sistema esquelético (por ejemplo huesos y cartílagos articulares de los miembros, cartílago articular óseo y otros sitios); tumores de la piel (por ejemplo melanoma maligno de la piel, cáncer de piel no melanoma, carcinoma de células basales de la piel, carcinoma de células escamosas de la piel, mesotelioma, sarcoma de Kaposi); y tumores que involucran otros tejidos incluyendo nervios periféricos y sistema nervioso autonómico, tejidos conectivos y blandos, retroperitoneo, y peritoneo, ojos y adnexa, tiroides, glándula adrenal y otras glándulas endocrinas y estructuras relacionadas, neoplasma maligno secundario y no especificado de los glóbulos linfáticos, neoplasma maligno secundario de los sistemas respiratorio digestivo y neoplasma maligno secundario de los sistema respiratorio y digestivo y neoplasma maligno secundario de otros sitios, tumores del sistema sanguíneo y linfático, por ejemplo enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfomas relacionados con SIDA, enfermedades inmunoproliferativas malignas, mieloma múltiple y neoplasmas malignos de células plasmáticas, leucemia linfocítica, leucemia mieloide aguda o crónica, leucemia linfocítica aguda o crónica, leucemia monocítica, otras leucemias de tipo celular especificado, leucemia de tipos celulares no especificados, otros neoplasmas malignos no especificados de tejidos linfoides, hematopoyéticos y relacionados, por ejemplo, linfoma grande difuso celular, linfoma de células T o linfoma de células T cutáneas). El cáncer mieloide incluye, por ejemplo, leucemia mieloide aguda o crónica.

30

Aquí anteriormente y subsecuentemente se menciona un tumor como una enfermedad tumoral, un carcinoma o un cáncer, también se implica metástasis en el órgano o tejido original y/o en cualquier otra localización alternativamente o en adición, cualquiera que sea la localización del tumor y/o metástasis.

35

Las composiciones de la invención pueden ser administradas por cualquier ruta convencional, en particular por vía parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, por vía entérica, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsula, por vía tópica, por ejemplo en la vía de lociones gel, geles, ungüentos o cremas, o en forma nasal o en un supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un agente de la invención en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable pueden manufacturarse de manera convencional mezclando con un vehículo diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación unitaria para administración oral contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 0.1 mg hasta aproximadamente 500 mg de sustancia activa. La administración tópica es, por ejemplo, a la piel. Una forma adicional de administración tópica es al ojo.

40

Los compuestos de la Fórmula I pueden ser administrados en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, como se indica anteriormente. Tales sales pueden prepararse de manera convencional y exhiben el mismo orden de actividad que los compuestos libres.

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

45

(1) Un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como agente farmacéutico.

(2) Un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como inhibidor de ZAP-70, FAK y/o tirosina quinasa Syk, por ejemplo para uso en cualquiera de las indicaciones particulares definidas anteriormente.

50

(3) Una composición farmacéutica, por ejemplo, para uso en cualquiera de las indicaciones aquí definidas, que comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables del mismo.

55

(4) Un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de cualquiera de las indicaciones particulares definidas aquí anteriormente en un sujeto que así lo requiere y lo que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(5) El uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en la cual la activación de ZAP-70, FAK y/o tirosina quinasa Syk juega un papel o están implicados; por ejemplo, como se discutió anteriormente.

5 Los compuestos de la invención pueden ser administrados como el único ingrediente activo o junto con otros fármacos útiles contra enfermedades neoplásicas, trastornos inflamatorios y en regímenes inmunomoduladores. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser utilizados en combinación con un agente activo efectivo en diversas enfermedades tal como se describe anteriormente, por ejemplo, con ciclosporinas, rapamicinas o ascomicinas, o sus análogos inmunosupresores o derivados, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, Isa tx247, FK-506, sirolimus o everolimus; CCI-779, ABT578, AP23573, corticosteroides, por ejemplo, prednisona; 10 ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; sales de oro, sulfasalazina, agentes antimalaria; leflunomide; mizoribine; ácido micofenólico; micofenolato mofetilo; 15-desoxiespergualina; un agonista del receptor de EDG que tiene actividad de alojamiento de linfocitos acelerantes, por ejemplo, FTY720 o un análogo del mismo, anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD152, CD137, CD154, 15 ICOS, LFA-1, VLA-4 u otros ligandos; u otros compuestos inmunomodulares, por ejemplo, CTLA41g.

Un compuesto de la Fórmula I también puede ser utilizado para tener ventajas en combinación con otros agentes proliferativos. Tales agentes proliferativos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de aromataza, antiestrógenos, 20 inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos microtubulares, agentes alquilantes, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de la farnesiltransferasa, inhibidores de COX-2, inhibidores MMP, inhibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platino, compuestos que hacen disminuir la actividad de la proteína quinasa y compuestos antiangiogénicos adicionales, agonistas de gonarrolidina, antiandrógenos, vengamidas, bifosfonatos, anticuerpos antiproliferativos y temozolomide (TEMODAL®).

El término "inhibidores de aromataza" tal como se utiliza aquí se relaciona con compuestos que inhiben la 25 producción de estrógenos, esto es, la conversión de los sustratos androestenediona y testosterona en estrona y estradiol respectivamente. El término incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, vorozol, fadrozol, anastrozol y, muy especialmente, letrozol. Una combinación de la invención que comprende una agente antineoplásico el cual es un 30 inhibidor de la aromataza, puede ser particularmente útil para el tratamiento de tumores de seno positivos a receptor de hormonas.

El término "antiestrógenos" tal como se utiliza aquí se relaciona con compuestos que antagonizan el efecto de los estrógenos al nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, pero no se limita a tamoxifen, fulvestran, raloxifeno y raloxifeno clorhidrato.

El término "inhibidores de topoisomerasa I" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a topotecan, irinotecan, 35 9-nitrocamptotecina y el conjugado macromolecular de captotecina PNU-166148 (compuesto A1 en la WO 99/17804).

El término "inhibidores de topoisomerasa II" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a las antraciclinas de doxorubicina (incluyendo formulación liposómica, por ejemplo, CAELYZ™), epirubicina, idarrubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósida y tenipósido.

El término "agentes activos microtubulares" se relaciona con agentes estabilizadores de microtúbulos y 40 desestabilizadores de microtúbulos que incluyen, pero no se limitan a los taxanos paclitaxel y docetaxel, los alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolide y epotilonas, tales como epotilona B y D.

El término "agentes alquilantes" tal como se utiliza aquí, incluye, pero no se limita a ciclofosfamida, ifosfamida y melfalan.

El término "inhibidores de la histona desacetilasa" se refiere a compuestos que inhiben la histona desacetilasa y los 45 cuales poseen actividad antiproliferativa.

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

El término "inhibidores de COX-2" se relaciona con compuestos que inhiben la enzima ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2) 50 y que posee una actividad antiproliferativa tales como celocoxib (CELEBEX®) rofecoxib (Vioxx®) y luminarocxib (COX189).

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

5 El término "antimetabolitos antineoplásicos" incluye, pero no se limita a 5-fluorouracil, tegafur, capecitabine, cladribine, cytarabine, fludarabine fosfato, fluorouridina, gemcitabine, 6-mercaptopurina, hidroxiurea, metotrexato, edatrexato y sales de tales compuestos, y adicionalmente ZD 1694 (RALTITREXED™), LY231514 (ALIMTA™), LY264618 (LOMOTREXOC™) y OGT719.

El término "compuestos de platino" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a carboplatino, cis-platino y oxaliplatino.

10 El término "compuestos que hacen disminuir la actividad de proteína quinasa y adicionalmente de compuestos anti-angiogénicos" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a compuestos que hacen disminuir la actividad de, por ejemplo, del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), c-Src, proteína quinasa C, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), tirosina quinasa Bcr-Abl, c-kit, Flt-3 y receptor del factor de crecimiento I similar a insulina (IGF-IR) y quinasas dependientes de ciclina (CDKs), y compuestos anti-angiogénicos que tienen otro mecanismo de acción que hacer disminuir la actividad de la proteína quinasa. Los compuestos que hacen disminuir la actividad de VEGF son especialmente compuestos que inhiben el receptor de VEGF, especialmente la actividad de tirosina quinasa del receptor VEGF, y compuestos que se enlazan a VEGF, y que son particularmente aquellos compuestos, proteínas y anticuerpos monoclonales genérica y específicamente divulgados en WO 98/35958 (La describe compuestos de Fórmula I), WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 y EP 0 769 947; aquellos descritos por M. Prewett et al., in Cancer Research 59 (1999) 5209 - 5218, por F. Yuan et al., in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765 - 14770, December 1996, por Z. Zhu et al., in Cancer Res. 58, 1998, 3209 - 3214, y por J. Mordenti et al., in Toxicologic Pathology, vol. 27, no. 1, pp 14 - 21, 1999; en WO 00/37502 y WO 94/10202; Angiostatina™, descrita por M. S. O'Reilly et al., Cell 79, 1994, 315 - 328; y Endostatina™, descrito por M. S. O'Reilly et al., Cell 88, 1997, 277 - 285;

25 Compuestos que hacen disminuir la actividad de VEGF son especialmente compuestos que inhiben el receptor de EGF, especialmente la actividad de tirosina quinasa del receptor de EGF, y compuestos que se enlazan a EGF, y son en particular aquellos compuestos genérica y específicamente divulgados en WO 97/02266 (que describe compuestos de la Fórmula IV), EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente, WO 96/33980;

30 compuestos que hacen disminuir la actividad de c-Src incluyen, pero no se limitan a, compuestos que inhiben la actividad de la proteína tirosina quinasa c-Src como se define más abajo y a los inhibidores de la interacción de SH2 como los divulgados en WO97/07131 y WO97/08193;

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

40 compuestos que hacen disminuir la actividad de la proteína quinasa C son especialmente aquellos derivados de la estaurosporina divulgados en EP 0 296 110 (preparación farmacéutica descrita en WO 00/48571) compuestos que son inhibidores de la proteína quinasa C; compuestos específicos adicionales que hacen disminuir la actividad de la proteína quinasa que pueden también ser útiles en combinación con los compuestos de la presente invención son Imatinib (Gleevec®/Glivec®), PKC412, Iressa™ (ZD1839), PKI166, PTK787, ZD6474, GW2016, CHIR-200131, CEP-7055/CEP-5214, CP-547632 y KRN-633;

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

El término "agonista gonadorrelina" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a abarelix, goserelina y goserelina acetato. La goserelina está divulgada en US 4,100,274.

50 El término "anti-andrógenos" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a bicalutamida (CASODEX™), el cual puede formularse, por ejemplo, como se divulga en US 4,636,505.

El término "bengamidas" se relaciona con bengamidas y derivados de las mismas que tienen propiedades antiproliferativas.

El término "bifosfonato" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a ácido etridónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico y ácido zoledrónico.

5 El término "anticuerpos antiproliferativos" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva™), bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y 2C4 Antibody.

La estructura de los agentes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales pueden tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o a partir de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications).

De acuerdo con lo anterior la presente invención provee un aspecto aún adicional:

10 (6) Un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento tal como se definió anteriormente que comprende la coadministración, por ejemplo concomitantemente o en secuencia de una cantidad terapéuticamente efectiva de a) un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) una segunda sustancia fármaco, siendo dicha segunda sustancia fármaco por ejemplo para uso en cualquiera de las indicaciones particulares definidas aquí anteriormente.

15 (7) Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de ZAP-70, FAK y/o tirosina quinasa Syk, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda sustancia fármaco siendo dicha segunda sustancia fármaco por ejemplo como se divulgó anteriormente.

20 Cuando se administra un inhibidor de ZAP-70, FAK y/o tirosina quinasa Syk, por ejemplo un compuesto de la Fórmula I en conjunción con otro agente inmunosupresor/inmunomodulador, antiinflamatorio o antineoplástico, por ejemplo como se divulgó más arriba, las dosificaciones del fármaco coadministrado o del agente desde luego variarían dependiendo del tipo de cofármaco o agente empleado, o del fármaco o agente específico usado, o de la condición que está siendo tratada y así sucesivamente.

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

25 Listado de secuencias

<110> Novartis AG

<120> Derivados de pirimidina

<130> 4-32366A

<150> GB 0206215.6

30 <151> 2002-03-15

<160> 4

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 14

35 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> LAT-11 es un sustrato peptídico sintético para ser utilizado en el ensayo de la quinasa ZAP-70

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> E enlazado a L(+)-biotinil-aminohexanoilo

<400> 1

Glu Glu Gly Ala Pro Asp Tyr Glu Asn Leu Gln Gln Leu Asn
1 5 10

5 <210> 2

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Biot-Y397 es un sustrato peptídico sintético de la proteína tirosina quinasa FAK humana (secuencia de aminoácidos 392 a 402 de la biotina humana)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

15 <223> S enlazado a biotina

<400> 2

Ser Glu Thr Asp Asp Tyr Ala Glu Ile Ile Asp
1 5 10

<210> 3

<211> 21

20 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 3

25 atggcagctg cttacctga c 21

<210> 4

<211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

ES 2 394 616 T3

<220>

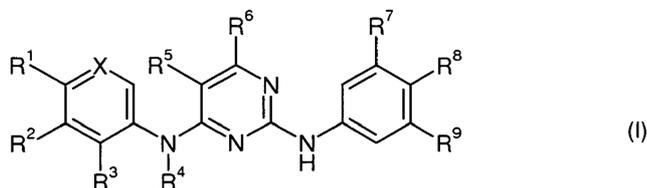
<223> Cebador de PCR para preparar ADNc de FAK humano

<400> 4

tcagtggtggt ctcgtctgcc c 21

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I



5 en donde

X es =CR⁰-;

R⁰ es hidrógeno;

R² es -SO₂N(R¹⁰)R¹¹;

10 cada uno de R¹ y R³ independientemente es hidrógeno; hidroxilo; C₁ - C₈ alquilo; C₂ - C₈ alqueno; C₃ - C₈ cicloalquilo; C₃ - C₈ cicloalquil-C₁ - C₈ alquilo; hidroxiloC₁ - C₈ alquilo; C₁ - C₈ alcoxi C₁ - C₈ alquilo; hidroxiloC₁ - C₈ alcoxi C₁ - C₈ alquilo; arilo C₁ - C₈ alquilo los cuales opcionalmente pueden ser sustituidos sobre el anillo por hidroxilo, C₁ - C₈ alcoxi, carboxi o C₁ - C₈ alcoxycarbonilo;

15 o cada uno de R¹ y R³, independientemente, es halógeno; halo-C₁ - C₁ - C₈ alquilo; C₁ - C₈ alcoxi; halo-C₁ - C₈ alcoxi; hidroxiloC₁ - C₈ alcoxi; C₁ - C₈ alcoxi C₁ - C₈ alcoxi; arilo; arilo C₁ - C₈ alcoxi; heteroarilo; heteroarilo-C₁ - C₄ alquilo; anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros; nitro; carboxi; C₂ - C₈ alcoxycarbonilo; C₂ - C₈ alquilcarbonilo; -N(C₁ - C₈ alquil)C(O)C₁ - C₈ alquilo; -N(R¹⁰)R¹¹; -CON(R¹⁰)R¹¹; o -C₁ - C₄-alquilen-SO₂N(R¹⁰)R¹¹;

20 en donde cada uno de R¹⁰ y R¹¹ independientemente es hidrógeno; hidroxilo; C₁ - C₈ alquilo; C₂ - C₈ alqueno; C₃ - C₈ cicloalquilo; C₃ - C₈ cicloalquil-C₁ - C₈ alquilo; C₁ - C₈ alcoxi C₁ - C₈ alquilo; hidroxiloC₁ - C₈ alcoxi C₁ - C₈ alquilo; hidroxiloC₁ - C₈ alquilo; (C₁ - C₈ alquil)-carbonilo; arilo C₁ - C₈ alquilo los cuales opcionalmente pueden ser sustituidos sobre el anillo por hidroxilo, C₁ - C₈ alcoxi, carboxi o C₂ - C₈ alcoxycarbonilo; o anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno; halógeno; C₁ - C₄ alquilo; o CF₃;

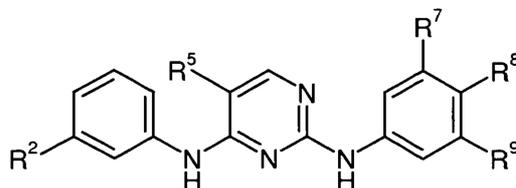
R⁶ es hidrógeno;

25 cada uno de R⁷, R⁸ y R⁹ es independientemente hidrógeno; hidroxilo; C₁ - C₈ alquilo; C₂ - C₈ alqueno; halo-C₁ - C₈ alquilo; C₁ - C₈ alcoxi; C₃ - C₈ cicloalquilo; C₃ - C₈ cicloalquil C₁ - C₈ alquilo; arilo C₁ - C₈ alquilo; -Y-R¹² en donde Y es un enlace directo o O y R¹² es un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, sustituido o no sustituido que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; carboxi; (C₁ - C₈ alcoxi)-carbonilo; -N(C₁ - C₈ alquil)-CO-NR¹⁰R¹¹; -CONR¹⁰R¹¹; -N(R¹⁰)(R¹¹); -SO₂N(R¹⁰)R¹¹; R⁷ y R⁸ o R⁸ y R⁹, respectivamente forman junto con los átomos de carbono a los cuales están enlazados, un heteroanillo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; o un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros;

30 en donde cualquier alquilo, alcoxi, alqueno, cicloalquilo, anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo puede ser no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno; OH; C₁ - C₈ alquilo; C₁ - C₈ alcoxi; nitro; ciano; COOH; carbamilo; C(NH₂)=NOH; -N(R¹⁰)R¹¹; C₃ - C₆ cicloalquilo; anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros; fenilo; fenil-C₁ - C₄ alquilo; heteroarilo de 5 o 6 miembros;

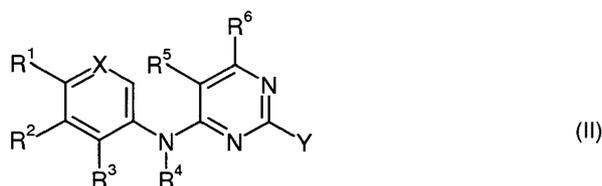
en forma libre o en forma de sal.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde al menos uno de R¹ o R³ es -CON(R¹⁰)R¹¹.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de Fórmula X₄.



en donde R², R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se define en la reivindicación 1.

- 5 4. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, que comprenden las etapas de hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II



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

con un compuesto de Fórmula III

10



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

y recuperar el compuesto resultante de la Fórmula I en forma libre o en forma de sal, y, cuando se requiera, convertir el compuesto de la Fórmula I obtenido de forma libre en la forma de sal deseada, o viceversa.

- 15 5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, para uso como agente farmacéutico.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismo, junto con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 20 7. Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 en forma libre o una forma de sal farmacéuticamente aceptable, tal como un agente farmacéutico para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en la cual juega un papel o están implicada la activación de ZAP-70, FAK y/o tirosina quinasa Syk.

- 25 8. Una combinación que comprende (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, como inhibidor de ZAP-70, FAK y Syk y (b) una segunda sustancia fármaco.