

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 534**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2004 E 10178291 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2266977**

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

30 Prioridad:

16.09.2003 GB 0321710

28.06.2004 GB 0414440

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

21.08.2014

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (50.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH y

NOVARTIS PHARMA GMBH (50.0%)

72 Inventor/es:

BAENTELI, ROLF;

BERNHARD, MARIE;

BUEHLMAYER, PETER;

COOKE, NIGEL;

DUTHALER, RUDOLF;

HINTERDING, KLAUS;

THOMA, GEBHARD;

VAN EIS, MAURICE;

VON MATT, ANETTE;

WALLISER, LOUIS y

ZENKE, GERHARD

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 487 534 T3

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

DESCRIPCIÓN

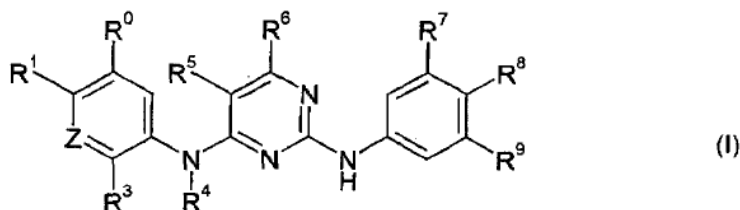
Derivados de 2,4 di[(hetero)-arilamino]-pirimidina como inhibidores de Zap-70 y/o SYK

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

- 5 La WO 01/60816 se relaciona con inhibidores de quinasas, composiciones que comprenden los inhibidores y métodos de uso de los inhibidores y composiciones de inhibidor.

La WO 03/078404 se relaciona con derivados de 2,4-diaminopirimidina, con procedimientos para su producción, su uso como productos farmacéuticos y con composiciones farmacéuticas que los comprenden.

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



10

en donde

(a) Z es =CR²;

(b) R⁰ s de hidrógeno; halógeno, por ejemplo, Cl; alquilo C₁-C₄ no sustituido, por ejemplo, metilo o etilo; alcoxi C₁₋₄ no sustituido, por ejemplo, metoxi; preferiblemente hidrógeno;

- 15 (c) R¹ es hidrógeno; halógeno, por ejemplo, Cl o F; OH; C₁-C₈ alquilo, por ejemplo, metilo o etilo; C₁₋₈ alquilo sustituido, por ejemplo C₁₋₈ alquilo sustituido con OH terminales; -SO₂N(R¹⁰)R¹¹; -N(C₁₋₄ alquilo)C(O) C₁₋₄ alquilo; un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en un átomo N del anillo (cuando sea posible); C₁-C₆ alcoxi, por ejemplo, metoxi; fenilo;

20 o R¹ forma junto con R² y los átomos de C a los cuales R¹ y R² están unidos, un arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, este último que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno;

o R¹ y R² forman junto con los átomos de C a los cuales están unidos, un residuo carboxílico no aromático de 5 a 15 miembros, este puede ser preferiblemente ciclopentilo;

o R¹ y R² forman junto con los átomos de C a los cuales están unidos, un residuo heterocíclico no aromático de 5 a 15 miembros que comprende de 1 a 5 átomos de O como heteroátomos;

- 25 cuyo residuo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido, por ejemplo, por hasta 4 sustituyentes, por ejemplo 1 a 4 átomos de halógeno, por ejemplo, F; más preferiblemente R¹ y R² forman parte de un residuo heterocíclico de 5 o 6 o 7 miembros que comprende 2 átomos de O, por ejemplo, R¹ y R² juntos forman un residuo de la fórmula -O-(CH₂)₃-O-, -O-(CH₂)₂-O-, -O-(CF₂)₂-O-, -O-CH₂-O- o -O-CF₂-O-, o R¹ y R² forman parte de un residuo heterocíclico de 15 miembros que comprende 5 átomos de O, por ejemplo, R¹ y R² juntos forman un residuo de la fórmula -O-((CH₂)₂-O)₄;

30

(d) R² es hidrógeno; hidroxilo; C₁-C₈ alquilo, por ejemplo metilo o etilo; C₁₋₈ alquilo sustituido, por ejemplo OH-terminales o C₁₋₈ alquilo sustituido con C₁₋₄ alcoxi; C₁₋₈ alcoxi; C₁-C₄ alcoxi C₁-C₈ alcoxi; -CON(R¹⁰)R¹¹; -SO₂N(R¹⁰)R¹¹; fluoro-C₁₋₅ alcoxi que comprenden 2 a 5 átomos de flúor; C₁-C₈ alcoxi C₁-C₈ alcoxi C₁-C₈ alcoxi; C₂-C₈ alquenilo; halo-C₂-C₈ alquenilo; bencilo; o -N(CN₃)(R¹³), en donde R¹³ es metilo o bencilo; cuando R² es fluoro-C₁₋₅ alcoxi que comprende 2 a 5 átomos de flúor, fluoro-C₁₋₅ alcoxi es preferiblemente -O-CF₃, -O-CH₂-CF₃ o -O-(CH₂)₃-CF₂-CF₃;

35

cuando R² es C₁-C₈ alcoxi C₁-C₈ alcoxi C₁-C₈ alcoxi, C₁-C₈ alcoxi C₁-C₈ alcoxi C₁-C₈ alcoxi es preferiblemente -O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-CN₃;

cuando R² es C₂-CO alquenilo, C₂-C₈ alquenilo es preferiblemente C₂-C₄ alquenilo, por ejemplo prop-2-enilo;

cuando R^2 es halo- C_2-C_8 alqueniloxi, halo- C_2-C_8 alqueniloxi es preferiblemente halo- C_2-C_4 alqueniloxi que comprende 1 a 3 átomos de halógeno, por ejemplo Cl o F, más preferiblemente halo-prop-2-eniloxi, por ejemplo 2-cloroprop-2-eniloxi, 2-fluoroprop-2-eniloxi, 1,1,2-trifluoroprop-2-eniloxi o 2,3,3-trifluoroprop-2-eniloxi;

(e) R^3 es $-SO_2N(R^{10})R^{11}$; más preferiblemente SO_2NH_2 ;

5 (f) R^4 es hidrógeno; o forma junto con R^3 y los átomos de N y C a los cuales R^3 y R^4 están unidos, un anillo heterocíclico de 6 miembros; preferiblemente hidrógeno;

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

(h) R^6 es hidrógeno;

10 (i) uno de R^{10} y R^{11} , independientemente, es hidrógeno o C_{1-4} alquilo y el otro es hidrógeno; C_{1-8} -alkyl, C_{1-8} alquilo sustituido, por ejemplo sustituido terminalmente por OH, C_{3-6} -cicloalquilo o un anillo heterocíclico; C_{2-8} alquenilo; C_{3-8} cicloalquilo;

C_{1-8} alcoxi C_{1-4} alquilo; o hidroxil C_{1-8} alcoxi C_{1-8} alquilo;

(l)

15 (i) R^7 es tetrahidropiran-2-ilmetoxi, tetrahidrofuran-2-ilmetoxi, tiazol-2-ilmetoxi, 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxi, 3-piridilmetoxi o fenil, y R^8 y R^9 cada uno son hidrógeno; o

(ii) R^7 es 2-hidroxil-etilamino, y R^8 es hidroximetil y R^9 es hidrógeno;

(iii) R^7 es piperazin-1-il, 4-isopropil-piperazin-1-il, 4-(2-metoxietil)-piperazin-1-il, 4-fenil-piperazin-1-il o 4-acetil-piperazin-1-il y R^8 y R^9 son hidrógeno;

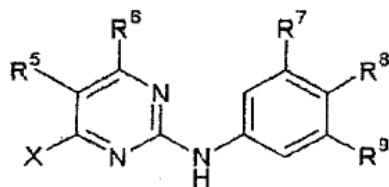
o sal de los mismos.

20 De acuerdo con una realización preferida de la invención R^3 es $SO_2NR^{10}R^{11}$. Preferiblemente Z es = CR^2 . R^2 es preferiblemente C_{1-4} alcoxi. De acuerdo con una realización alternativa de la invención, R^3 es $SO_2NR^{10}R^{11}$, Z es = CR^2 y R^1 y R^2 forman junto con los átomos de C a los cuales están unidos, un residuo heterocíclico de 5 a 15 miembros, que comprende 1-5 átomos de O. Preferiblemente R^1 y R^2 forman parte de un residuo heterocíclico de 5 o 6 o 7 miembros que comprende 2 átomos de O, por ejemplo, R^1 y R^2 juntos forman un residuo de fórmula $-O-(CH_2)_n-O-$ en donde n es 2, 3, 4 o 5, por ejemplo $-O-(CH_2)_3-O-$, $-O-(CH_2)_2-O-$, $-OCH_2-O-$, o $-O-CF_2-O-$ o $-O-(CF_2)_2-O-$.

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

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

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



(II)

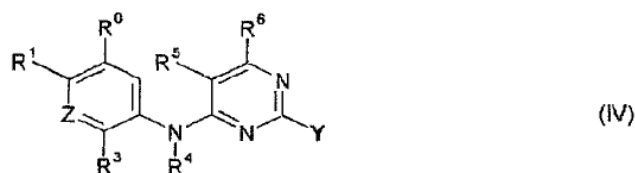
35 en donde R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definió anteriormente, y X es un grupo saliente, preferiblemente halógeno tal como cloruro, bromuro o yoduro, o metilsulfanilo;

con un compuesto de la fórmula III



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

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



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

con un compuesto de la fórmula V



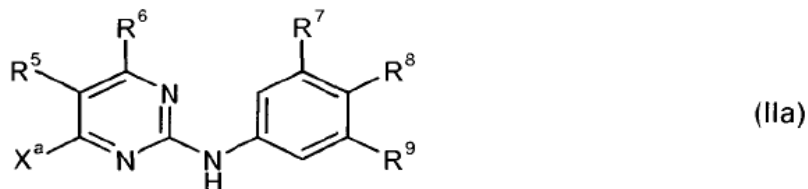
en donde R^7 , R^8 y R^9 son como se definió anteriormente;

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

Se puede desarrollar el proceso de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe en los ejemplos aquí adelante. Cuando R^9 es o comprende $-NR^{10}R^{11}$ en donde por lo menos uno de R^{10} y R^{11} es H,

- 15 es preferible utilizar un compuesto de la fórmula (V) en donde R^9 comprende un grupo protector, por ejemplo un grupo protector amino convencional. Cuando tal un grupo protector está presente, entonces se elimina al final de la síntesis.

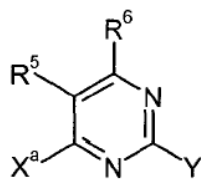
El compuesto de la fórmula II utilizado como material de partida se puede obtener al convertir un compuesto correspondiente de la fórmula IIa



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

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

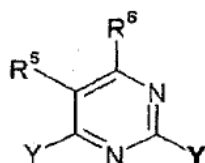
El compuesto de la fórmula IIa utilizado como material de partida se puede obtener al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI



(VI)

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

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



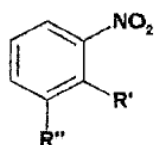
(VII)

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

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

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

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



IIIa

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

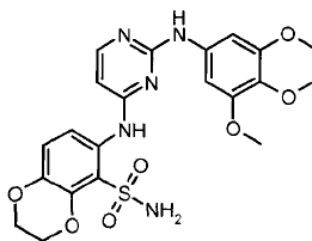
20

Los siguientes ejemplos 19, 35 y 41 ilustran la invención sin limitación. Los ejemplos restantes son ejemplos de referencia.

Se emplean las siguientes abreviaturas:

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

25

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

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

- 5 Se mezclan 3,4,5- Trimetoxi-fenilamina (10 g, 54.6 mmol) y 2-metilsulfanil-pirimidin-4-ol (7.76 g, 54.6 mmol) y se calientan a 150° C durante 2 h después de lo cual la mezcla se funde. El gas que evoluciona se absorbe en solución de hipoclorito de sodio. El residuo restante se suspende en acetonitrilo (300 ml). Se agregan POCl₃ (10.8 ml, 117 mmol) y HCl 4 N en dioxano (35.2 ml, 140 mmol) y la mezcla se calienta a 90° C hasta que se completa la reacción. La mezcla se extrae con acetato de etilo, se lava con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cristaliza a partir de metanol para dar (4-cloro-pirimidin-2-il)- (3,4,5- Trimetoxi-fenil) - amina.

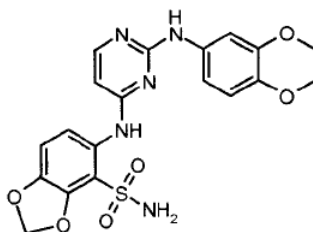
B: Amida de ácido 6-amino-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxina-5- sulfónico

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

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

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

MS (ESI): 490 [M+H]⁺

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

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

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

B: 2-Aliloxi -6-amino- bencenosulfonamida

5 A una solución de 1,3-benzodioxol-5- amina (10 g, 73 mmol) en 200 ml de Et₂O y 100 ml de THF, se agrega NEt₃ (12.3 ml, 87.6 mmol). La mezcla de reacción se enfría a 0° C y se agrega cloruro de pivaloilo (10.5 ml, 87.6 mmol) en THF. Después de agitar durante 1 h a 25° C, se agrega agua helada, la mezcla se extrae con EtOAc y se lava con salmuera, seguido por secado (Na₂SO₄), evaporación de volátiles, y cristalización (CH₂Cl₂/hexanos) lo que da N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2,2-dimetil- propionamida.

10 A una solución de N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2,2-dimetil propionamida (1.8 g, 8.0 mmol) en THF seco (20 ml) se agrega n-butil litio (20 ml, 1.6 M en hexanos, 32 mmol) dentro de 5 min a -60 a -45° C (Argón). Después de agitar durante 1 h a 5° C, la solución se enfría a -60° C y se agrega SO₂ (1.8 g, 35 mmol) en éter seco (20 ml). La mezcla se calienta lentamente a 0° C, se agita durante 30 min, y se vierte en un exceso de dietil éter. Se recolecta el precipitado mediante filtración y se lava con éter. Este precipitado (4.0 g) se disuelve en agua (40 ml). Después de la adición de NaOAc (5.6 g, 70 mmol), se agrega ácido hidroxilamina-O- sulfónico (3.8 g, 35 mmol). La mezcla de reacción se agita a 25° C durante 1 h, el precipitado recolectado mediante filtración, se lava con agua y se seca, produciendo 2,2-dimetil-N- (4-sulfamoil-benzo[1,3]dioxol- 5-il)- propionamida.

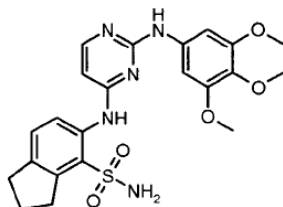
20 Una solución de 2,2-dimetil-N- (4-sulfamoil-benzo [1,3]dioxol-5-il)- propionamida (800 mg, 2.7 mmol) en 1,2 dimetoxietano (15 ml) y HCl concentrado (15 ml) se agita a 90° C durante 5 h. Se ajusta el pH a 10, la mezcla se extrae con EtOAc y se lava con salmuera, seguido por secado (Na₂SO₄), evaporación de volátiles y cristalización (CH₂Cl₂/MeOH) lo que proporciona amida de ácido 5-amino-benzo[1,3]dioxol-4- sulfónico.

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

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

25 MS (ESI): 446.1 [M+H]⁺, 444.1 [M-H]⁺.

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



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

Como se describe para el ejemplo 1, etapa A.

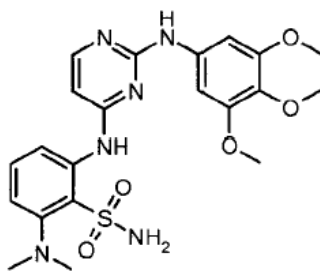
30 B: amida de ácido 5-Amino-indan-4- sulfónico

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

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

35 Se suspenden en isopropanol (15 ml) (4-Cloro-pirimidin-2-il)-(3,4,5- Trimetoxi-fenil)-amina (240 mg, 0.81 mmol) y amida de ácido 5-Amino-indan-4- sulfónico (190 mg, 0.89 mmol). Se agrega HCl concentrado (1.5 ml). La mezcla se calienta a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se separa entre acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml). Se agrega NaHCO₃ para alcanzar el pH básico. Las capas se separan. La capa orgánica se seca con Na₂SO₄ y se evapora. El residuo se cristaliza a partir de acetato de etilo para dar amina de ácido 5-[2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-indan-4-sulfónico.

40 MS (ESI): 472 [(M+H)⁺

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

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

Como se describe para el ejemplo 1, etapa A.

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

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

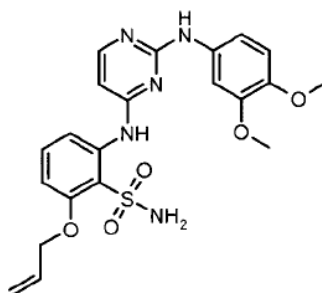
15 Una mezcla de 2-cloro-6-nitro-bencenosulfonamida (500 mg, 2.10 mmol), DMSO (3 ml), dietil amina (10 ml de solución 2 M en THF), BU_4NHSO_4 (34 mg, 0.1 mmol) y KF (58 mg, 1.0 mmol) se calienta en un autoclave a 70° C durante 16 h. La mezcla se diluye con agua y se extrae con CH_2Cl_2 . se elimina el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

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

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

25 Se prepara 2-(Dimetil-amino)-6-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida como se describe en el ejemplo 1 etapa C utilizando 4-cloro-pirimidin-2-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina (ejemplo 1 etapa A) y 2-amino-6-dimetilamino- bencenosulfonamida.

MS (ESI): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$

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

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

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

B: 2-Aliloxi-6-amino- bencenosulfonamida

5 A una solución de 3-amino-fenol (60 g, 6.55 mol) en NaOH 2 N (1 l), enfriada a 10° C, se agrega cloruro de pivaloilo (68 ml, 0.55 mol) en tolueno (200 ml) dentro de 1 h. Después de agitar durante 15 h a 25° C, la mezcla se enfría a 0° C y se acidifica a pH 1 con HCl concentrado. La extracción con EtOAc lavado con agua, NaHCO₃ al 10%, agua, y salmuera, seguido por secado (Na₂SO₄), la evaporación de volátiles, y cristalización (EtOAc/hexanos) da N-(3-hidroxi-fenil)-2,2-dimetil-propionamida.

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

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

20 La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora. La cromatografía (sílica gel, hexanos/AcOEt, varias relaciones) da 2,2-dimetil-N-[2-sulfamoil-3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-fenil]-propionamida y N-(3-hidroxi-2-sulfamoil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (cf. adelante, escisión de tetrahidropiraniloxi).

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

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

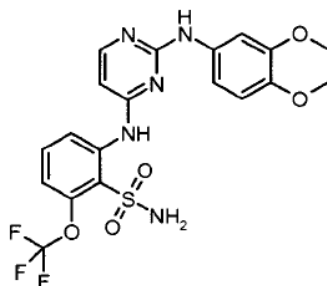
35 Una solución de N-(2-[[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-sulfamoil]-3-hidroxi-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (600 mg, 1.84 mmol) en DMF (4 ml) se trata a 70° C con bromuro de alilo (217 ml, 2.57 mmol) y K₂CO₃ (380 mg) durante 45 min con agitación. Después de evaporación del solvente, el residuo se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

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

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

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

MS (ESI): 458 ([M+H]⁺), 456 ([M-H]⁺).

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

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

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

B: 2-Amino-6-trifluorometoxi-bencenosulfonamida

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

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

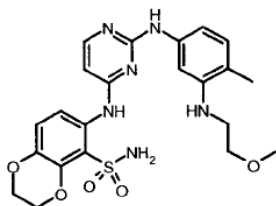
20 Una mezcla de 2-nitro-6-trifluorometoxi-bencenosulfonamida (300 mg, 1.0 mmol), Pd (10 %) sobre carbón (60 mg), metanol (20 ml) y agua (1 ml) se hidrogena a 25° C durante 3 h. Se elimina el Pd mediante filtración, el solvente se evapora y el residuo se cristaliza a partir de dietil éter/hexano para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

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

Se prepara 2-[2-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-6-trifluorometoxi-bencenosulfonamida como se describe en el ejemplo 1 etapa C al utilizar 4-cloro-pirimidin-2-il)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina y 2-amino-6-trifluorometoxi-bencenosulfonamida.

MS (ESI): 486 [M+H]⁺.

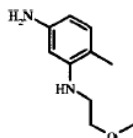
30 **Ejemplo 7: amida de ácido 6-{2-[3-(2-Metoxi-etilamino)-4-metil-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-5-sulfónico**



35 Se suspenden amida de ácido 6-(2-Cloro-pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-5-sulfónico (151 mg, 0.44 mM) y N*3*-(2-Metoxi-etil)-4-metil-benceno-1,3-diamina (72 mg, 0.40 mM) en dioxano (1.1 ml). Se agrega HCl 1 N (1.1 ml) y la solución se calienta a 90° C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregan

solución de NaHCO_3 saturada y acetato de etilo, las capas se separan y la fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , y se elimina el solvente *in vacuo*. Después de cromatografía (acetato de etilo) se obtiene el producto puro como cristales blancos, $\text{MH}^+ = 487$.

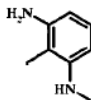
- 5 $\text{N}^*(3^*)$ -(2-Metoxi-etil)-4-metil -benceno-1,3-diamina, utilizado como bloque de construcción en la preparación del compuesto del Ejemplo 7 se puede obtener como sigue:



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

- 15 Los bloques de construcción de anilina monometilada, útiles en la síntesis de compuestos adicionales de la invención, se pueden preparar como sigue:

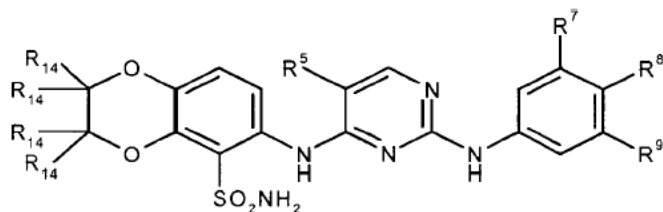
2,N-Dimetil-benceno-1,3-diamina



- 20 Se agrega NaH (720 mg, 16.5 mM) a una solución de 2-metil-3-nitroanilina (2.28 g, 15 mM) en THF (10 mL). Después de agitación a temperatura ambiente durante 50 min, se agrega yoduro de metilo (4.86 g, 33 mM) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agregan H_2O y acetato de etilo, las capas se separan y la capa acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 . Se elimina el solvente *in vacuo* y el residuo se purifica mediante cromatografía (ciclohexano/ CH_2Cl_2 = 4:3) para proporcionar el producto metilado como cristales amarillos, $\text{MH}^+ = 167$.

- 30 Bajo una atmósfera de argón los cristales anteriores se disuelven en etanol (15 ml), se agregan Pd/C (85 mg, 10 %) y borohidruro de sodio (387 mg, 10.2 mM) y la mezcla de reacción se agita durante 3.5 h a temperatura ambiente. Después de filtración a través de Celita y eliminación del solvente *in vacuo*, el residuo se disuelve en H_2O y acetato de etilo. Las capas se separan y la fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , y el solvente se elimina *in vacuo*. Se obtiene 2,N-Dimetil-benceno-1,3-diamina como un aceite negro, $\text{MH}^+ = 136$.

Los compuestos de la fórmula X1



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

TABLA 1

Ej.	R ⁵	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁴	Datos MS		
						*ES+	*ES-	*EI
8	-H	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	473.2	471.3	
9	-H	-O-(CH ₂) ₂ -piperidino	-H	-H	-H	527.2	525.2	
10	-H	-H	-CH=N-NH-		-H	440.1	438.2	
11	-H	-O-(CH ₂) ₂ -(4-metil-piperazin-1-il)	-H	-H	-H	542.2	540.3	
12	-H	-O-(CH ₂) ₂ -morfolino	-H	-H	-H	529.2	527.3	
13	-Br	-H	-CH=N-N(CH ₃)-		-H	532/534		
14	-H	4-metil-piperazin-1-il	-H	-H	-H	498		
15	-Br	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	582/584		
16	-Br	-O-(CH ₂) ₂ -piperidino	-H	-H	-H	605/607		
17	-H	-OCH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	473.1	471.2	472.5
18	-F	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	508		
19	-H	-O-CH ₂ -(tetrahidro-furan-2-ilo)	-H	-H	-H	500.2	498.2	499.5
20	-H	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H			
21	-H	-O-CH ₂ -(5-metil-isoxazol-3-ilo)	-H	-H	-H	511.1	509.2	510.5
22	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-H		502	
23	-CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -piperidino	-H	-H	-H		539	
24	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	430.4	428.4	429.5
25	-H	-OCH ₃	-C(O)-O-CH(CH ₃)-CH ₃	-H	-H	516.1	514.2	515.6
26	-H	4-metil-piperazin-1-ilo	-OCH ₃	-H	-H	528.1	526.2	
27	-H	-OCH ₃	-(CH) ₄ -		-H	480.1		479.5
28	-H	-OCH ₃	-N=(CH) ₃ -		-H	481		480.5
29	-H	piperidino	-OCH ₃	-H	-H	513.2	511.2	
30	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	460.2	458.2	
31	-H	-H	-H	-H	-H	400.1	398.1	

(continuación)

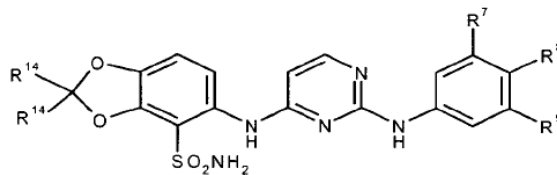
Ej.	R ⁵	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁴	Datos MS		
						*ES+	*ES-	*EI
32	-H	-OCH ₃	-NH-CH ₃	-H	-H	459.1	457.1	458.5
33	-H	morfolino	-OCH ₃	-H	-H	515.1	513.2	
34	-H	-O-CH ₂ -C(O)-O-CH(CH ₃)-CH ₃	-H	-H	-H	516.1	514.2	515.6
35	-H	-O-CH ₂ -(tetrahidro-piran-2-ilo)	-H	-H	-H	514.1	512.2	513.6
36	-H	-OCH ₃	-F	-H	-H	448.1	446.2	447.5
37	-H	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	504.1	502.2	
38	-H	-O-(CH ₂) ₂ -morfolino	-OCH ₃	-H	-H	559.1	557.2	
39	-H	-O-(CH ₂) ₂ -(4-metil-piperazin-1-ilo)	-OCH ₃	-H	-H	572.1	570.2	
40	-H	-H	-CH=N-N(CH ₃)-		-H		452	
41	-H	-O-CH ₂ -tiazol-4-ilo	-H	-H	-H	513.1	511.1	512.6
42	-H	-O-CH ₂ -(tetrahidro-furan-2-ilo)	-CH ₃	-H	-H	514.1	512.1	513.6
43	-H	-O-(CH ₂) ₂ -ciclohexilo	-H	-H	-H	526.1	524.2	
44	-H	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-F	545		
45	-H	-OCH ₃	-SCH ₃	-H	-H	476.1	474.1	475.6
46	-H	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-F	532		
47	-H	-H	-OCH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-F	576		
48	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	414.1		
49	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	414.1		
50	-H	-O-CH ₂ CH ₃	-H	-H	-H	444.0		
51	-H	-H	-H	-C(O)-CH ₃	-H	442.0		
52	-F	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	491		
53	-F	-H	-CH=N-N(CH ₃)-		-H	458		
54	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-F	562		
55	H	-NHCH ₃	H	H	H	429		

ES 2 487 534 T3

(continuación)

Ej.	R ⁵	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁴	Datos MS		
						*ES+	*ES-	*EI
56	H	-CH ₃	-NHCH ₃	H	H	443		
57	H	-NH-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-CH ₃	H	H	487		
58	H	-NHCH ₃	-CH ₂ -CH ₃	H	H			
59	H	-NHCH ₃	F	H	H			
60	H	-NHCH ₃	Cl	H	H			
61	H	-NHCH ₃	Br	H	H			
62	H	-CF ₃	NH ₂	H	H			
63	H	-CF ₃	-NHCH ₃	H	H			
64	H	-COOH	-NH ₂	H	H			
65	H	-NHCH ₂ CH ₃	-CH ₃	H	H			
66	H	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	H	H			
67	H	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₃	H	H			
68	H	-CH ₃	-NH-CH ₂ CH ₃	H	H			
69	H	-CH ₃	-NH-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H			

Los compuestos de la fórmula X2



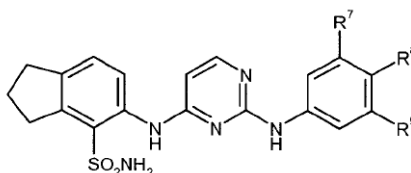
en donde R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁴ son como se define en la Tabla 2, se pueden preparar siguiendo uno de los procedimientos anteriores pero utilizando los materiales de partida apropiados.

5

TABLA 2

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

Los compuestos de la fórmula X₃



en donde R⁷, R⁸ y R⁹ son como se define en la Tabla 3, se pueden preparar siguiendo uno de los procedimientos anteriores pero utilizando los materiales de partida apropiados.

10

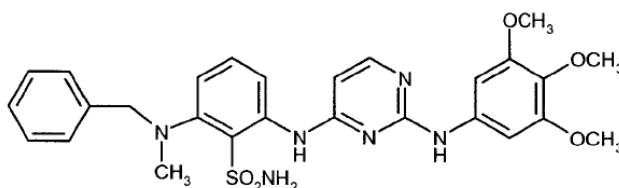
TABLA 3

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

(continuación)

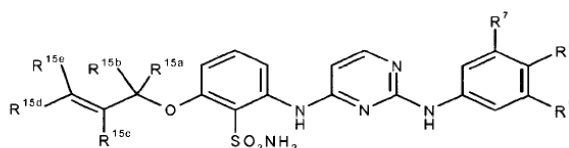
Ej.	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Datos MS		
				*ES+	*ES-	*EI
83	-O-(CH ₂) ₂ -piperidino	-OCH ₃	-H	539.2	537.3	
84	-O-(CH ₂) ₂ -morpholino	-OCH ₃	-H	541.2	539.2	
85	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-H	486.2	484.2	

Un compuesto de la fórmula X₄ (Ejemplo 86)



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

Los compuestos de la fórmula X₅



en donde R⁷, R⁸, R⁹ y R^{15a-e} son como se define en la Tabla 4, se pueden preparar siguiendo uno de los procedimientos anteriores pero utilizando los materiales de partida apropiados..

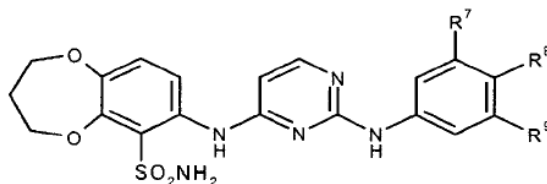
10

TABLA 4

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

(continuación)

Ej.	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ^{15a}	R ^{15b}	R ^{15c}	R ^{15d}	R ^{15e}	Datos MS	
									*ES+	*ES-
98	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	-H	-F	-H	-H	489	487

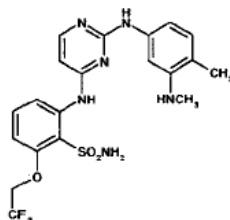
Los compuestos de la fórmula X₆

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

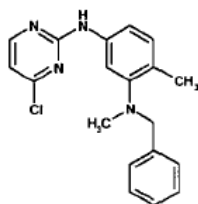
TABLA 5

Ej.	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Datos MS		
				*ES+	*ES-	*EI
99	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	474.1	472.2	
100	-O-(CH ₂) ₂ -morpholino	-H	-H	543.1	541.2	
101	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	487.1	485.2	
102	-O-(CH ₂) ₂ -piperidino	-H	-H	541.2	539.2	
103	-O-(CH ₂) ₂ -(4-methyl-piperazin-1-yl)	-H	-H	556.2	554.2	

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



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

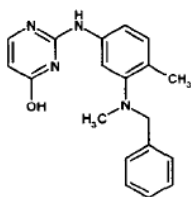


- 5 N-bencil-N,2-dimetil-5-nitro-anilina: Se agrega K_2CO_3 (270 mg) a una solución de N,2-dimetil-5-nitro-anilina (214.5 mg, 1.29 mmol) y bromuro de bencilo (0.2 mL, 1.7 mmol) en DMF (4 mL). La mezcla se calienta durante 12 h a $70^\circ C$ bajo agitación. Se evaporan volátiles a presión reducida. La cromatografía del residuo (sílica gel, hexano/EtOAc 4:1) proporciona N-bencil-N,2-dimetil-5-nitro-anilina.

*N*³-bencil-*N*³,4-dimetil-benceno-1,3-diamina

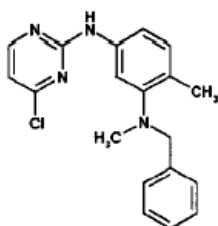
- 10 Se agrega dihidrato de $SnCl_2$ (1117 mg, 4.95 mmol) a una solución de N-bencil-N,2-dimetil-5-nitroanilina (247 mg, 0.96 mmol) en metanol (10 mL) y HCl concentrado (1 mL). Después de ebullición bajo reflujo durante 2.5 h, se evaporan los volátiles bajo presión reducida y el residuo se sometió a partición entre EtOAc y agua, el pH se ajusta a aproximadamente 10 mediante la adición de NaOH 2 N. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca (Na_2SO_4), y se evapora. La cromatografía del residuo (sílica gel, hexano/EtOAc 3:2) proporciona *N*³-bencil-*N*³,4-dimetil-benceno-1,3-diamina

*N*³-bencil-*N*¹-(4-hidroxi-pirimidin-2-il)-*N*³,4-dimetil-benceno-1,3-diamina



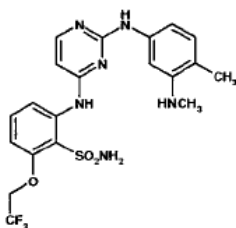
- 15 Una mezcla íntima de *N*³-bencil-*N*³,4-dimetil-benceno-1,3-diamina (158 mg, 0.7 mmol) y 4-hidroxi-2-metil-pirimidina (109 mg, 0.77 mmol) se calienta en un baño de aceite de $160^\circ C$. Después de 3 h se enfría el fundido a temperatura ambiente y se trata con MeOH. El sólido restante se recolecta mediante filtración, se lava con MeOH, y se seca, dando 65.5 mg (29%) de *N*³-bencil-*N*¹-(4-hidroxi-pirimidin-2-il)-*N*³,4-dimetil-benceno-1,3-diamina.

*N*³-bencil-*N*¹-(4-cloro-pirimidin-2-il)-*N*³,4-dimetil-benceno-1,3-diamina



- 20 A una solución de *N*³-bencil-*N*¹-(4-hidroxi-pirimidin-2-il)-*N*³,4-dimetil-benceno-1,3-diamina (72 mg, 0.226 mmol) en DMF (2 mL) se agrega cloruro de clorometileno-*N,N*-dimetil-amonio (reactivo Vilsmeier, 49 mg, 2.384 mmol) bajo argón. Después de agitar durante 20 min a $70^\circ C$ se agregan otros 50 mg (0.39 mmol) de reactivo de Vilsmeier, y se continúa la agitación a $70^\circ C$ durante 13 h. La mezcla se somete a partición entre EtAc y 10 proz. solución de $NaHCO_3$. La cromatografía del residuo de la fase orgánica (sílica gel, CH_2Cl_2 /EtOAc 95:5 da *N*³-bencil-*N*¹-(4-cloro-pirimidin-2-il)-*N*³,4-dimetil-benceno-1,3-diamina. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 2.30 (s, CH_3 -C(4)); 2.41 (s, NCH_3); 3.92 (s, $NCH_2C_6H_5$); 6.78 (dd, $J=8$ y 2, H-C(6)); 6.92 (d, $J=2$, H-C(2)); 7.14 - 7.23 y 7.23 - 7.35 (2m, H-C(5), $NCH_2C_6H_5$); 7.40 (d, $J=5$, H-C(5')); 8.55 (d, $J=5$, H-C(6')); 9.67 (s, NH).

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



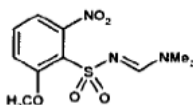
Cloruro de 2-Metoxi-6-nitro- bencenosulfonilo

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

10 2-Metoxi-6-nitro- bencenosulfonamida

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

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

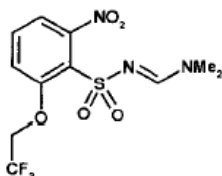


20 Una solución de 2-metoxi-6-nitro- bencenosulfonamida (904 mg, 3.89 mmol) y N,N- dimetilformamida dimetil- acetal (0.78 mL, 5.83 mmol) en DMF (20 mL) se calienta durante 30 min a 60° C. La evaporación de volátiles a 50° C bajo presión reducida, la adición de MeOH al residuo sólido, y la filtración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

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

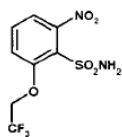
25 A una solución de N- [1-dimetilamino-metilideno]-2-nitro-6-metoxi- bencenosulfonamida (956 mg, 3.33 mmol) en diclorometano (50 mL) BBr₃ (0.64 mL, 6.64 mmol se agrega bajo agitación a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min la mezcla se diluye con CH₂Cl₂ y se extrae dos veces con salmuera saturada. El secado de la fase orgánica con Na₂SO₄, la evaporación del solvente, la adición de hexanos al residuo, y la filtración da N-(1-dimetilamino-metilideno)-2-nitro-6-hidroxi-bencenosulfonamida.

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



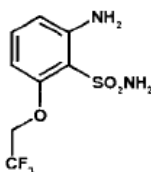
30 A una solución de N-(1-dimetilamino-metilideno)-2-nitro-6-hidroxi- bencenosulfonamida (847 mg, 3.1 mmol) en DMF (10 mL) se agrega NaH (135 mg, 55% de dispersión en Nujol, 3.1 mmol) bajo argón. Después de agitar durante 15 min se agrega yoduro de 2,2,2-trifluoro-etilo (2777 mg, 12.4 mmol), y se continúa la agitación durante 20 h. Se evaporan los volátiles bajo presión reducida, y el residuo se somete a partición entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lava con salmuera saturada, se seca (Na₂SO₄) y se evapora. La cromatografía del residuo (sílica gel, hexanos/EtOAc/acetona 2:1:3) da N-(1-dimetilamino-metilideno)-2-nitro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida.

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



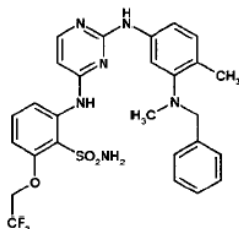
- 5 Se agregan 0.2 mL de HCl concentrado a una suspensión de N-(1-dimetilamino-metilideno)-2-nitro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencenosulfonamida (262.9 mg, 0.74 mmol) en EtOH (10 mL). Después de calentar a 85° C durante 19 h la mezcla se enfría. La filtración proporciona 130 mg (49%) de material de partida.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

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



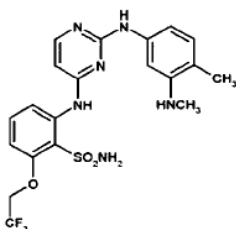
- 10 Se agregan 30 mg de Pd al 10% sobre carbono a una solución de 2-nitro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida (63 mg, 0.21 mmol) en EtOH (10 mL). La mezcla se agita durante 30 min bajo hidrógeno. El catalizador se elimina mediante filtración. La evaporación del solvente da 2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida.

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



- 15 Una solución de 2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida (54 mg, 0.2 mmol) y N³-bencil-N¹-(4-cloropirimidin-2-il)-N³,4-dimetil-benceno-1,3-diamina (de acuerdo con la etapa a), 55 mg, 0.163 mmol) en 2-propanol (6 mL) y HCl 1M (0.32 mL) se calienta bajo reflujo durante 1 h. Los solventes se evaporan y el residuo se ajusta a pH 8 mediante la adición de NH₃ acuoso. La partición entre EtOAc y agua, el lavado con salmuera al 10%, el secado de la fase orgánica (Na₂SO₄), la evaporación de solventes, y la cromatografía (sílica gel) del residuo dan 2-{2-[3-(bencil-metil-amino)-4-metil-fenilamino]-pirimidina-4-ilamino}-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida, eludida con EtOAc/hexanos 2:3. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2.20 (s, CH₃C(4'')); 2.43 (s, NCH₃); 3.90 (s, NCH₂C₆H₅); 4.90 (q, J=9, OCH₂CF₃); 6.20 (d, J=5, H-C(5'')); 6.93 y 6.97 (2d, J=9; H-C(5), H-C(5'')); 7.14 - 7.20, 7.20 - 7.34, y 7.34 - 7.4 (3m, NCH₂C₆H₅, H-C(2''), H-C(6''), SO₂NH₂ 7.45 (t, J=8, H-C(4)); 8.05 (d, J=5, H-C(6')); 8.12 (db, J=9, H-C(3')); 9.12 (b, NH); 8.9 - 10.3 (NH).
- 20
- 25

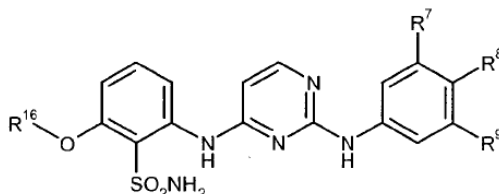
2-[2-(4-metil-3-metilamino-fenilamino)-pirimidina-4-ilamino]-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida



Una suspensión de 44 mg de Pd(OH)₂ al 20% sobre carbón en EtOH (10 mL) se trata con H₂ bajo agitación vigorosa. A esta se agregan 2-[2-[3-(bencil-metil-amino)-4-metil-fenilamino]-pirimidina-4-ilamino]-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida (28 mg, 0.049 mmol) y 0.1 mL de HCl 1 M (volumen final ca. 20 mL). Después de agitar durante 30 min bajo H₂ el catalizador se elimina mediante filtración y el residuo del filtrado, se neutraliza con amoníaco, se purifica mediante cromatografía (sílica gel, CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5), produciendo el compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1.95 (s, CH₃-C(4'')); 2.59 (d, J=5, NHCH₃); 4.83 (q, J=5, NHCH₃); 4.90 (q, J=9.4, OCH₂CF₃); 6.15 (d, J=6, H-C(5')); 6.72 (d, J=2, H-C(2'')); 6.75 (d, J= 8.5, H-C(5'')); 6.9 (dd, J=8.5 y 2, H-C(6'')); 6.93 (d, J=8.5, H-C(5)); 6.8 - 7.5 (b, SO₂NH₂) 7.4 (t, J=8.5, H-C(4)); 8.03 (d, J=6, H-C(6'')); 8.23 (d, J=8.5, H-C(3)); 8.95 (s, NH); 9.0 - 10.1 (b, NH).

10 Los compuestos de la fórmula X₇



en donde R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁶ son como se define en la Tabla 6, se pueden preparar siguiendo uno de los procedimientos anteriores pero utilizando los materiales de partida apropiados.

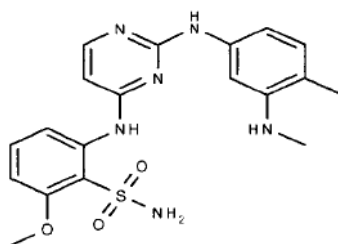
TABLA 6

Ej.	R ¹⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Datos MS		
					*ES+	*ES-	*EI
105	-CH ₂ -CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃			
106	-CH ₂ -CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-H	-CH=N-N(CH ₃)-				
107	-CH ₂ -Ph	-OCH ₃	-OCH ₃	H	508		
108	-CH ₂ -Ph	-H	-CH=N-N(CH ₃)-				
109	-(CH ₂) ₃ -CF ₂ -CF ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	H	578		
110	-(CH ₂) ₃ -CF ₂ -CF ₃	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	H	591		
111	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	H	460		
112	-CH ₂ -CF ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	H	500		
113	-CH ₂ -CF ₃	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	H	513		
114	-CHF ₂	-OCH ₃	-OCH ₃	H	468		
115	-CHF ₂	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	H	481		
116	-CF ₃	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	H	530		
117	-CF ₃	-H	-CH=N-N(CH ₃)-		480		
118	-CF ₃	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	H	499		
119	-CH ₂ -CF ₃	-NH CH ₃	-CH ₃	H			

(continuación)

Ej.	R ¹⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Datos MS		
					*ES+	*ES-	*EI
120	-CH ₂ -CH=CH ₂	-NH CH ₃	-CH ₃	H			
121	-CH ₂ -C=CH	-NH CH ₃	-CH ₃	H			
122	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-NH CH ₃	-CH ₃	H			
123	-CH ₂ CH ₂ -CN	-NH CH ₃	-CH ₃	H			
124	-CH ₃	-NHCH ₃	H	H	401		
125	-CH ₃	CH ₃	NH ₂	H	415		
126	-CH ₃	NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	459		
127	-CH ₃	-NHCH ₃	-CH ₂ CH ₃	H			
128	-CH ₃	-NHCH ₃	F	H			
129	-CH ₃	-NHCH ₃	Cl	H			
130	-CH ₃	-NHCH ₃	Br	H			
131	-CH ₃	CF ₃	NH ₂	H			
132	-CH ₃	CF ₃	-NHCH ₃	H			
133	-CH ₃	COOH	NH ₂	H			
134	-CH ₃	NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	H			
135	-CH ₃	NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H			
136	-CH ₃	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H			
137	-CH ₃	CH ₃	NHCH ₂ CH ₃	H			
138	-CH ₃	CH ₃	-NHCH ₂ CH ₂ CH 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.

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

- 5 A una suspensión de 2.59 g (8.2 mmol) 2-(2-cloro-pirimidin -4-ilamino)-6-metoxi- bencenosulfonamida y 2.24 g 4,N³-dimetil-benceno -1,3-diamina en 36 ml de isopropanol se agrega ácido clorhídrico concentrado 7.3 ml y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se somete a partición entre acetato de

etilo 1 l y agua 1 l. La capa acuosa se ajusta a pH ligeramente básico mediante la adición de NaHCO_3 . La capa orgánica se lava una segunda vez con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora parcialmente a un volumen de 10 ml. Se agrega metanol 50 ml y el producto se cristaliza para dar el compuesto del título.

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

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

A una solución enfriada con hielo de (162 mmol) 3-metoxi-fenilamina 20 g en dietil éter 400 ml se agrega (178 mmol) trietilamina 24.9 ml y lentamente dentro de 30 minutos cloruro de pivaloilo 23.9 ml (195 mmol). Debido a la reacción exotérmica la temperatura se eleva a pesar del enfriamiento a 15°C . La temperatura se deja elevar a temperatura ambiente, después de 1 hora la mezcla de reacción se vierte en hielo y se extrae con acetato de etilo, se lava 2 x con agua y 1 x con salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se evapora para dar un producto crudo que se purifica mediante dos cristalizaciones a partir de CH_2Cl_2 /hexano para producir N-(3-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-propionamida.

10

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

A una solución de 15 g (72 mmol) del compuesto a) en THF 300 ml se agrega bajo argón a -60°C n-BuLi 112.5 ml (180 mmol) (1.6M en hexano). La mezcla de reacción se deja calentar a 0 a $+5^\circ\text{C}$ y se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría de nuevo a -60°C y se agrega una solución de SO_2 37.1 ml (579 mmol) en dietil éter. La mezcla de reacción se deja calentar a 0 a $+5^\circ\text{C}$ y se agita durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtra para dar sal de litio de ácido 2-(2,2-dimetilpropionilamino)-6-metoxibencenosulfónico como un residuo sólido. El filtrado también contiene el producto y se evapora, el residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava 2x con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora para dar el producto adicional.

15

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

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

25

d) 2-Amino-6-metoxi- benceno-sulfonamida

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

30

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

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

40

f) 4,N³-Dimetil-benceno-1,3-diamina

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

45

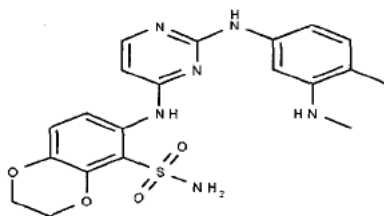
g) 2-(2-Cloro-pirimidin-4-ilamino)-6-metoxi- bencenosulfonamida

A una solución de 7.57 g (37 mmol) del compuesto d) y 2,4-diclorpirimidina 16.73 g (112 mmol) en N-metilpirrolidona 80 ml se agrega HCl 4M 43 ml en dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 5.5 horas a 60°C . La mezcla de reacción se somete a partición entre acetato de etilo 1.5 l y agua 1 l. La capa acuosa se ajusta a pH ligeramente

50

básico al agregar NaHCO_3 . La capa orgánica se lava una segunda vez con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre sílica gel eluyendo con acetato de etilo. Durante la evaporación del producto que contiene fracciones el producto inicia la cristalización. Los cristales se filtran para dar 2-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-6-metoxi-bencenosulfonamida.

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



10 A una suspensión de amida de ácido 6-(2-Cloro-pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-5-sulfónico 2.9 g (7.2 mmol) y 4,N³-dimetil-benceno-1,3-diamina 2.0 g (compuesto del Ejemplo 102f) en 50 ml de isopropanol se agrega HCl concentrado 5 ml y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se somete a partición entre acetato de etilo 1 l y agua 1 l. La capa acuosa se ajusta a pH ligeramente básico al agregar NaHCO_3 . La capa de agua se extrae una segunda vez con acetato de etilo 300 ml, las fases orgánicas combinadas se secan con Na_2SO_4 y se evaporan. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre sílica gel eluyendo con acetato de etilo para dar en el orden de la elución una mezcla de los dos materiales de partida y el compuesto del título. La mezcla de materiales de partida se somete de nuevo a las condiciones de reacción y se manipula dando otros 1.21 g (37% de rendimiento) del producto deseado.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

45

cristalizaciones repetidas combinadas con cromatografía sobre Sephadex LH-20 utilizando metanol como eluyente se aísla el producto deseado adicional.

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

- 5 A una solución de 5.98 g (26 mmol) del compuesto d) y 2,4-diclorpirimidina 15.5 g (103 mmol) en isopropanol 120 ml se agrega HCl concentrado 12 ml. La mezcla de reacción se agita durante 2.25 horas a 60° C. La mezcla de reacción se somete a partición entre acetato de etilo 1 l y agua 1 l. La capa acuosa se ajusta a pH ligeramente básico al agregar NaHCO₃ La capa orgánica se seca con Na₂SO₄ y se evapora parcialmente a 150 ml y se cristaliza para dar amida de ácido 6-(2-Cloro-pirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-5- sulfónico.

Siguiendo el procedimiento como se indica anteriormente, se pueden preparar los compuestos de la Tabla 7.

10

TABLA 7

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

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	M+H ⁺
146		Amida de ácido 6- [2-(1H-Indol-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino] -2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxina-5- sulfónico	439
147		Amida de ácido 6- [2-(4-metil -3-metilamino-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -2,3-dihidro-benzofurano-7- sulfónico	
148		Amida de ácido 6- [2-(4-metil -3-metilamino-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -benzofurano-7- sulfónico	
149		Amida de ácido 2-metil -6- [2-(4-metil -3-metilamino- fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -2,3-dihidro- benzofurano-7- sulfónico	
150		Amida de ácido 7- [2-(4-metil -3-metilamino-fenilamino)- pirimidin-4-ilamino] -croman-8- sulfónico	

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

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

1. Ensayos de quinasa libre de célula ZAP-70

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

- 15 Ensayo de Quinasa ZAP-70: Las actividades de los compuestos de la invención se determinan en un ensayo de quinasa ZAP-70 homogéneo con base en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo. Brevemente, ZAP-70 80 nM se incuban con Lck 80 nM y ATP 4 μM en regulador de quinasa ZAP-70 (Tris 20 mM, pH 7.5, Na₃VO₄ 10 μM, DTT 1 mM, MnCl₂ 1 mM, albúmina de suero bovino al 0.01%, Tween 20 al 0.05%) durante 1 hora a temperatura ambiente en un tubo de polipropileno siliconizado. Luego, se agrega el inhibidor Lck PP2 (4-amino-5-(4-cloro-fenil)-7-(t-butil)pirazolo[3,4-d]pirimidina; Alexis Biochemicals) (concentración final 1.2 μM) y

se incuba durante 10 min adicionales. Se mezclan diez μl de esta solución con los 10 μl de péptido biotinilado LAT-11 (el enlazador para activación de células T preparado como se describe en el Ejemplo 1A de la WO 02/12275, los contenidos de los cuales, particularmente con referencia al Ejemplo 1A, se incorporan aquí como referencia; 1 μM) como sustrato y 20 μl de diluciones seriales de inhibidores y se incuba durante 4 horas a temperatura ambiente. Se termina la reacción de quinasa con 10 μl de solución EDTA 10 mM en regulador de detección (Tris 20 mM, pH 7.5, albúmina de suero bovino al 0.01%, Tween 20 al 0.05%). Se realiza la fase de detección mediante adición de anticuerpo anti- fosfotirosina etiquetada con europio (Eu) 50 μl (por ejemplo Eu-PT66; concentración final 0.125 de nM; Advant/Wallac) y estreptavidina-aloficocianina 50 μl (SA-APC; concentración final 40 nM) en regulador de detección. Después de 1 hora la incubación a temperatura ambiente, se mide la fluorescencia, por ejemplo, en el Contador de Multietiqueta VictoR² (Wallac) a 665 nm. Los valores generales (bajo control) se obtienen en la ausencia de muestras de prueba y ATP y se sustraen de todos los valores. Las señales obtenidas en la ausencia de muestras de prueba se toman como el 100% (alto control). La inhibición obtenida en la presencia de compuestos de prueba se calcula como porcentaje de inhibición del alto control. La concentración de compuestos de prueba que resulta en inhibición del 50% (IC₅₀) se determina a partir de las curvas respuesta a dosis. En este ensayo, los compuestos de la invención tienen valores IC₅₀ en el rango de 10 nM a 2 μM , preferiblemente de 10 nM a 100 nM. Los compuestos de los Ejemplos 11, 57, 139, 140, 141 y 144 muestran un valor IC₅₀ de 16, 13, 37, 10, 183 y 21 nM, respectivamente.

2. Ensayo de quinasa Syk

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

3. Ensayo de quinasa ALK

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

Los compuestos de la invención inhiben potencialmente el crecimiento de las células BaF₃ de murino que sobreexpresan NPM-ALK humano. La expresión de NPM-ALK se logra al transferir la línea de célula BaF₃ con un vector de expresión pCIneoTM (Promega Corp., Madison WI, USA) que codifica NPM-ALK y selección posterior de células resistentes G418. Las células BaF₃ no transfectadas dependen de IL-3 para la supervivencia celular. En contraste las células BaF₃ que expresan NPM-ALK (denominada BaF₃-NPM-ALK) sin embargo se pueden superar en la ausencia de IL-3 debido a que ellas obtienen señal proliferativa a través de quinasa NPM-ALK. Los inhibidores putativos de la quinasa NPM-ALK por lo tanto suprimen el crecimiento de señal y resulta en la actividad antiproliferativa. La actividad antiproliferativa de inhibidores putativos de la quinasa NPM-ALK puede sin embargo ser superadas por la adición de IL-3 que provee señales de crecimiento a través de un mecanismo independiente NPM-ALK. [para un sistema celular análogo utilizando quinasa FLT3 véase E Weisberg et al. Cancer Cell; 1, 433-443 (2002). La actividad inhibidora de los compuestos de la fórmula I se determina, brevemente, como sigue: células BaF₃-NPM-ALK (15000/pozos de placa de microtitulación) se transfieren a placas de microtitulación de 96 pozos. Los compuestos de prueba [disueltos en DMSO] se agregan en una serie de concentraciones (series de dilución) en

tal manera que la concentración final de DMSO no es mayor de 1% (v/v). Después de la adición, las placas se incuban durante dos días durante los cuales los cultivos de control sin compuestos de prueba son capaces de experimentar dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF₃-NPM-ALK se mide por medio de tinción Yopro™ (T Idziorek et al. J. Immunol. Methods; 185:249-58): Se agregaron a cada pozo 25 µl de regulador de lisis que consiste de citrato de sodio 20 mM, pH 4.0, cloruro de sodio 26.8 mM, NP40 al 0.4 %, EDTA 20 mM y 20 mM. Se completó la lisis celular dentro de los 60 min a temperatura ambiente y una cantidad total de Yopro enlazada a ADN se determina por medición utilizando el lector de 96 pozos Cytofluor II (PerSeptive Biosystems) con las siguientes configuraciones: Excitación (nm) 485/20 y Emisión (nm) 530/25.

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

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

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

2. Reacción de linfocito mezclado alogénico (MLR)

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

3. Trasplante In Vivo

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

Los compuestos de la invención son por lo tanto útiles en la prevención o tratamiento de trastornos o enfermedades en donde la inhibición de ZAP-70 y/o inhibición de Syk cumplen una función, por ejemplo enfermedades o trastornos mediados por linfocitos T, linfocitos B, mastocitos y/o eosinófilos por ejemplo rechazo crónico o agudo de alo o xeno-injertos de tejido u órgano, aterosclerosis, oclusión vascular debido a lesión vascular tal como angioplastia, reestenosis, fibrosis (especialmente pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, tal como fibrosis renal), angiogenesis, hipertensión, falla cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad CNS tal como enfermedad de Alzheimer o esclerosis amiotrófica lateral, cáncer, enfermedad infecciosa tal como SIDA, choque septicémico o síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión por isquemia/reperfusión por ejemplo infarto de miocardio, apoplejía, isquemia intestinal, falla renal o choque hemorrágico, o choque traumático. Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos inflamatorios agudos o crónicos o enfermedades autoinmunes por ejemplo sarcoidosis, fibroma pulmonar, neumonía intersticial idiopática, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, que incluyen afecciones tales como asma, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, particularmente asma crónica o empedernida (por ejemplo asma tardía y hiperreactividad de las vías respiratorias), bronquitis, que incluyen asma bronquítica, asma del recién nacido, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de lupus nefrótico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes mellitus tipo I y complicaciones asociadas con ella, diabetes mellitus tipo II de inicio en adulto, uveítis, síndrome nefrótico, nefrosis resistente a esteroide y dependiente de esteroide, pustulosis palmoplantar, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis, soriasis, artritis sorriática, eczema atópico (dermatitis atópica), dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto y dermatitis eczematosas adicionales,

dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo vesicular, epidermolisis vesicular, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritemas, eosinófilos cutáneos, acné, alopecia areata, fasciitis eosinofílica, aterosclerosis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, queratitis, conjuntivitis vernácula, uveítis asociada con enfermedad de Behcet, queratitis herpética, córnea cónica, síndrome de Sjogren, distrofia epitelial de córnea, queratoleucoma, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, inflamación intraocular severa, inflamación de mucosa o vasos sanguíneos tal como enfermedades mediadas por leucotrieno B₄, úlceras gástricas, daño vascular originado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedad isquémica del intestino, enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa), enterocolitis necrotizante, enfermedades renales que incluyen nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico y neuropatía diabética, enfermedades nerviosas seleccionadas de miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere y radiculopatía, enfermedad de colágeno que incluye escleroderma, granuloma de Wegener y síndrome de Sjogren, enfermedades hepáticas autoinmunes crónicas que incluyen hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante), resección parcial del hígado, necrosis hepática aguda (por ejemplo necrosis originada por toxinas, hepatitis vírica, choque o anoxia), cirrosis, hepatitis fulminante, soriasis pustulosa, enfermedad de Behcet, hepatitis crónica activa, síndrome de Evans, polinosis, hipoparatiroidismo idiopático, enfermedad de Addison, gastritis atrófica autoinmune, hepatitis lupoide, nefritis tubulointersticial, nefritis membranosa, o fiebre reumática. Los compuestos de la fórmula I son útiles para tratar tumores, por ejemplo cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cuello y/o cabeza o cáncer de vejiga, o en un sentido más amplio renal, cáncer gástrico o de cerebro; en particular (i) un tumor de seno; tumor epidermoide, tal como un tumor de cabeza y/o cuello epidermoide o un tumor en la boca; un tumor de pulmón, por ejemplo un carcinoma microcítico o macrocítico; un tumor gastrointestinal, por ejemplo, un tumor colorrectal; o un tumor genitourinario, por ejemplo, un tumor de próstata (especialmente un tumor de próstata hormonorrefractario); o (ii) una enfermedad proliferativa que es refractaria al tratamiento con otros quimioterapéuticos; o (iii) un tumor que es refractario a tratamiento con otros quimioterapéuticos debido a la resistencia a multifármaco. También son útiles para tratar tumores del sistema sanguíneo y linfático (por ejemplo enfermedad de Hodgkin, linfoma No Hodgkin, linfoma Burkitt, linfomas relacionados con SIDA, enfermedades malignas inmunoproliferativas, mieloma múltiple y neoplasias malignas de células plasmáticas, leucemia linfoide, leucemia mieloide aguda o crónica, leucemia linfocítica aguda o crónica, leucemia monocítica, otras leucemias de tipo celular específico, leucemia de un tipo celular específico, otras neoplasias malignas no especificadas de tejidos linfoides, hematopoyéticos y tejidos relacionados, por ejemplo linfoma macrocítico difuso, linfoma de células T o linfoma de células T cutáneo). El cáncer Mieloide incluye por ejemplo leucemia mieloide aguda o crónica.

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

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

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta convencional, en particular de forma parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, por vía enteral, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, por vía tópica, por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. La administración tópica es por ejemplo a la piel. Una forma adicional de administración tópica es a los ojos. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en asociación con por lo menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable se puede manufacturar de manera convencional al mezclar con vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

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

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

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

(3) Una composición farmacéutica, por ejemplo para uso en cualquiera de las indicaciones establecidas aquí anteriormente, 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 de los mismos.

- 5 (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 o ALK cumple una función o está implicada; por ejemplo como se discutió anteriormente.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar como el ingrediente activo único o en conjunción con, por ejemplo como un adyuvante u otros fármacos por ejemplo en regímenes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes antiinflamatorios, por ejemplo para el tratamiento o prevención de rechazo crónico o agudo alo- o xenoinjertos o trastornos inflamatorios o autoinmunes, un agente quimioterapéutico o un agente antiinfeccioso, por ejemplo un agente antiviral tal como por ejemplo un agente antirretroviral o un antibiótico. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar en combinación con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo ciclosporina A, ISA 247 o FK 506; un inhibidor mTOR, por ejemplo rapamicina, 40-O-(2-hidroxiethyl)-rapamicina, CCI779, ABT578, biolimus-7, biolimus-9, TAFA-93, AP23573, AP23464, o AP23841; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo ABT-281, ASM981, etc.; corticosteroides; inhibidores de catepsina S; ciclofosfamida; azatioprina; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato mofetilo; 15-desoxispergualina o un homólogo o análogo inmunosupresor o derivado del mismo; un agonista del receptor de esfingosina-1-fosfato, por ejemplo FTY720 o un análogo del mismo, por ejemplo Y-36018; anticuerpos monoclonales a receptores de leucocito, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD11a/CD18, CD25, CD27, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB o a sus ligandos, por ejemplo CD154, o antagonistas del mismo; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo una molécula enlazante recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, por ejemplo por lo menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo unida a una secuencia de proteína sin CTLA4, por ejemplo CTLA4lg (por ejemplo, denominada como ATCC 68629) o un mutante de la misma, por ejemplo LEA29Y; inhibidores de molécula de adhesión, por ejemplo antagonistas LFA-1, antagonistas ICAM-1 o -3, antagonistas VCAM-4 o antagonistas VLA-4, por ejemplo natalizumab (ANTEGREN®); o anticuerpos de anti quimiocina o anticuerpos del receptor de anti quimiocina o antagonistas del receptor de quimiocina de bajo peso molecular, por ejemplo anticuerpos anti MCP-1.

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

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

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

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

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

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

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

(vii) inhibidores de histona desacetilasa;

(viii) inhibidores de farnesil transferasa;

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

(x) inhibidores de MMP;

(xi) inhibidores de mTOR;

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

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

5 (xiv) compuestos que reducen la actividad de la proteína quinasa y adicionalmente los compuestos antiangiogénicos, por ejemplo (i) compuestos que reducen la actividad de el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) (b) el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), c-Src, proteína quinasa C, Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF), tirosina quinasa Bcr-Abl, c-kit, Flt-3 y Receptor I del Factor de Crecimiento similar a Insulina (IGF-IR) y quinasas dependientes de Ciclina, (CDKs); (ii) Imatinib, midostaurina, Iressa™ (ZD1839), CGP 75166, vatalanib, ZD6474, GW2016, CHIR-200131, CEP-7055/CEP-5214, CP-547632 y KRN-633; (iii) talidomida (THALOMID), celecoxib (Celebrex), SU5416 y ZD6126;

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

10 (xvi) antiandrógenos, por ejemplo bicalutamida (CASODEX™);

(xvii) bengamidas;

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

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

(xx) temozolomida (TEMODAL®).

La estructura de los agentes activos identificados por los códigos nos., genéricos y nombres comerciales se pueden tomar de la actual edición del compendio estándar " The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo Patents Internacional (por ejemplo IMS World Publications).

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

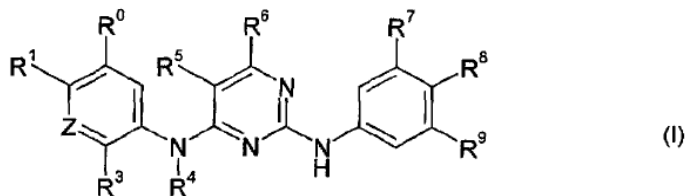
(6) Un método como se definió anteriormente que comprenden la coadministración, por ejemplo concomitantemente o en secuencia de una cantidad terapéuticamente efectiva de a) un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) una segunda sustancia fármaco, dicha segunda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

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

30 Cuando se administra un inhibidor de quinasa ZAP-70 o LAK, por ejemplo un compuesto de la fórmula I, en conjunción con otro agente inmunosupresor/inmunomodulador, antiinflamatorio o antineoplásico, por ejemplo como se divulgó anteriormente, las dosificaciones del fármaco o agente coadministrado por supuesto variarán dependiendo del tipo de cofármaco o agente empleado, o el fármaco específico o agente utilizado o la condición que se trata y así sucesivamente.

REIVINDICACIONES

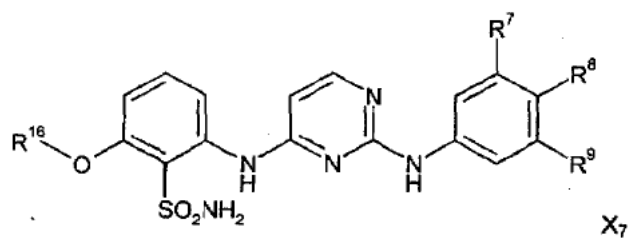
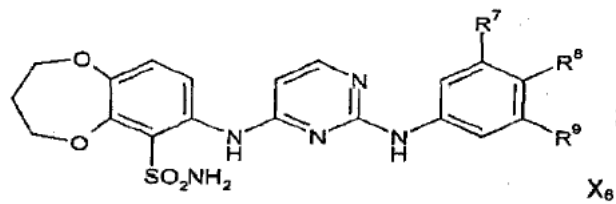
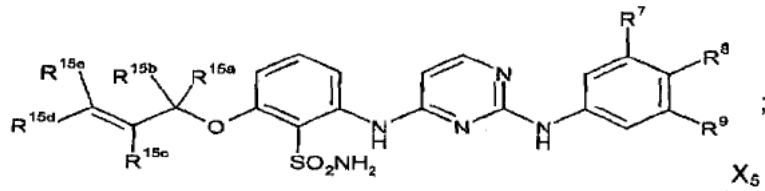
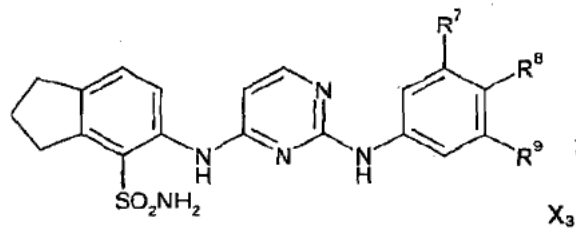
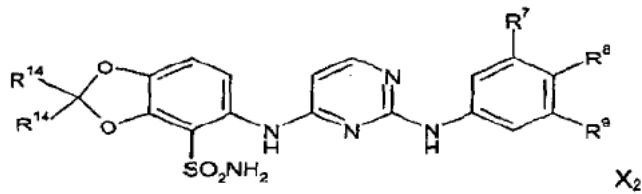
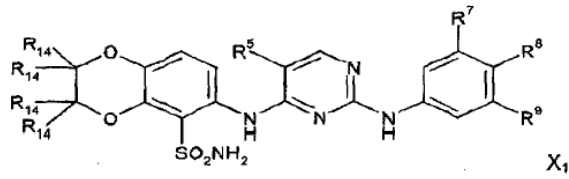
1. Un compuesto de la fórmula I



En donde

- 5 (a) Z es =CR²;
- (b) R⁰ es hidrógeno; halógeno, C₁-C₄ alquilo no sustituido, C₁₋₄ alcoxi no sustituido;
- (c) R¹ es hidrógeno; halógeno, C₁-C₈ alquilo, C₁₋₈ alquilo sustituido; -SO₂N(R¹⁰)R¹¹; -N(C₁₋₄ alquilo)C(O) C₁₋₄ alquilo; un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en un átomo de N del anillo; C₁-C₈ alcoxi; fenilo;
- 10 o R¹ forma junto con R² y los átomos de C a los cuales R¹ y R² están unidos, un anillo o heteroanillo de 5 a 10 miembros, este último que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno;
- o R¹ y R² forman junto con los átomos de C a los cuales están unidos, un residuo carbocíclico no aromático de 5 a 15 miembros;
- 15 o R¹ y R² forman junto con los átomos de C a los cuales están unidos, un residuo heterocíclico no aromático de 5 a 15 miembros que comprende 1 a 5 átomos de O como heteroátomos; cuyo residuo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido;
- (d) R² es hidrógeno; hidroxilo; C₁-C₈ alquilo; C₁₋₈ alquilo sustituido; C₁₋₈ alcoxi; C₁-C₄ alcoxi C₁-C₈ alcoxi; -CON(R¹⁰)R¹¹; -SO₂N(R¹⁰)R¹¹; fluoro-C₁₋₅ alcoxi que comprende de 2 a 5 átomos de flúor; C₁-C₈ alcoxi C₁-C₈ alcoxi C₁-C₈ alcoxi; C₂-C₈ alquenoiloxi; halo-C₂-C₈ alquenoiloxi; benciloxi; o -N(CH₃)(R¹³),
- en donde R¹³ es metilo o bencilo;
- 20 (e) R³ es SO₂NR¹⁰R¹¹;
- (f) R⁴ es hidrógeno; o forma junto con R³ y los átomos de N y C a los cuales R³ y R⁴ están unidos un anillo heterocíclico de 6 miembros;
- (g) R⁵ es hidrógeno; halógeno; C₁₋₄ alquilo; o CF₃;
- (h) R⁶ es hidrógeno;
- 25 (i) uno de R¹⁰ y R¹¹, independientemente, es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo y el otro es hidrógeno; C₁₋₈-alquilo; C₁₋₈ alquilo sustituido; un anillo heterocíclico; C₂₋₈ alquenoilo; C₃₋₈ cicloalquilo; C₁₋₈ alcoxi C₁₋₄ alquilo; o hidroxilo C₁₋₈ alcoxi C₁₋₈ alquilo;
- (l)
- 30 (i) R⁷ es tetrahidropirán-2-ilmetoxi, tetrahidrofuran-2-ilmetoxi, tiazol-2-ilmetoxi, 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxi, 3-piridilmetoxi o fenilo, y R⁸ y R⁹ son cada uno hidrógeno; o
- (ii) R⁷ es 2-hidroxi-etilamino y R⁸ es hidroximetilo y R⁹ es hidrógeno; o
- (iii) R⁷ es piperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, 4-(2-metoxietil)-piperazin-1-ilo, 4-fenil-piperazin-1-ilo o 4-acetil-piperazin-1-ilo y R⁸ y R⁹ son hidrógeno;
- o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto de la fórmula (I) se selecciona de:

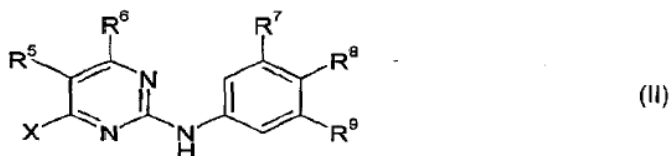


en donde R^5 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definió en la reivindicación 1, R^{14} es H o F, R^{15a-e} se seleccionan de H, Cl o F y R^{16} se selecciona de $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-Ph}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CN}$, or CH_3 .

5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde R^7 es tetrahidropiran-2-ilmetoxi o tetrahydrofuran-2-ilmetoxi.

4. Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I, que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



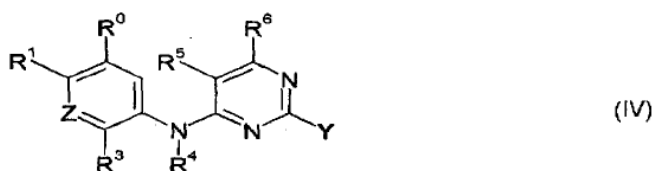
10 en donde R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definió anteriormente, y X es un grupo saliente, preferiblemente halógeno tal como cloruro, bromuro o yoduro, o metilsulfanilo;

con un compuesto de la fórmula III



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

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



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

con un compuesto de la fórmula V



20 en donde R^7 , R^8 y R^9 son como se definió anteriormente;

y recuperar el compuesto resultante de la fórmula I en forma libre o en forma de una sal, y, cuando sea necesario, convertir el compuesto de la fórmula I obtenido en forma libre en la forma de sal deseada, o viceversa.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un producto farmacéutico.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables para el mismo.
7. Uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de una composición farmacéutica para uso en trastornos o enfermedades donde la inhibición de ZAP-70 y/o inhibición de Syk cumple una función, las cuales son enfermedades o trastornos mediados por linfocitos T, linfocitos B, mastocitos y/o eosinófilos seleccionados de rechazo crónico o agudo de alo o xenoinjertos de tejido u órgano, arteriosclerosis, oclusión vascular debido a lesión vascular tal como angioplastia, reestenosis, fibrosis (especialmente pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, tal como fibrosis renal), angiogénesis, hipertensión, falla cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad del SNC tal como enfermedad de Alzheimer o esclerosis amiotrófica lateral, cáncer, enfermedad infecciosa tal como SIDA, choque septicémico o síndrome de dificultad respiratoria del adulto, lesión por isquemia/reperusión seleccionada de infarto de miocardio, apoplejía, isquemia intestinal, falla renal o choque hemorrágico, o choque traumático; enfermedades o trastornos inflamatorios agudos o crónicos o enfermedades autoinmunes que son sarcoidosis, fibroma pulmonar, neumonía intersticial idiopática, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, que incluyen condiciones tales como asma, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía y hiperreactividad de las vías respiratorias), bronquitis, que incluyen asma bronquial, asma infantil, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de lupus nefrótico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes mellitus tipo I y complicaciones asociadas con ella, diabetes mellitus tipo II de inicio en adulto, uveítis, síndrome nefrótico, nefrosis resistente a esteroide y dependiente de esteroide, pustulosis palmoplantar, encefalomielite alérgica, glomerulonefritis, soriasis, artritis sorriática, eczema atópico (dermatitis atópica), dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto y dermatitis eczematosas adicionales, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo buloso, epidermolisis bulosa, urticaria, angioedemas, vasculitides, eritemas, eosinófilos cutáneos, acné, alopecia areata, fasciitis eosinofílica, aterosclerosis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, queratitis, conjuntivitis primaveral, uveítis asociada con enfermedad de Behcet, queratitis herpética, cornea cónica, síndrome de Sjogren, distrofia epitelial de córnea, queratoleucoma, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, inflamación intraocular severa, inflamación de mucosa o vasos sanguíneos tal como enfermedades mediadas por leucotrieno B4, úlceras gástricas, daño vascular originado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedad isquémica del intestino, enfermedad inflamatoria del intestino (seleccionada de la enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa), enterocolitis necrotizante, enfermedades renales que incluyen nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture síndrome urémico hemolítico y neuropatía diabética, enfermedades nerviosas seleccionadas de miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere y radiculopatía, enfermedad de colágeno que incluye escleroderma, granuloma de Wegener y síndrome de Sjogren, enfermedades hepáticas autoinmunes crónicas que incluyen hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante), resección parcial del hígado, necrosis hepática aguda (por ejemplo necrosis causada por toxinas, hepatitis vírica, choque o anoxia), cirrosis, hepatitis fulminante, soriasis pustulosa, enfermedad de Behcet, hepatitis crónica activa, síndrome de Evans, polinosis, hipoparatiroidismo idiopático, enfermedad de Addison, gastritis atrófica autoinmune, hepatitis lupoides, nefritis tubulointersticial, nefritis membranosa, o fiebre reumática.
8. Uso de la reivindicación 7 en donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona de tumores, seleccionados de cáncer de seno, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cuello y/o cabeza o cáncer de vejiga, o en un sentido más amplio renal, cáncer gástrico o de cerebro, en particular (i) un tumor de seno, un tumor epidermoide, tal como un tumor de cabeza y/o cuello epidermoide o un tumor en la boca; un tumor de pulmón, seleccionado de un tumor de pulmón de células no pequeñas o células no pequeñas; un tumor gastrointestinal, seleccionado de, un tumor colorrectal, o un tumor genitourinario, seleccionado de un tumor de próstata (especialmente un tumor de próstata hormona-refractario); o (ii) una enfermedad proliferativa que es refractaria al tratamiento con otros quimioterapéuticos; o (iii) un tumor que es refractario a tratamiento con otros quimioterapéuticos debido a la resistencia de multifármaco; o tumores del sistema sanguíneo y linfático (seleccionados de enfermedad de Hodgkin, linfoma No Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfomas relacionados con SIDA, enfermedades malignas inmunoproliferativas, mieloma múltiple y neoplasias de células plasmáticas malignas, leucemia linfoide, leucemia mieloides aguda o crónica, leucemia linfocítica aguda o crónica, leucemia monocítica, otras leucemias de tipo celular específico, leucemia de un tipo celular no específico, otras neoplasias malignas no especificadas de tejidos linfoides, tejidos hematopoyéticos y relacionados, seleccionados de linfoma de células grandes difuso, linfoma de células T o linfoma de células T cutáneo).
9. Una combinación que comprende un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda sustancia fármaco.