

00 91745

DE
DE
N

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00091745 00000000

Folios: 242

Fecha (AMD): 2000-11-30 16:48:40

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Departamento o Estado

Dirección

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

ESTADO DE CONNECTICUT

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

TODD ANDREW BLUMENKOPF, EILEEN ELLIOTT MUELLER,
ERIC JAN ROSKAMP.

Identificación

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención NUEVOS DERIVADOS DE BENZOIMIDAZOL UTILES COMO AGENTES
ANTIPROLIFERATIVOS.

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Noviembre 30, 1999

(31) No. Solicitud

60/168,224

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/4184, 31/506

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

2

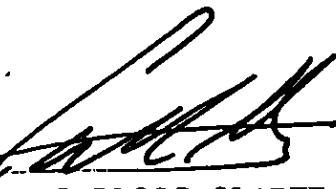
?

o

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☒
- Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC **Adjunto** ☒
- Recibo de la tasa respectiva ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación ☐
- Si se reivindica prioridad Andina:
 - Copia de la primera solicitud ☐
 - Traducción oficial ☐
- Si se reivindica prioridad Unionista:
 - Copia certificada de la primera solicitud ☒
- Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior
- Traducción simple ☒
- Capítulo descriptivo ☒
- Dibujos, planos necesarios ☐
- Capítulo reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms ☒
- Otros Documentos ☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO
QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA 

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00091745 00000000 Folios: 242
Fecha (AMD): 2000-11-30 16:48:40
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 71,710
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2000

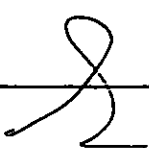
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3118627	12,160,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

S2 SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4

TELÉFONO: (57-1) 285-1400 / 570-0010

SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

COLOMBIA

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

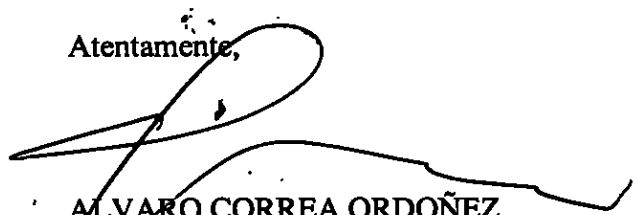
E. _____ S. _____ D. _____

Re: Nueva solicitud de Patente de Invención
Titulada : "NUEVOS DERIVADOS DE BENZOIMIDAZOL
UTILES COMO AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS".
Solicitante : PFIZER PRODUCTS INC.

ALVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Santa fe de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, respetuosamente me permito manifestar que SUSTITUYO el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor **CARLOS R. OLARTE**, identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.782.747 de Bogotá y con la Tarjeta Profesional No. 74.295.

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

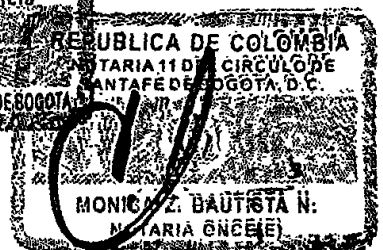
Atentamente,


ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

C.C. No. 79.143.366 de Usaquén

T.P.20.281

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**
Ante el Notario Once del Círculo de Santafé de Bogotá, compareció [Firma]
[Firma]
Quién exhibió la C.C. No. [Firma]
expedida en Nequén T.P. 2029
y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente memorial son suyas y que el contenido del mismo es cierto.
Memorial dirigido a Interexido
Santafé de Bogotá, D.C. 20 NOV 2000
Firma del Declarante [Firma] **HUELLA**
Autorizó la anterior Diligencia



pot

T.

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.

A los 8 días del mes de Octubre de 1997



6

PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de
1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998

Roberto M. Olarte
ROBERTO M. OLARTE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1994
COLOMBIA
24 OCT 2000
COMO NOTARIO ENCE DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
COPIA A COINCIDE CON EL ORIGI-
NAL QUE HE VISTO A LA VISTA
NOTA

7

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

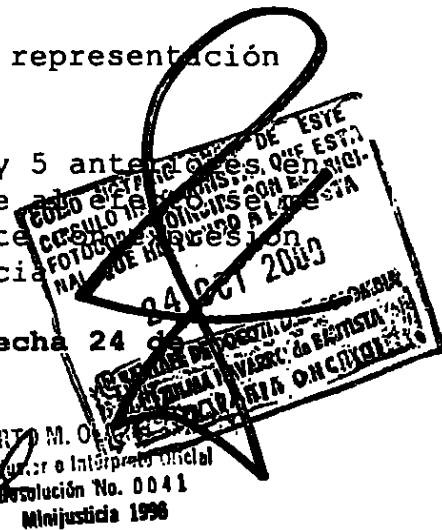
A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y, que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 ante los siguientes documentos auténticos que exhibieron y que menciono específicamente de sus fechas y de su origen o procedencia

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.

[Firma manuscrita]



8

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)

)b.j.

Condado de Nueva York)

No. 21320

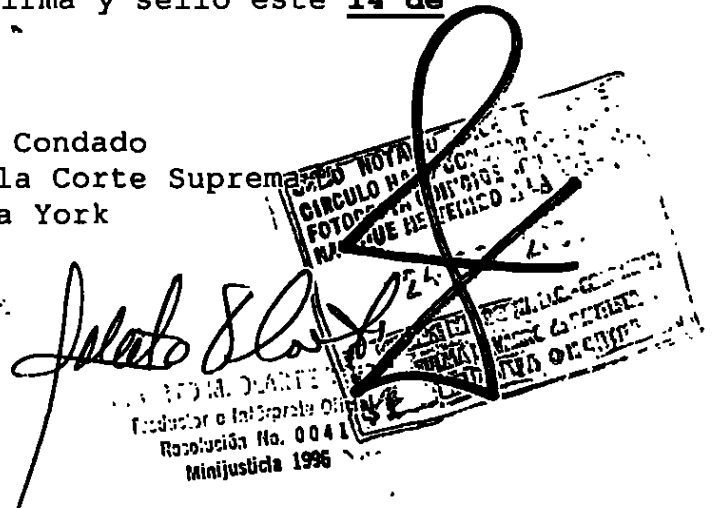
Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997.

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte Suprema
Condado de Nueva York



9

Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.

Firma ilegible

Federico Mejía Mejía

Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.

Firma ilegible

Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.

Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 19 AM 9:53

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTÁ D.C.

Roberto M. Olarte Garcia
ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minjusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

173812

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO DE ESTE
CIRCUITO DEBO CELEBRAR QUE ESTA
COPIA COINCIDE CON EL ORIGI-
NAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 OCT 1998
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
NOTARIO DON CRISTÓBAL



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

10

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) **NORMAN GOODMAN**, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que **JOHN ALPHONSO** es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por **ALLEN SPIEGEL** en su calidad de **VICEPRESIDENTE** de la firma **PFIZER PRODUCT INC.**, compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

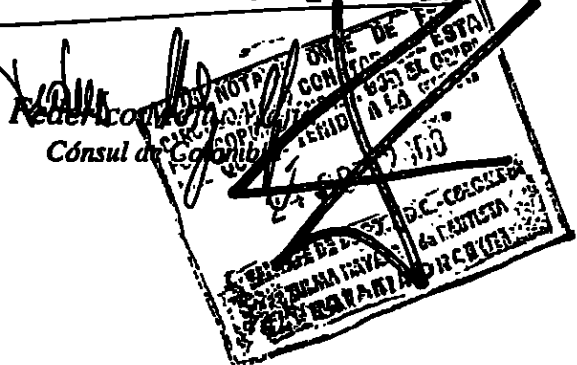
Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56.00 RECIBO No. 149381





NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 13 AM 9:15
JEFE DE LEGACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
065918
CUYA FIRMA APARECE EN:
DOCUMENTO DESEMPLEO
LAS FUNCIONES INDICAR

24 08 2000
CIRCULO MAGO CONSTA QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGI-
NAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
COMO NOTARIO ONCE

11

New York, } ss.

NEW YORK

21320

Form 1

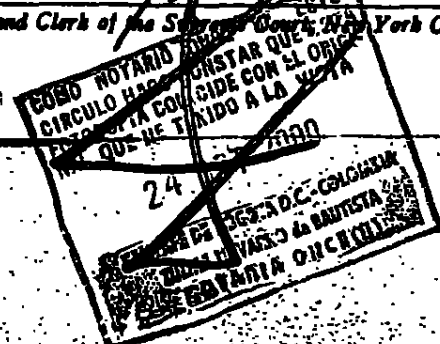
NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, a Court of Record, having by law a seal,
HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

John Alphonso
I subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and it is as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his nature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC and the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and such signature is genuine.

WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 14 1997

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court of New York County



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE**

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.

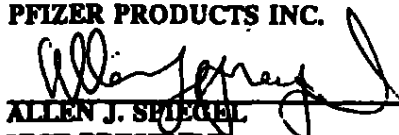
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.


**ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT**

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otorgar a
**ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE**

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones; cambios de nombre, trasposos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continua atras a a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

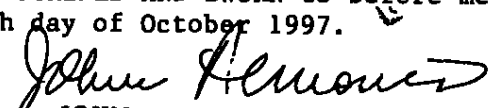
Dado y firmado en

New York, New York, USA

a los 8 días del mes de Octubre 1997

State of New York)
County of New York)

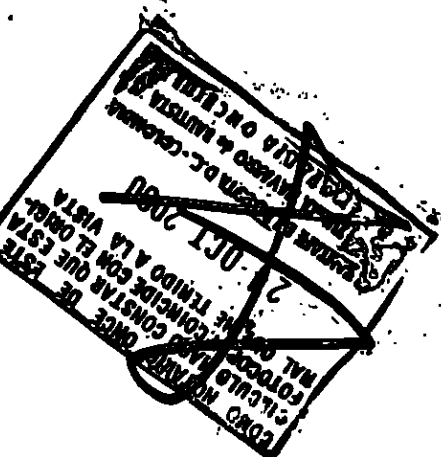
SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October 1997.


JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-485988
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998



* Continuación...

Registro de Patentes de Invención,
fusiones, cambios de nombre,
traspasos, presentación y
tramitación de oposiciones,
cambios de dirección.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 285-1488

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

13

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 8th day of October

A los 8 dias del mes de Octubre

1997, the undersigned Notary

de 19 97, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1. That ALLEN J. SPIEGEL

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,
United States of America,

set his hand on the foregoing document

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York,
Estados Unidos de América.
suscrito de su puño y letra el documento que antecede

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has
legal capacity to execute the instrument

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

3. That the grantor has executed the foregoing document
as

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de:

VICE PRESIDENT

Vice-presidente

of the juridical person

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, United States of America,

con sede en
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, Estados Unidos de America
está legalmente constituida, que tiene existencia legal y que el
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los
que constituyen su objeto social.

is duly organized, has present existence and that the purposes for
which the power of attorney is given are within the scope of its corporate
purposes.

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta
y que esta es legítima

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her
representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention
specifically, giving their dates and their origin or source:

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 en los
siguientes documentos auténticos exhibidos a mi y que menciono específicamente con sus fechas de su
origen o procedencia:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated
24 February 1997.

Resolución de Pfizer Products Inc, de
fecha 24 de febrero de 1997.



JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York

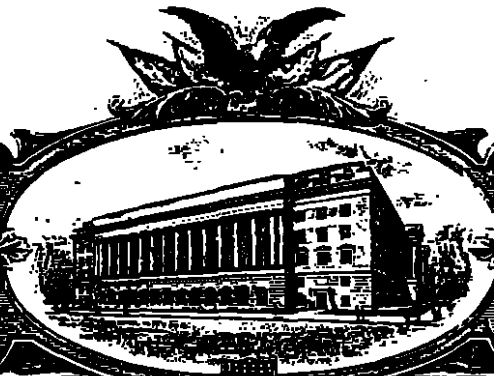
Notary Public #59888

Qualified in Nassau County

Certificate filed in New York County

Commission Expires May 19, 1998

El Notario Público



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

June 20, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/168,224

FILING DATE: November 30, 1999



By Authority of the

COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

N. Woodson
N. WOODSON

Certifying Officer

Esther González García
876 Elzaburu S. A.

Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid

Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3811

Intérprete Jurado del idioma Inglés



11/30/99

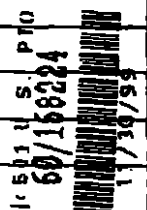
PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

A/PRO

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

EXPRESS MAIL EE 645346723 US	Docket Number	PC10547	Type a plus sign (+) inside this box	+
------------------------------	---------------	---------	--------------------------------------	---

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)			
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
Blumenkopf	Todd	A	Old Lyme, CT
Mueller	Eileen	Elliot	Old Lyme, CT
Roskamp	Eric	Jan	Old Lyme, CT



TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)
2,4-Diaminopyrimidine Compounds Useful as Immunosuppressants

CORRESPONDENCE ADDRESS
Paul H. Ginsburg, Esq. Pfizer Inc 235 East 42nd Street, 20 th floor New York, NY 10017-5755

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)	
☒ Specification Number of Pages 51	☒ Claim(s) 25 on 25 total pages
☐ Drawing(s) Number of Sheets 0	☒ Other (specify) Abstract 1 page

METHOD OF PAYMENT (check one)		
☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(\$)	\$150.00
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.		

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE E. Victor Donahue DATE: 11/30/99

TYPED or PRINTED NAME E. Victor Donahue REGISTRATION NO: 35,492
(if appropriate)

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

1501502214-113099

16

Certificate of Express Mailing under 37 CFR 1.10

The undersigned hereby certifies that the listed documents attached hereto were deposited this day with the United States Postal Service as Express Mail, Post Office to Addressee, postage prepaid, in an envelope bearing **Express Mail Label EE645346723US** addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Box Provisional Application, Washington, DC 20231.

Provisional Application Cover Sheet (in duplicate)/authorization to charge Deposit Account

Provisional Patent Application(77 pgs): as Specification(51 pgs); Claims(25pgs); Abstract (1 page).

Return Receipt Postcard

Date: November 30, 1999



E. Victor Donahue,
Reg. No. 35,492
Attorney for Applicants

Pfizer, Inc., Legal Department
235 E. 42nd Street, floor 20
New York, NY 10017-5755
(212) 733-2739

60163224-113099

H

Compuestos de 2,4-diamino-pirimidina útiles como supresores de inmunidadCampo del invento

El presente invento se refiere a la modulación terapéutica de procesos
5 celulares mediados por células T. Las células T (células "derivadas del timo") son
responsables de numerosas funciones inmunitarias mediadas por células, e
indirectamente, por estimulación de células B, contribuyen a la producción de
anticuerpos. La membrana celular de una célula T contiene numerosas moléculas de
receptores y proteínas accesorias que facilitan la activación de células T, la
10 diferenciación de células T en diversos subtipos, y la interacción de células T con
otras células o otros componentes de células.

Aunque las respuestas inmunitarias mediadas por células T comportan
normalmente un gran beneficio, hay circunstancias en las que es apropiado suprimir
o modular de otra manera una respuesta inmunitaria mediada por células T
15 activadas. Un ejemplo importante es el trasplante de órganos, tejidos o células, en
que es esencial la supresión de la respuesta inmunitaria contra las células
trasplantadas. Ejemplos adicionales incluyen el tratamiento de una alergia, de una
enfermedad autoinmunitaria y de estados morbosos que implican una inflamación.
Puesto que las células T están implicadas en tan gran número de procesos mediados
20 por inmunidad, y dichos procesos implican generalmente un uso solapado de
diversas proteínas de células T y funciones de señalización, ha resultado muy difícil
modular solamente ciertas funciones de las células T, sin afectar desfavorablemente
a otros deseables procesos celulares. El presente invento se dirige a una clase de
compuestos terapéuticos que interfieren selectivamente con ciertos sucesos de
25 señalización que ocurren durante la activación de células T, permitiendo con ello la
regulación selectiva de la respuesta inmunitaria.

Desarrollos informados

Las células T se diferencian y proliferan como respuesta al reconocimiento de
30 antígenos (generalmente, macromoléculas ajenas) con el fin de llevar a cabo
diversos procesos inmunitarios mediados por células T. A este reconocimiento de un
antígeno, seguido por cambios funcionales y morfológicos en la célula T, se le
denomina activación. Entre las funciones llevadas a cabo por células T diferenciadas
se encuentran (1) la aniquilación de células propias infectadas por virus, (2) la
35 aniquilación de células ajenas, (3) la activación de células (por ejemplo, macrófagos)
que son capaces de engolfar (absorber) partículas ajenas (tales como bacterias y
virus), y a su vez tratar sus macromoléculas para la presentación a, y la activación

de, células T adicionales, (4) la supresión de una respuesta inmunitaria de células B y células T a un antígeno, que, por ejemplo, puede actuar para establecer una tolerancia inmunitaria, (5) la activación de otras células T, y (6) una vez que estas mismas han sido activadas por un antígeno, ayudar a que las células B respondan a los antígenos ajenos de manera tal que se puedan producir anticuerpos.

En algunos casos, estos efectos se llevan a cabo por contacto directo de células T con sus dianas, y en otros casos, las células T segregan una diversidad de sustancias (denominadas genéricamente linfoquinas) con el fin de activar células dianas a una cierta distancia, o pueden estar implicados ambos mecanismos.

Como se mencionará seguidamente con mayor detalle, la presencia combinada de todos estos sistemas relacionados entre sí puede conducir también a efectos desventajosos. Por ejemplo, el sistema inmunitario puede reaccionar frente a una macromolécula propia, conduciendo a una enfermedad autoinmunitaria. Adicionalmente, la liberación de algunas linfoquinas (tales como γ -interferón) por células T puede dar lugar a que las células de macrófagos no solamente emigren a un sitio de infección o daño para un tejido, sino que además liberen otros factores solubles que lentamente desencadenen una indeseada inflamación (por ejemplo, en una hipersensibilidad de tipo retardado). Como se ha mencionado con anterioridad, hay también veces en las que es deseable suprimir la función normal del sistema inmunitario, tal como a continuación de un trasplante de células, tejidos u órganos. Dada la naturaleza inter-relacionada de los procesos del sistema inmunitario, se ha probado que es difícil intervenir específicamente en procesos inmunitarios particulares sin afectar desventajosamente a otras rutas necesarias. A este respecto, la regulación de la activación de células T (o subsiguientes sucesos de transducción de señales) por inhibición selectiva de quinasas de tirosina de proteínas, ha presentado un interés particular.

Como antes se ha mencionado, una enfermedad autoinmunitaria, el rechazo de un trasplante, una alergia y una inflamación representan estados morbosos en los que la indeseada activación de células T específicas para un antígeno aparece como necesaria para la inducción y/o la progresión del estado clínico indeseado. Correspondientemente, se espera que los compuestos farmacéuticos que interrumpan la activación de células T, o específicos sucesos de señalización corriente abajo, sean de un gran valor terapéutico. Véase, por ejemplo, la cita de J.H. Hanke y colaboradores, *Inflammation Research*, 44, páginas 357-371, 1995.

Las células T reconocen a un antígeno a través de los receptores de glicoproteínas de membranas, denominados TcR, que son, en parte, similares en cuanto a estructura y secuencias a los anticuerpos de células B. Los elementos

genéticos a partir de los que se expresan las dos clases de proteínas son indudablemente de origen común. En general, las células T solamente reconocen a un antígeno que ha sido presentado a ellas, en forma tratada, sobre la superficie de otras células. De modo parecido a las células B productoras de anticuerpos, cada
5 célula T progenitora individual solamente reconoce a una secuencia particular de aminoácidos o hidratos de carbono y/o a otra estructura molecular (a la que se denomina un epitopo) en el antígeno tratado, cuya estructura es usualmente singular para el antígeno. Dicho reconocimiento específico permite una respuesta contra una amplia gama de macromoléculas ajenas, y es una característica necesaria de
10 mecanismos con los que se evitan normalmente respuestas inmunitarias frente a moléculas propias.

A continuación de la fijación de un antígeno a la superficie de una célula T, deben ocurrir numerosos sucesos en la membrana de la célula y dentro de la célula T para completar su activación. Como se ha recopilado en la cita de *Hanke y colaboradores*, la activación de la célula T implica una asociación de otras glicoproteínas de membranas celulares, tales como las tomadas entre CD4, CD8, CD3 y CD28, con el TcR, y también la fosforilación de residuos del aminoácido tirosina en estas
15 proteínas (véase C.H. June y colaboradores, *Journal of Immunology*, 144, páginas 1.591-1.599 (1990), y D.B. Strauss y colaboradores, *Cell*, 70, páginas 585-593, 1992). La fosforilación de residuos de tirosina en estos complejos de proteínas desencadena importantes sucesos celulares adicionales, que incluyen, por ejemplo, la fosforilación y la activación de otras enzimas, inclusive de la proteína-quinasa C y Zap-70, y la liberación de calcio interno. Se ha mostrado que la inhibición de la fosforilación de una tirosina-quinasa (PTK) impide la activación de células T y
20 numerosos procesos inmunitarios mediados por células T (véase, por ejemplo, C.H. June y colaboradores, *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 87, páginas 7722-7726, 1990).

La fosforilación de residuos de tirosina de las proteínas fijadas a membranas y las citoplasmáticas, como respuesta al reconocimiento de una molécula o célula
30 externa, es sin embargo un mecanismo general. Ésta desempeña un cometido importante en numerosas rutas de señalización, no meramente en las confinadas al sistema inmunitario. La fosforilación de tirosina se produce, por ejemplo, como respuesta a la fijación de factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento nervioso (NGF), y también insulina. En el caso de la estimulación de
35 células por tales hormonas, la actividad de tirosina-fosforilasa reside en el receptor propiamente dicho, y una compleja cascada de sucesos de señalización puede

conducir a una expresión aumentada de genes específicos y a una producción de proteínas particulares. Adicionalmente, una regulación inapropiada de dichas rutas está implicada en gran manera en diversos cánceres (véase en términos generales, *Molecular Oncology*, J.M. Bishop y colaboradores, coordinadores de edición, Scientific American, Nueva York, 1996). En el caso de la fosforilación de tirosina de proteínas, asociada con una activación de células T desencadenada por un antígeno, y de la resultante señalización corriente abajo, la actividad de fosforilasa es proporcionada generalmente por varias proteínas accesorias, y no es encontrada en el propio TcR. A pesar de estas diferencias, dada la presencia de un gran número de procesos celulares dependientes de la fosforilación de tirosina, resultará inmediatamente evidente que se deberán diseñar compuestos preferidos para la inhibición de la activación de células T, y/o subsiguientes sucesos de señalización del sistema inmunitario, para inhibir solamente a una de las tirosina-quinastas (o a lo sumo a muy pocas de ellas), para evitar de esta manera interferir con una amplia gama de otras rutas metabólicas celulares.

Adicionalmente, puesto que la especificidad de un compuesto inhibidor particular no se puede ensayar prácticamente contra todas las tirosina-quinastas, y desde luego quedan por descubrir numerosas quinastas, es sumamente preferido proporcionar compuestos que son altamente específicos para una tirosina-quinasa particular.

Una discusión en términos generales acerca de quinastas de tirosina de proteínas, asociadas con la activación de células T, se proporciona en la cita de J.H. Hanke y colaboradores, 1995. Las tirosina-quinastas (PTK's) implicadas en la regulación de la activación de células T incluyen:

- (a) *lck* (una proteína de peso molecular (P.M.) 56.000, también conocida como p56^{lck}) y *fyn*, que están asociadas con el complejo de TcR y que se encuentran en la familia de las src-quinastas (véase la Figura 1 en la cita de J.H. Hanke y colaboradores, 1995);
- (b) Zap-70 y syk, que comparten una homología limitada con src-quinastas;
- (c) la quinasa *itk*, que puede ser asociada con el receptor de CD28; y
- (d) las quinastas similares a csk, y que pueden regular también negativamente la función de otras PTK's.

Actualmente las *lck*, *fyn*, ZAP-70 y syk aparecen como dianas preferidas para la inhibición de la activación de un TcR y de la señalización corriente abajo. En particular, la *lck* y la ZAP-70 son importantes con mucha probabilidad en la maduración de células T CD4+ y CD8+, y también funcionan como amplificadoras de señales para células T maduras.

Una evidencia considerable apoya a la implicación de la *lck* en la activación de células T, y sugiere que la inhibición de la actividad de *lck* es un punto importante de intervención terapéutica. D.B. Strauss y colaboradores, en 1992, determinaron que células Jurkat mutantes (JcaM1) que no habían sido capaces de mostrar un aumento en los niveles de calcio como continuación de la estimulación de receptores, carecían de expresión de la tirosina-quinasa *lck* funcional. T.J. Molina y colaboradores, *Nature*, 357, páginas 161-164, 1992 generaron una mutación nula de *lck* por recombinación homóloga en células madre embrionarias murinas. Ratones deficientes en *lck* evidenciaron una pronunciada atrofia tímica, y se detectaron pocos timocitos CD4+, CD8+, o CD4+/CD8+. Adicionalmente F.D. Goldman y colaboradores, en *Journal of Clinical Investigation*, 102, páginas 421-429, 1998, han informado de un paciente infantil que presentaba un fenotipo de SCID (de *severe combined immune deficiency* = deficiencia inmunitaria combinada grave) en que las quinasas p59fyn y ZAP-70 eran expresadas a niveles normales, aunque se observaba una señalada disminución en el nivel de *lck*. De modo interesante, fue identificado en el paciente un transcrito de *lck* alternativamente empalmado, que carecía del dominio de codificación de quinasa, proporcionado por el exón 7 del gen de *lck*.

Existen informes en la bibliografía científica de compuestos que modulan la función inmunitaria mediada por células T, y/o que inhiben a tirosina-quinasas (PTK's) de los tipos de receptor y no receptor. Por ejemplo, los documentos de solicitudes de patentes internacionales publicadas WO 98/54156 y WO 98/54157 describen compuestos de quinolina y quinoxalina que inhiben al factor de crecimiento derivado de plaquetas PTK y/o *lck*, y son útiles para afectar a la activación y la proliferación de células T. Adicionalmente el documento WO 97/40019 describe compuestos de 5-amino-pirazol que son útiles como inhibidores selectivos de *lck*.

La descripción dada en el documento WO 98/11095 cita 2-pirimidino-aminas sustituidas y su uso como inhibidores de proteína-quinasas tales como ZAP-70, la proteína-quinasa C y *lck*. Los compuestos se describen como útiles con respecto a enfermedades o condiciones que implican al sistema inmunitario o a la hiperproliferación celular. A este respecto, se deberán señalar también las descripciones dadas en los documentos WO 97/19065, WO 98/28281 y WO 98/18782.

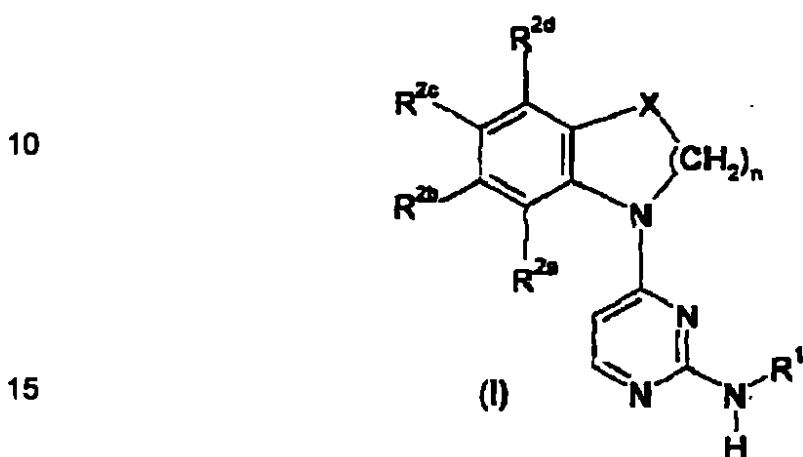
Informes bibliográficos adicionales sobre nuevos inhibidores de quinasas de tirosina de proteínas incluyen los documentos WO 98/24035 y WO 98/41525.

El desarrollo de nuevos compuestos farmacéuticos que sean inhibidores potentes y específicos de tirosina-quinasas que participan en la activación de células T, sería de un gran valor médico. El presente invento proporciona compuestos farmacéuticos útiles para el tratamiento de condiciones clínicas que implican a la

activación de células T. En particular, se describen inhibidores altamente específicos de la tirosina-quinasa *lck*.

Sumario del invento

De acuerdo con la práctica del invento, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I



o una/uno de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos; en que

X es CH_2 , O , NH , alquil (C_1-C_6)-amino, alquil (C_1-C_6)-sulfonil-amino,

fenil-sulfonil-amino, $-C=O$, $-N-C(O)-NH_2$, o $S(O)_y$, en que y es 0, 1 ó 2;

n en $-(CH_2)_n-$ es 1, 2 ó 3; y

R^1 y $R^{2(a-d)}$ se definen como se presenta seguidamente.

Aspectos adicionales del invento incluyen compuestos de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de cualquiera de dichos compuestos, para su administración en una forma farmacéuticamente aceptable, adicionalmente en combinación con uno o más agentes adicionales que tienen un efecto anti-inflamatorio o que por sí mismos pueden modular a uno o más componentes o procesos del sistema inmunitario de un mamífero.

El invento proporciona también métodos para el tratamiento de numerosas condiciones clínicas que son, o implican a, una alergia, una enfermedad autoinmunitaria y una inflamación. Adicionalmente, la práctica del presente invento es aplicable a situaciones en las que la modulación del sistema inmunitario proporcionaría un beneficio terapéutico, incluso aunque la función propiamente dicha del sistema inmunitario no sea anormal o esté asociada de otra manera con un estado morbo-
Ejemplos de dichas circunstancias incluyen prevenir el rechazo de un órgano, tejido

o célula que se haya trasplantado.

Los anteriores aspectos del invento, y realizaciones adicionales del mismo, se describen adicionalmente en la descripción detallada del invento que sigue directamente a continuación.

5

Descripción detallada del invento

Práctica del invento

El presente invento se refiere a la modulación terapéutica de procesos mediados por células T en un paciente mamífero por medio de la administración de
10 compuestos que interfieren con, o modifican de otra manera a, la activación y/o la proliferación de células T y/o a cualesquiera sucesos de señalización corriente abajo, o sus resultados, que de otra manera seguirían a la fijación de un antígeno (inclusive un antígeno propio) a una célula T que es receptiva para éste.

Aunque las respuestas inmunitarias mediadas por células T constituyen
15 normalmente un gran beneficio, hay circunstancias clínicas en las que es apropiado suprimir o modular de otra manera la respuesta inmunitaria mediada por células T activadas. Incluso antes de que los linfocitos B y T fuesen reconocidos como tipos distintos de células, se reconoció que las reacciones inmunitarias mediadas por células eran responsables de una amplia diversidad de reacciones tanto protectoras
20 como desfavorables. Entre las respuestas inmunitarias mediadas por células, que actualmente se conocen, están la hipersensibilidad de tipo retardado, la lisis de células puestas como dianas tales como células de tumores o células que expresan antígenos víricos, resistencia a patógenos intracelulares, dermatitis alérgica por contacto, rechazo de alo-injertos, reacciones de injerto frente a hospedante, y ciertas
25 enfermedades auto-inmunitarias y ciertos tipos de alergia. Sin embargo, las reacciones inmunitarias mediadas por células implican todas ellas un suceso de desencadenamiento común, el reconocimiento de un antígeno por una célula T. El recurso de prevenir la activación de células T representa por tanto un importante punto de intervención en respuestas inmunitarias mediadas por células, cuando esto
30 es terapéuticamente apropiado.

Las condiciones clínicas que se pueden tratar, de acuerdo con la práctica del presente invento, regulando en sentido descendente la respuesta inmunitaria mediada por células T, y/o previniendo la proliferación de células T, se pueden dividir en tres categorías:

35 (1) la prevención del rechazo de un trasplante, cuando un tejido u órgano se ha trasplantado a un paciente, y se debe evitar la respuesta inmunitaria normal y apropiada en otros casos, contra las células ajenas;

(2) el tratamiento de diversos estados morbosos en los que una acción "normal" del sistema inmunitario conduce, directa o indirectamente, a manifestaciones clínicas que no se desean, por ejemplo en circunstancias que implican una inflamación dañina; y

- 5 (3) diversos estados morbosos, caracterizados en su totalidad o en parte como enfermedades auto-inmunitarias, en las que se monta una respuesta inmunitaria contra los tejidos propios del cuerpo.

Desde luego, dada la compleja naturaleza de muchos estados morbosos o
10 condiciones clínicas, más de una de las categorías anteriores pueden ser relevantes en circunstancias particulares. Se debe resaltar que estas categorías son arbitrarias y meramente descriptivas. Caracterizado en su sentido más amplio, el presente invento se dirige al reconocimiento de condiciones en las que se puede conseguir un beneficio terapéutico regulando en sentido descendente una respuesta inmunitaria
15 mediada por células T. Dependiendo de la condición clínica implicada, la respuesta inmunitaria que es regulada en sentido descendente puede ser normal o anormal, o por lo demás beneficiosa.

Ejemplos de circunstancias en las que es apropiado evitar la activación de células T y/o regular en sentido descendente una respuesta inmunitaria mediada por
20 células T, son como siguen.

- (1) Los trasplantes de órganos, tejidos y células entre individuos (trasplantes de alo-injertos) son un proceso médico importante para el que frecuentemente no existe ningún sustitutivo, puesto que no se pueden reproducir y duplicar las complicadas funciones del riñón, del corazón, de la médula ósea, de los
25 pulmones o del hígado, por ejemplo. Desafortunadamente, los trasplantes entre individuos terminan con mucha frecuencia en el rechazo del tejido trasplantado, dando como resultado la muerte de las células trasplantadas. Por ejemplo, si un alo-injerto de la piel del donante se sitúa en una zona extirpada de un paciente receptor, el injerto al principio se vascularizará y proliferará satisfactoriamente. Sin embargo,
30 después de un breve período de tiempo (posiblemente 7-10 días), el sitio queda típicamente sujeto a graves inflamaciones, y la piel trasplantada se marchita y es mudada. Un trasplante repetido procedente del mismo donante está sujeto a un rechazo incluso más rápido. Es bien conocido que tales sucesos son mediados por antígenos de trasplantes que incluyen al complejo de histo-compatibilidad principal de glicoproteínas (MHC, que también se denomina HLA en seres humanos) que son
35 expresados a partir de posiblemente 20 genes. Los productos proteínicos del HLA cuando se expresan en superficies celulares, desempeñan un cometido principal en

presentar fragmentos peptídicos de un antígeno a células T en sus receptores específicos para el antígeno, los TcR. Las glicoproteínas HLA varían tremendamente de un individuo a otro, y cuando han sido reconocidas por células T receptoras, son responsables del rechazo típicamente completo del tejido del donante. El recurso de
5 interferir con este reconocimiento, y con la subsiguiente activación de las células T, permitirá que se realice satisfactoriamente una variedad más amplia de procesos de trasplantes.

(2) Es bien conocido que los antígenos pueden producir respuestas inflamatorias que tienen una intensidad que no se correlaciona necesariamente con
10 el nivel de anticuerpos circulantes. Las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) son un ejemplo de tales respuestas, en las que participan células T activadas.

En un sentido general, una inflamación es una respuesta protectora a una lesión local o a otra condición anormal, e implica a vasos sanguíneos, a células que
15 circulan en estos vasos sanguíneos, y al tejido conjuntivo cercano. La fase temprana de una respuesta inflamatoria comienza típicamente con una hiperemia, un edema, y la marginación de glóbulos blancos circulantes. Los glóbulos blancos (inclusive leucocitos fagocíticos, y linfocitos) penetran entonces entre las células endoteliales de la pared de vasos sanguíneos, y entran en el tejido. El derrame de agua y proteína
20 dentro de la zona dañada (edema) permite también la entrada de anticuerpos, facilita la eliminación por lavado de sustancias tóxicas y desechos, y permite el contacto directo de glóbulos blancos defensores, inclusive células fagocíticas, con agentes infecciosos. Las respuestas inflamatorias locales están asociadas también con cambios sistémicos que incluyen fiebre, y con un aumento del número de leucocitos
25 circulantes.

Un gran número de componentes celulares adicionales participan en la respuesta inflamatoria. A este respecto, se deberá mencionar el sistema del complemento. El complemento consta de aproximadamente 25-30 proteínas, algunas de las cuales circulan en el plasma sanguíneo, y algunas otras de las cuales están
30 fijadas a membranas. Algunas proteínas del complemento se fijan, en una sucesión ordenada, a complejos de antígenos y anticuerpos en células dianas, facilitando la lisis de células. Otras proteínas del complemento facilitan el aclaramiento de complejos de anticuerpos y antígenos desde el cuerpo, otras impiden una lisis celular o una inflamación excesiva, mientras que los fragmentos peptídicos de otras
35 proteínas del complemento estimulan una inflamación.

Actividades pro-inflamatorias particulares de proteínas activadas del complemento (y de sus fragmentos) incluyen: liberación de histamina y otros

mediadores vaso-activos desde células cebadas para aumentar la permeabilidad de los capilares en un sitio afectado; atracción de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos a sitios de inflamación e intensificación de la actividad de éstos; lisis de bacterias gram-negativas, y daño para las membranas de muchos otros tipos de células puestas como dianas, inclusive células propias, que son portadoras de antígenos ajenos; y facilitación de la adherencia de leucocitos y macrófagos a la superficie de células puestas como dianas para ingestión (tales como bacterias y virus, o células propias) a través de complejos de antígenos y anticuerpos.

Las inter-relaciones generales entre el sistema inmunitario, el sistema del complemento y condiciones inflamatorias han sido bien reconocidas en el sector de la técnica. Por ejemplo, es conocido que las células T CD4+ liberan linfoquinas, tales como λ -interferón, que estimulan a los macrófagos para liberar sustancias que aumentan una inflamación en un sitio afectado, permitiendo la destrucción de patógenos invasores. Por lo tanto, es evidente que la respuesta inflamatoria, y procesos inmunitarios mediados por células, reflejan un complejo conjunto de mecanismos inter-relacionados, que permiten una respuesta a una lesión y a una infección. Desafortunadamente, las rutas componentes de este sistema complejo trabajan ocasionalmente de maneras desfavorables para el cuerpo, impidiendo una respuesta apropiada a estados morbosos, o causando realmente los estados morbosos propiamente dichos. Como resultado, la especificidad de los compuestos del invento contribuye a su valor terapéutico.

Enfermedades inflamatorias particulares que se pueden tratar de acuerdo con la práctica del invento incluyen psoriasis, y enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal tales como colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn.

Una categoría adicional de respuesta inmunitaria inapropiada incluye los procesos que implican reacciones de hipersensibilidad mediadas por anticuerpos (de tipo intermedio) (las cuales típicamente implican a anticuerpos IgE) y que con frecuencia se denominan alergias. Hablando en términos generales, una alergia o hipersensibilidad se puede definir como un estado alterado, inducido por un antígeno, en el que se pueden producir subsiguientemente reacciones patológicas por exposición a ese antígeno, o a sustancias estructuralmente similares. Ejemplos representativos incluyen asma, fiebre del heno, urticaria, eczema infantil, dermatitis atópica y perturbaciones gastrointestinales. Las células T activadas están implicadas también en estas respuestas inmunitarias inapropiadas.

(3) Un número considerable de estados morbosos implican circunstancias en las que un individuo produce anticuerpos y células T reactivas contra sus propias proteínas o células. Tales circunstancias constituyen una importante excepción del

28

principio general de la auto-tolerancia, según el cual las moléculas propias no desencadenan una respuesta inmunitaria. Se han reconocido un número importante de mecanismos por los cuales se puede desencadenar una respuesta auto-inmunitaria a un auto-antígeno. Los auto-antígenos pueden representar proteínas
5 propias que son desnaturalizadas o modificadas de otra manera después de haber sido producidas en ribosomas, para exponer de esta manera nuevos epítomos (dominios reconocidos inmunitariamente, típicamente cortas secuencias de péptidos o hidratos de carbono) que luego se recogen y tratan por células presentadoras de antígenos y se ponen a disposición para células T receptivas. La pérdida de función
10 del tiroides como continuación de una inflamación crónica del tiroides (enfermedad de Hashimoto) puede implicar a dicha ruta autoinmunitaria. Otra patología del tiroides, tiroiditis seguida por hipertiroidismo, se puede explicar por reconocimiento inmunitario del receptor de superficie de células para la hormona estimuladora del tiroides, pero con el resultado menos típico de que la fijación de un anticuerpo a las
15 células reconocidas da como resultado su estimulación, no su muerte.

Similarmente, una respuesta autoinmunitaria puede ser montada contra una distribución alterada de un auto-antígeno. Por ejemplo, un auto-antígeno procedente de un órgano puede ser expuesto solamente después de una lesión grave, y una inflamación mediada por inmunidad (véase más adelante) puede entonces
20 intensificar y perpetuar la respuesta primaria. Las infecciones víricas persistentes pueden desencadenar también una enfermedad de tipo auto-inmunitario. No es desaconsumbrado que anticuerpos hospedantes se fijen a partículas víricas sin neutralizarlas, y es posible que los resultantes complejos de virus y anticuerpos puedan dar como resultado, a lo largo del tiempo, la producción de lo que aparecen
25 ser anti-anticuerpos propios. Adicionalmente, se cree que ciertas células T denominadas Células Supresoras (T_s) pueden actuar suprimiendo la respuesta inmunitaria a auto-antígenos particulares. La producción defectuosa de dichas células T_s podría permitir la activación de células T auto-reactivas cuya acción necesitaría ser suprimida por una intervención terapéutica.

30 Finalmente, muchas de las enfermedades auto-inmunitarias más propagadas y graves pueden tener su origen en el fenómeno del mimetismo antigénico. Los epítomos (dominios reconocidos inmunitariamente) de antígenos de bacterias y virus infecciosos pueden llevar una considerable semejanza a motivos estructurales similares (por ejemplo secuencias de péptidos) en proteínas de mamíferos. Por lo
35 tanto, una respuesta inmunitaria que se pretenda sea específica contra características estructurales de un patógeno invasor puede desafortunadamente dirigirse como dianas a elementos estructurales macromoleculares idénticos o casi idénticos de

proteínas propias.

Las infecciones con algunos virus están asociadas estadísticamente con el comienzo de una miastenia grave y la diabetes dependiente de insulina (juvenil/del tipo I). En una enfermedad diabética del tipo I, se destruyen selectivamente las células beta pancreáticas que producen insulina. La enfermedad humana manifiesta depender de células T CD4+ activadas y se correlaciona con la presencia heredada en pacientes de alelos de HLA específicos (por ejemplo, los homocigotos de DR3 o DR4 y los heterocigotos de DR4/DR3 tienen una alta probabilidad de contraer la enfermedad). Aunque se desconocen los exactos auto-antígenos y epítipo(s) de auto-antígenos de células beta, se sospecha una homología con la proteína del virus de Cocksackie B. Se ha propuesto que en individuos susceptibles, que tienen alelos de HLA particulares, la presentación de un antígeno vírico a células T conduce desafortunadamente al reconocimiento cruzado de proteínas de superficie de células beta por el sistema inmunitario. Consiguientemente, el recurso de efectuar una supresión de inmunidad, en o antes del comienzo de una diabetes del tipo I, puede ser eficaz para proteger a células pancreáticas productoras de insulina, que hayan sobrevivido.

Los mecanismos de provocación y progresión de una artritis reumatoide parecen compartir características en común con los de la diabetes del tipo I. En una artritis reumatoide, las membranas sinoviales que encierran a los espacios de articulaciones, están sujetas a una infiltración muy pronunciada por linfocitos, macrófagos y otras células. En comparación con una población testigo, los pacientes de artritis reumatoide tienden a expresar con alta frecuencia los haplo-tipos de HLA DR4, DR1 y DRw10. Es nuevamente probable que la presentación de un péptido propio por moléculas de HLA de superficie particulares a células T receptoras, es esencial para el desarrollo de la enfermedad. Consiguientemente, la supresión de la activación resultante de células T, y de sucesos de señalización corriente abajo, es una estrategia importante para una intervención terapéutica. Enfermedades auto-inmunitarias adicionales, que pueden ser tratadas de acuerdo con la práctica del invento, incluyen el lupus sistémico (en el que grandes cantidades de complejos de anticuerpos y auto-antígenos se acumulan en las paredes de vasos sanguíneos provocando una vasculitis), el pénfigo vulgar (en que el auto-antígeno reconocido es hallado en células epidérmicas), la púrpura trombocitopénica (en que el nivel de plaquetas funcionales desciende a niveles muy bajos), y la esclerosis múltiple (en que una actividad desmielinizante puede resultar de una infección del sistema nervioso por un virus, poniendo al apropiado apropiado en contacto con células T).

El presente invento proporciona inhibidores altamente específicos de la

tirosina-quinasa *lck* de células T. La administración de dichos compuestos interfiere con la activación de células T, y con subsiguientes sucesos de señalización, proporcionando de este modo unos medios eficaces de intervención en las respuestas inmunitarias mediadas por células antes identificadas, cuando esto
5 resulta clínicamente útil.

Definiciones

En conexión con la práctica del invento, se aplicarán en términos generales las siguientes definiciones.

10 El término "alquilo", como se usa en el presente contexto, a menos que se indique otra cosa distinta, incluye radicales hidrocarbilo monovalentes saturados que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos, o sus combinaciones. Similarmente, los términos "alquenilo" y "alquinilo" definen radicales hidrocarbilo que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos en los que está presente por lo menos un doble
15 enlace, o por lo menos un triple enlace, respectivamente. Dichas definiciones se aplican también cuando el grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está presente dentro de otro grupo tal como alcoxi o alquil-amino.

El término "alcoxi", como se usa en el presente contexto, incluye grupos O-alquilo en los que "alquilo" es como se ha definido anteriormente.

20 El término "halo", como se usa en el presente contexto, a menos que se indique otra cosa distinta, incluye fluoro, cloro, bromo o yodo.

Por conveniencia de descripción, el término cicloalquilo (C_3-C_{10}), cuando se usa en el presente contexto, se refiere a grupos tanto cicloalquilo como cicloalquenilo, que tienen cero u opcionalmente uno o más doble(s) enlace(s), tales como
25 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadieno, cicloheptilo, cicloheptenilo, biciclo[3.2.1]octano, norbormanilo, y otros similares.

El término "heterocicloalquilo (C_3-C_{10})", cuando se usa en el presente contexto, se refiere a pirrolidinilo, tetrahydro-furanilo, dihydro-furanilo, tetrahydro-piranilo, piranilo, tío-piranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilendioxiolo, cromanilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tío-morfolinilo, 1,2-tetrahydro-tiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydro-tiazin-3-ilo, tetrahydro-tiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahydro-diazin-2-ilo, 1,3-tetrahydro-diazin-1-ilo, tetrahydro-azepinilo, piperazinilo, cromanilo, etc. Una persona con experiencia
35 ordinaria en el sector de la técnica entenderá que la conexión entre dichos anillos de heterocicloalquilo (C_3-C_{10}) se realiza a través de un carbono o de un heteroátomo nitrógeno hibridado en sp^3 .

El término "heteroarilo (C_5-C_9)", cuando se usa en el presente contexto se refiere a furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, 5 pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b] piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]pirindinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizinilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, 10 ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, benzoxazinilo, y otros similares. Una persona con experiencia ordinaria en el sector de la técnica entenderá que la unión de un grupo heteroarilo (C_5-C_9) al resto de una estructura se realiza generalmente sin ninguna limitación, es decir, a través de un átomo de carbono o de un heteroátomo hibridado en sp^2 . Similarmente, fenilo y naftilo son representativos de arilo (C_6-C_{10}).

15

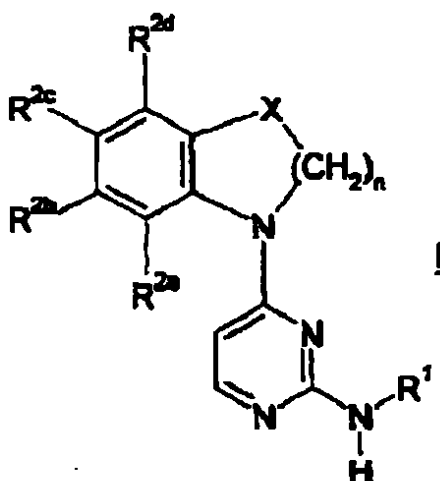
Compuestos del invento

El presente invento proporciona compuestos farmacéuticamente activos de acuerdo con la fórmula (I)

20

25

30



o una/uno de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos; en que

X es CH_2 , O, NH, $-C=O$, $-N-C(O)-NH_2$, alquil (C_1-C_6)-amino, alquil (C_1-C_6)-sulfonil-amino, fenil-sulfonil-amino, o $S(O)_y$, en que y es 0, 1 ó 2;

35

n en $-(CH_2)_n-$ es 1, 2 ó 3;

R^1 se selecciona entre los grupos que consisten en arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_9), aril (C_6-C_{10})-arilo (C_6-C_{10}), aril (C_6-C_{10})-heteroarilo (C_5-C_9), heteroaril (C_5-C_9)-

- heteroarilo (C_5-C_9), heteroaril (C_5-C_9)-arilo (C_6-C_{10}), aril (C_6-C_{10})-sulfinilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-sulfinilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-sulfinilo, aril (C_6-C_{10})-sulfonilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-sulfonilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-sulfonilo, heteroaril (C_5-C_9)-sulfinilo, heteroaril (C_5-C_9)-heteroaril (C_5-C_9)-sulfinilo, aril (C_6-C_{10})-heteroaril (C_5-C_9)-sulfinilo, heteroaril (C_5-C_9)-sulfonilo, heteroaril (C_5-C_9)-heteroaril (C_5-C_9)-sulfonilo, aril (C_6-C_{10})-heteroaril (C_5-C_9)-sulfinilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-(R⁵)sulfinilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-(R⁵)sulfinilo, aril (C_6-C_{10})-(R⁵)sulfonilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-(R⁵)sulfonilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-(R⁵)sulfonilo, heteroaril (C_5-C_9)-(R⁵)sulfinilo, heteroaril (C_5-C_9)-heteroaril (C_5-C_9)-(R⁵)sulfinilo, heteroaril (C_5-C_9)-(R⁵)sulfonilo, aril (C_6-C_{10})-heteroaril (C_5-C_9)-(R⁵)sulfonilo, heteroaril (C_5-C_9)-heteroaril (C_5-C_9)-(R⁵)sulfonilo, aril (C_6-C_{10})-amino-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-amino-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-amino-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-amino-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-heteroaril (C_5-C_9)-amino-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-heteroaril (C_5-C_9)-amino-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-heteroaril (C_5-C_9)-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-heteroaril (C_5-C_9)-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-oxi-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-oxi-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-oxi-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-oxi-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-heteroaril (C_5-C_9)-oxi-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-heteroaril (C_5-C_9)-oxi-carbonilo, (R⁵)carbonilo, (R⁵)oxi-carbonilo, (R⁵)amino-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-(R⁵)carbonilo, aril (C_6-C_{10})-(R⁵)oxi-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-(R⁵)amino-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-(R⁵)carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-(R⁵)oxi-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-(R⁵)amino-carbonilo,

- en que R⁵ se selecciona entre el grupo que consta de alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6) o alquinilo (C_2-C_6), en que los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxilo-alquilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, acil (C_1-C_6)-amino, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_3)-(difluorometilen)-alquilo (C_1-C_3), o nitro-alquilo (C_1-C_6); R⁶ es cicloalquilo (C_3-C_{10}) en que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxilo-alquilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, acil (C_1-C_6)-amino, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_3)-(difluorometilen)-alquilo (C_1-C_3), o nitro-alquilo (C_1-C_6); o R⁶ es heterocicloalquilo (C_3-C_{10}) en que el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxilo-alquilo

(C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-oxi, alquil (C₁-C₆)-amino, (alquil (C₁-C₆))₂-amino, acil (C₁-C₆)-amino, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), acil (C₁-C₆)-amino, ciano-alquilo (C₁-C₆), trifluorometil-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₃)-(difluorometilen)-alquilo (C₁-C₃), o nitro-alquilo (C₁-C₆); y

5 en que cualquiera de dichos grupos arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₉) de R¹ puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados entre:

(a) hidroxil, halo, amino, trifluorometilo, carboxil, alcoxi (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-oxi, alquil (C₁-C₆)-amino, (alquil (C₁-C₆))₂-amino, acil (C₁-C₆)-amino, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), acil (C₁-C₆)-amino, ciano-alquilo
10 (C₁-C₆), trifluorometil-alquilo (C₁-C₆), o nitro-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₃)-(difluorometilen)-alquilo (C₁-C₃), acil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-acil (C₁-C₆)-amino, amino-acilo (C₁-C₆), amino-acil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-acilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂-amino-acilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-oxi-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₂-C₆)-alquilo (C₁-C₆), piperazinil-alquilo
15 (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₅-C₉)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-tio-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-tio-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfinil-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-sulfinil-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-
20 (difluorometileno), alquil (C₁-C₃)-(difluorometilen)-alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₆)-acilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-acilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂-amino-acilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉), aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₅-C₉)-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquil' (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquil
25 (C₃-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), hidroxil-alquilo (C₂-C₆), acil (C₁-C₆)-oxi-alquilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₂-C₆), piperazinil-alquilo (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₅-C₉)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-tio-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-tio-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfinil-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-sulfinil-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfonil-alquilo
30 (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂-amino-alquilo (C₁-C₆);

(b) R⁶OCO-alquilo (C₁-C₆) en que R⁶ está seleccionado entre el grupo que consta de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₅-C₉)-alquilo (C₁-C₆); o

35 (c) R⁷-alquilo (C₂-C₆) en que R⁷ se selecciona entre el grupo que consta de piperazino, acil (C₁-C₆)-piperazino, aril (C₆-C₁₀)-piperazino, heteroaril (C₅-C₉)-piperazino, alquil (C₁-C₆)-piperazino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, heteroaril

(C₅-C₉)-alquil (C₁-C₈)-piperazino, morfolino, acil (C₁-C₈)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-morfolino, heteroaril (C₆-C₁₀)-morfolino, alquil (C₁-C₈)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₈)-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₈)-morfolino, tio-morfolino, acil (C₁-C₈)-tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-tio-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-tio-morfolino, alquil (C₁-C₈)-tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₈)-tio-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₈)-tio-morfolino, piperidino, acil (C₁-C₈)-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-piperidino, heteroaril (C₅-C₉)-piperidino, alquil (C₁-C₈)-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-(C₁-C₈)-piperidino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₈)-piperidino, pirrolidino, acil (C₁-C₈)-pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-pirrolidino, heteroaril (C₅-C₉)-pirrolidino, alquil (C₁-C₈)-pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-(C₁-C₈)-pirrolidino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₈)-pirrolidino, alcoxi (C₁-C₈)-acilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-arilo (C₆-C₁₀), y (alquil (C₁-C₈))₂-amino-acilo (C₁-C₈);

R² representa de uno a cuatro sustituyentes opcionales (de 2^a a 2^{da}), estando seleccionado cada uno de ellos independientemente entre el grupo que consta de:

(a) deuterio, halo, hidroxilo, carboxi, amino, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), alquil (C₁-C₈)-amino, (alquil (C₁-C₈))₂-amino, ciano-alquilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalcoxi (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₈)-tio, alquil (C₁-C₈)-sulfonilo, alquil (C₁-C₈)-sulfonilo, amino-CO-NH, alcoxi (C₁-C₈)-CO-NH, alquil (C₁-C₈)-CO-NH-, alquil (C₁-C₈)-CO-NH-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-CO-NH-alcoxi (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈)-carbonil-alcoxi (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈)-CO-NH-alcoxi (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-CO-NH-, alquil (C₁-C₈)-amino-CO-NH-alquilo (C₁-C₈), (alquil (C₁-C₈))₂-amino-CO-NH-alquilo (C₁-C₈), (alquil (C₁-C₈))₂-amino-CO-NH-carboxi, carboxi-alquilo (C₁-C₈), carboxi-alcoxi (C₁-C₈), bencil-oxi-carbonil-alcoxi (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-CO-, acil (C₁-C₈)-amino, alcoxi (C₁-C₈), acilo (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-oxi, acil (C₁-C₈)-alquil (C₁-C₈)-amino, alcoxi (C₁-C₈)-acilo, alquil (C₁-C₈)-amino-acilo, (alquil (C₁-C₈))₂-amino-acilo, amino-acilo (C₁-C₈), amino-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈)-carbonil-amino, alcoxi (C₁-C₈)-carbonil-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₈)-carbonil-amino, trihalometilo, trihalometil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-dihalometileno, alquil (C₁-C₃)-(dihalometilen)-alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₈), hidroxil-alquilo (C₁-C₈), acil (C₁-C₃)-oxi-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈)-alquilo (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-amino-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-tio-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈)-carbonilo, alquil (C₁-C₈)-sulfonil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-sulfonil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-sulfonil-amino, alquil (C₁-C₈)-sulfonil-amino-alquilo (C₁-C₈), amino-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-alquilo (C₁-C₈), (alquilo (C₁-C₈))₂-amino-alquilo (C₁-C₈), (C₁-C₈)-CO-alquilo (C₁-C₈), o

(b) arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉), aril (C₆-C₁₀)-arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-

- heteroarilo (C_5-C_9), heteroaril (C_5-C_9)-heteroarilo (C_5-C_9), heteroaril (C_5-C_9)-arilo (C_6-C_{10}), aril (C_6-C_{10})-sulfinilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-sulfinilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-sulfinilo, aril (C_6-C_{10})-sulfonilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-sulfonilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-sulfonilo, heteroaril (C_5-C_9)-sulfinilo, heteroaril (C_5-C_9)-heteroaril (C_5-C_9)-sulfinilo, aril (C_6-C_{10})-heteroaril (C_5-C_9)-sulfinilo, heteroaril (C_5-C_9)-sulfonilo, heteroaril (C_5-C_9)-heteroaril (C_5-C_9)-sulfonilo, aril (C_6-C_{10})-heteroaril (C_5-C_9)-sulfonilo, (R^5)sulfinilo, (R^5)sulfonilo, aril (C_6-C_{10})-(R^5)sulfinilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-(R^5)-sulfinilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-(R^5)sulfinilo, aril (C_6-C_{10})-(R^5)sulfonilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-(R^5)sulfonilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-(R^5)sulfonilo, heteroaril (C_5-C_9)-(R^5)sulfinilo, aril (C_6-C_{10})-heteroaril (C_5-C_9)-(R^5)sulfinilo, heteroaril (C_5-C_9)-heteroaril (C_5-C_9)-(R^5)sulfinilo, heteroaril (C_5-C_9)-(R^5)sulfonilo, aril (C_6-C_{10})-heteroaril (C_5-C_9)-(R^5)sulfonilo, heteroaril (C_5-C_9)-heteroaril (C_5-C_9)-(R^5)sulfonilo, aril (C_6-C_{10})-amino-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-amino-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-amino-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-amino-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-heteroaril (C_5-C_9)-amino-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-heteroaril (C_5-C_9)-amino-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-heteroaril (C_5-C_9)-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-heteroaril (C_5-C_9)-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-oxi-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-oxi-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-oxi-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-oxi-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-heteroaril (C_5-C_9)-oxi-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-heteroaril (C_5-C_9)-oxi-carbonilo, (R^5)carbonilo, (R^5)oxi-carbonilo, (R^5)amino-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-(R^5)carbonilo, aril (C_6-C_{10})-(R^5)oxi-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-(R^5)amino-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-(R^5)oxi-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-(R^5)carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-(R^5)oxi-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-(R^5)amino-carbonilo,
- 25 en que R^5 se selecciona entre el grupo que consta de alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6) o alquinilo (C_2-C_6), en que los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxilo-alquilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, acil (C_1-C_6)-amino, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_3)-(difluorometilen)-alquilo (C_1-C_3), o nitro-alquilo (C_1-C_6); R^6 es cicloalquilo (C_3-C_{10}) en que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxilo-alquilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, acil (C_1-C_6)-amino, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_3)-(difluorometilen)-alquilo (C_1-C_3), o nitro-alquilo (C_1-C_6); o R^6 es heterocicloalquilo (C_3-C_{10}) en que el grupo heterocicloalquilo

está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxilo-alquilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-oxi, alquil (C₁-C₆)-amino, (alquil (C₁-C₆))₂-amino, acil (C₁-C₆)-amino, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), acil (C₁-C₆)-amino, ciano-alquilo (C₁-C₆), trifluorometil-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₃)-
 5 (difluorometileno)-alquilo (C₁-C₃), o nitro-alquilo (C₁-C₆);

en que cualquiera de dichos grupos arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₉) de R² puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados entre:

(i) hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, carboxi, alcoxi (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-oxi, alquil (C₁-C₆)-amino, (alquil (C₁-C₆))₂-amino, acil (C₁-C₆)-amino, ciano, nitro,
 10 alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), acil (C₁-C₆)-amino, ciano-alquilo (C₁-C₆), trifluorometil-alquilo (C₁-C₆), o nitro-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₃)-
 (difluorometileno)-alquilo (C₁-C₃), acil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-acil (C₁-C₆)-amino, amino-acilo (C₁-C₆), amino-acil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-
 amino-acilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂-amino-acilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₁₀)-alquilo
 15 (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-oxi-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₂-C₆)-alquilo (C₁-C₆), piperazinil-alquilo (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
 heteroaril (C₅-C₉)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-tio-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-tio-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfinil-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-sulfinil-
 alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-sulfonil-alquilo
 20 (C₁-C₆), amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-
 (difluorometileno), alquil (C₁-C₃)-(difluorometileno)-alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₆)-acilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-acilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂-amino-acilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀),
 heteroarilo (C₅-C₉), aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₅-C₉)-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo
 25 (C₃-C₁₀), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquil (C₃-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), hidroxilo-alquilo (C₂-C₆), acil (C₁-C₆)-oxi-alquilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-
 alquilo (C₂-C₆), piperazinil-alquilo (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₅-C₉)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
 alquil (C₁-C₆)-tio-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-tio-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-
 30 sulfinil-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-sulfinil-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-
 amino-alquilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂-amino-alquilo (C₁-C₆);

(ii) R⁶OCO-alquilo (C₁-C₆) en que R⁶ está seleccionado entre el grupo que consta de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₅-C₉)-
 35 alquilo (C₁-C₆); o

(iii) R⁷-alquilo (C₂-C₆) en que R⁷ se selecciona entre el grupo que consta de piperazino, acil (C₁-C₆)-piperazino, aril (C₆-C₁₀)-piperazino, heteroaril (C₅-C₉)-

piperazino, alquil (C₁-C₆)-piperazino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, morfolino, acil (C₁-C₆)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-morfolino, alquil (C₁-C₆)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, tio-morfolino, acil (C₁-C₆)-tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-tio-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-tio-morfolino, alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, piperidino, acil (C₁-C₆)-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-piperidino, heteroaril (C₅-C₉)-piperidino, alquil (C₁-C₆)-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-(C₁-C₆)-piperidino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-piperidino, pirrolidino, acil (C₁-C₆)-pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-pirrolidino, heteroaril (C₅-C₉)-pirrolidino, alquil (C₁-C₆)-pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-(C₁-C₆)-pirrolidino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-pirrolidino, alcoxi (C₁-C₆)-acilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-arilo (C₆-C₁₀), y (alquil (C₁-C₆))₂-amino-acilo (C₁-C₆);

(c) representa R³ ó R³Y, en que R³ se selecciona entre el grupo que consta de piperazino, aril (C₆-C₁₀)-piperazino, heteroaril (C₅-C₉)-piperazino, alquil (C₁-C₆)-piperazino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, morfolino, aril (C₆-C₁₀)-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-morfolino, alquil (C₁-C₆)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-tio-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-tio-morfolino, alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, piperidino, aril (C₆-C₁₀)-tio-piperidino, heteroaril (C₅-C₉)-tio-piperidino, alquil (C₁-C₆)-tio-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-piperidino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-piperidino, pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-tio-pirrolidino, heteroaril (C₅-C₉)-tio-pirrolidino, alquil (C₁-C₆)-tio-pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-pirrolidino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-pirrolidino, e Y, si está presente, se selecciona entre el grupo que consta de alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), amino, oxígeno, tio, sulfínilo, sulfonilo, halo-alquilo (C₁-C₆), e hidroxi-alquilo (C₂-C₆);

(d) representa ZR³, en que R³ se selecciona entre el grupo que consta de piperazino, aril (C₆-C₁₀)-piperazino, heteroaril (C₅-C₉)-piperazino, alquil (C₁-C₆)-piperazino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, morfolino, aril (C₆-C₁₀)-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-morfolino, alquil (C₁-C₆)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-tio-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-tio-morfolino, alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, piperidino, aril (C₆-C₁₀)-tio-piperidino, heteroaril (C₅-C₉)-tio-piperidino, alquil (C₁-C₆)-tio-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-piperidino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-piperidino, pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-tio-

pirrolidino, heteroaril (C_5-C_9)-tio-pirrolidino, alquil (C_1-C_6)-tio-pirrolidino, aril (C_6-C_{10})-alquil (C_1-C_6)-tio-pirrolidino, heteroaril (C_5-C_9)-alquil (C_1-C_6)-tio-pirrolidino, y Z se selecciona entre el grupo que consta de alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), amino, oxígeno, tio, sulfinilo, sulfonilo, halo-alquilo (C_1-C_6) e hidroxialquilo (C_2-C_6);

(e) dos o más de los R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} , cuando son vecinos, forman conjuntamente uno o más anillos adicionales de 4, 5, 6 ó 7 átomos miembros seleccionados entre el grupo que consta de fenilo, naftilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]pirindinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizínilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazolinilo, y en que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), amino, halo, hidroxilo, carboxilo, tiol, nitro, ciano, sulfónico, halo-alquilo (C_1-C_6) e hidroxialquilo (C_2-C_6); y

(f) dos o más de los R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} , cuando son vecinos, forman conjuntamente uno o más anillos adicionales de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos miembros seleccionados entre el grupo que consta de:

(i) cicloalquilo (C_3-C_{10}), que contiene de cero a tres niveles de insaturación, seleccionado entre el grupo que consta de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, 1,3-ciclobutadienilo, 1,3-ciclopentadienilo, 1,3-ciclohexadienilo, 1,4-ciclohexadienilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,4-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.1]heptano, la forma insaturada norborn-2-eno de éste, y similares, en que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxialquilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, acil (C_1-C_6)-amino, ciano, nitro, carboxilo, tiol, sulfonilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_3)-(difluorometileno)-alquilo (C_1-C_3), halo-alquilo (C_1-C_6), o nitro-alquilo (C_1-C_6);

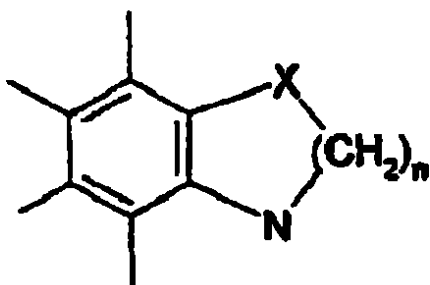
(ii) heterocicloalquilo (C_3-C_{10}) seleccionado entre el grupo que

consta de pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, dihidro-furanilo, tetrahidro-piranilo, piranilo, tio-piranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilendioxilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tio-morfolinilo, 1,2-tetrahidro-tiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidro-tiazin-3-ilo, tetrahidro-tiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidro-diazin-2-ilo, 1,3-tetrahidro-diazin-1-ilo, tetrahidro-azepinilo, piperazinilo, cromanilo, cromanilo, en que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxilo-alquilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, acil (C_1-C_6)-amino, ciano, nitro, carboxi, tiol, sulfonilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_3)-(difluorometilen)-alquilo (C_1-C_3), halo-alquilo (C_1-C_6), o nitro-alquilo (C_1-C_6); y

en que cualquiera de los grupos alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}) o heterocicloalquilo (C_3-C_{10}) que son, o comprenden una porción de, dichos uno a cuatro sustituyentes R^2 opcionales (de R^{2a} a R^{2d}) están por sí mismos opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxi (C_1-C_4), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, alquil (C_1-C_6)-alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_{10}), ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), nitro-alquilo (C_1-C_6) y acil (C_1-C_6)-amino.

De acuerdo con la práctica del invento, con respecto a la componente

25



30

de los presentes compuestos, X es CH_2 , O, $-C=O$, $-N-C(O)-NH_2$, NH, alquil (C_1-C_6)-amino, alquil (C_1-C_6)-sulfonil-amino, fenil-sulfonil-amino, o $S(O)_y$, en que y es 0, 1 ó 2; y n en $-(CH_2)_n-$ es 1, 2 ó 3. En un aspecto particularmente preferido del invento, X es CH_2 ó O, y n es = 2.

35

Correspondientemente, las estructuras de núcleos preferidos incluyen: 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 3,4-2H-2H-benzo(1,4)oxazin-6-ol; y 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina.

5 De acuerdo con la práctica preferida del invento,

R^1 es un grupo arilo (C_6-C_{10}) seleccionado respectivamente entre:

(i) fenilo y naftilo, o

R^1 es un grupo heteroarilo (C_5-C_9), que se selecciona respectivamente entre:

(ii) furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo,
 10 pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]pirindinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo,
 15 benzoisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizinilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazinilo, y radicales de 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona.

20 Adicionalmente, sustituyentes opcionales de dicho grupo arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo (C_5-C_9) R^1 se pueden seleccionar entre el grupo que consta de hidroxilo, amino, halo, trihalometilo, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-amino, dialquil ($(C_1-C_6)_2$)-amino, carboxi, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, acil (C_1-C_6)-oxi, y acil (C_1-C_6)-amino.

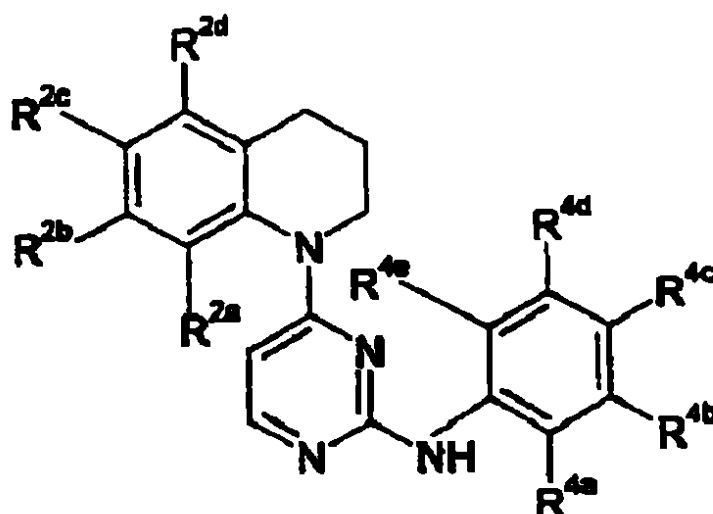
25

En una realización preferida del invento, R^1 en el compuesto es un grupo heteroarilo (C_5-C_9) seleccionado entre el grupo que consta de piridilo, tienilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiazolilo, e isotiazolilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre hidroxilo,
 30 amino, halo, trihalometilo, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-amino, dialquil ($(C_1-C_6)_2$)-amino, carboxi, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, acil (C_1-C_6)-oxi y acil (C_1-C_6)-amino; y en una realización adicionalmente preferida del invento R^1 es fenilo, opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes, que se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre hidroxilo, amino, halo, trihalometilo, alquilo (C_1-C_6),
 35 alquil (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-amino, dialquil ($(C_1-C_6)_2$)-amino, carboxi, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, acil (C_1-C_6)-oxi y acil (C_1-C_6)-amino.

De acuerdo con la práctica del invento, se prefiere adicionalmente que uno o más de los sustituyentes R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} esté seleccionado entre los grupos que constan de:

- (a) alquilo (C_1-C_6), alquini (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-amino, dialquil ($(C_1-C_6)_2$)-amino y halo; y
- (b) fenil-sulfonilo, fenil-amino-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-sulfonilo, y heteroaril (C_5-C_9)-amino-carbonilo, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consta de alquilo (C_1-C_6), alquini (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-amino, alquil ($(C_1-C_6)_2$)-amino, y halo.

En el caso de que R^1 esté representado por fenilo o fenilo sustituido, se proporcionan compuestos de acuerdo con la siguiente fórmula, en la que X es CH_2 y n es = 2, aunque se entiende que pueden aplicarse cualesquiera de los términos antes enumerados para X y para n



en que R^4 representa de uno a cinco sustituyentes opcionales (de ^{4a} a ^{4e}), estando cada uno de ellos seleccionado independientemente entre el grupo que consta de:

- (a) amino, hidroxilo, halo, ciano, nitro, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, alcoxi (C_1-C_6), acilo (C_1-C_6), y acil (C_1-C_6)-oxi;
- (b) dos o más de los R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} y R^{4e} , cuando son vecinos, forman conjuntamente uno o más anillos adicionales de 4, 5, 6 ó 7 átomos miembros seleccionados entre el grupo que consta de fenilo, naftilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo,

Δ1

- tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo-[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]pirindinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizinilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazolinilo, y en que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), amino, halo, hidroxilo, carboxi, tiol, nitro, ciano, sulfónico, halo-alquilo (C_1-C_6) e hidroxialquilo (C_2-C_6); y
- (c) dos o más de los R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} y R^{4e} , cuando son vecinos, forman conjuntamente uno o más anillos adicionales de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos miembros seleccionados entre el grupo que consta de
- (i) cicloalquilo (C_3-C_{10}), que contiene de cero a tres niveles de insaturación, seleccionado entre el grupo que consta de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, 1,3-ciclobutadienilo, 1,3-ciclopentadienilo, 1,3-ciclohexadienilo, 1,4-ciclohexadienilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,4-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.1]heptano, y la forma insaturada norborn-2-eno de éste, en que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxialquilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, acil (C_1-C_6)-amino, ciano, nitro, carboxi, tiol, sulfonilo, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_3)-(difluorometil)-alquilo (C_1-C_3), halo-alquilo (C_1-C_6) y nitro-alquilo (C_1-C_6);
- (ii) heterocicloalquilo (C_3-C_{10}) seleccionado entre el grupo que consta de pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, dihidro-furanilo, tetrahidro-piranilo, piranilo, tio-piranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilendioxilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tio-morfolinilo, 1,2-tetrahidro-tiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidro-tiazin-3-ilo, tetrahidro-tiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidro-diazin-2-ilo, 1,3-tetrahidro-diazin-1-ilo, tetrahidro-azepinilo, piperazinilo, cromenilo, cromanilo, en que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxialquilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-

82

5 oxi, alquil (C₁-C₆)-amino, (alquil (C₁-C₆))₂-amino, acil (C₁-C₆)-amino, ciano, nitro, carboxi, tiol, sulfonilo, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), acil (C₁-C₆)-amino, ciano-alquilo (C₁-C₆), trifluorometil-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₃)-(difluorometil)-alquilo (C₁-C₃), halo-alquilo (C₁-C₆), o nitro-alquilo (C₁-C₆); y

10 en que cualquiera de los grupos alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀) o heterocicloalquilo (C₃-C₁₀) que son, o comprenden una porción de, dichos uno a cuatro sustituyentes R² (de R^{2a} a R^{2d}) opcionales están por sí mismos opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxi (C₁-C₄), acil (C₁-C₆)-oxi, alquil (C₁-C₆)-amino, (alquil (C₁-C₆))₂-amino, alquil (C₁-C₆)-alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), acil (C₁-C₆)-amino, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₁₀), ciano-alquilo (C₁-C₆), trifluorometil-alquilo (C₁-C₆), nitro-alquilo (C₁-C₆) y acil (C₁-C₆)-amino.

15 Con respecto a R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d}, se prefiere que cada uno de ellos se seleccione independientemente entre los grupos que constan de:

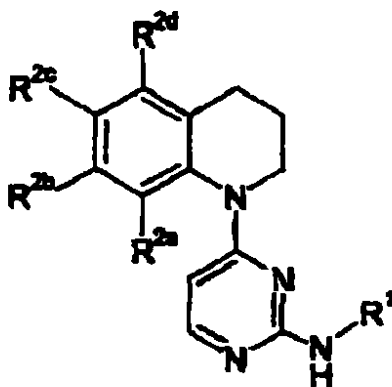
(a) alquilo (C₁-C₆), alquini (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino, dialquil ((C₁-C₆))₂-amino y halo, o

20 (b) fenil-sulfonilo, fenil-amino-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-sulfonilo y heteroaril (C₅-C₉)-amino-carbonilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consta de alquilo (C₁-C₆), alquinilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino, (alquil (C₁-C₆))₂-amino y halo.

25 Como antes se ha mencionado, cuando R¹ es fenilo, se prefiere que cualquiera de los uno a cinco sustituyentes opcionales allí situados estén seleccionados entre hidroxilo, amino, halo, trihalometilo, alquilo (C₁-C₆), alquini (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino, dialquil ((C₁-C₆))₂-amino, carboxi, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, acil (C₁-C₆)-oxi y acil (C₁-C₆)-amino.

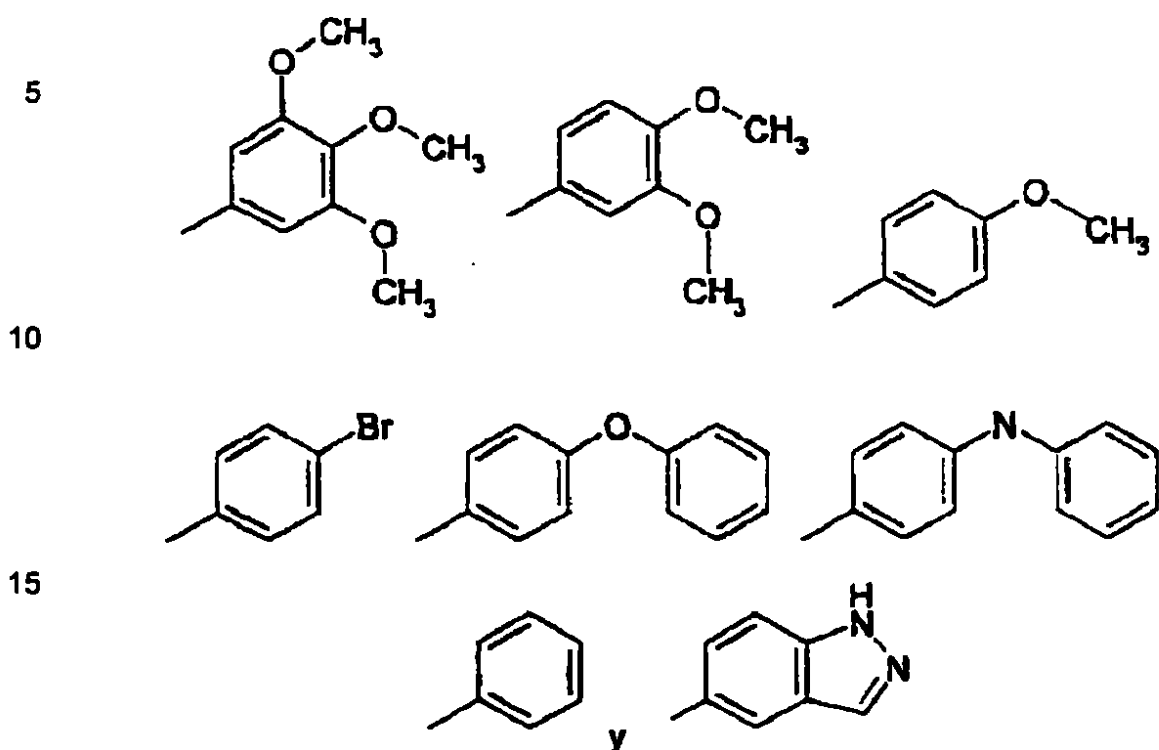
Correspondientemente, compuestos representativos del invento incluyen:

30



35

en que R¹ es, por ejemplo,



En una realización preferida adicionalmente del invento, uno o más de los grupos R² es metilo.

Compuestos representativos del invento incluyen también:

- 25 (a) 1-[(2-anilino)-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- (b) 1-[2-[(4-bromo-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- (c) 1-[2-[(4-metoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- (d) 1-[2-[(1H-indazol-5-il)]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- (e) 1-[2-[(4-fenoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- 30 (f) 1-[2-[(3,4-dimetoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- (g) 1-[2-[(3,4,5-trimetoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- (h) 1-[2-[(4,N-fenil-amino-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- 35 (i) [4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina;

- (j) 5-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il-amino]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
- (k) (2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- 5 (l) [4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina;
- (m) (6-metoxi-piridin-3-il)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- (n) (4-fluoro-3-metil-fenil)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- 10 (o) (5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- (p) 4-bencil-N-3-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-1H-pirazol-3,5-diamina;
- 15 (q) [4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina;
y
- (r) [4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina.

20 Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de este invento incluyen todos los isómeros de conformación (p.ej., isómeros cis y trans, indiferentemente que impliquen o no dobles enlaces), y todos los isómeros ópticos de compuestos de la fórmula I (p.ej., enantiómeros y diastereoisómeros), así como mezclas racémicas, diastereoisoméricas y de otros tipos de todos dichos isómeros.

25 El presente invento se refiere también a las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula I. Los ácidos que se usan para preparar las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos bases antes mencionados de este invento, son los que forman sales por adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 30 nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metano-sulfonato, etano-sulfonato, benceno-sulfonato, p-tolueno-sulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

35 El invento se refiere también a sales por adición de bases de fórmula I. Las bases químicas que se pueden usar como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I que son de naturaleza

45

ácida son las que forman sales de bases no tóxicas con dichos compuestos. Tales sales de bases no tóxicas incluyen, pero no se limitan a, las que se derivan de cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (p.ej., potasio y sodio) y cationes de metales alcalino-térreos (p.ej., calcio y magnesio), amonio o sales por adición de aminas solubles en agua tales como N-metil-glucamina-(meglumina) y las sales de alcohol-amonio y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Formulaciones farmacéuticas

10 Los compuestos del presente invento que son de naturaleza básica, son capaces de formar una amplia diversidad de diferentes sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales, con frecuencia es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto del presente invento a partir de la mezcla
15 de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable y luego simplemente convertir esta última en el compuesto base libre por tratamiento con un reactivo alcalino y subsiguientemente convertir a esta última base libre en una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales por adición de ácidos de los compuestos bases de este invento se preparan con facilidad, por ejemplo, por
20 tratamiento del compuesto base con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido inorgánico u orgánico escogido en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico apropiado, tal como metanol o etanol. Después de cuidadosa evaporación del disolvente, se obtiene con facilidad la deseada sal sólida. La deseada sal de ácido se puede precipitar también a partir de una solución de la base
25 libre en un disolvente orgánico añadiendo a esta solución un ácido inorgánico u orgánico apropiado.

Los compuestos del presente invento que son de naturaleza ácida, son capaces de formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de dichas sales incluyen las sales de metales alcalinos o de
30 metales alcalino-térreos y, particularmente, las sales de sodio y potasio. Estas sales se preparan todas ellas por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de este invento son las que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos de carácter ácido del presente invento. Tales sales de bases no tóxicas incluyen las
35 que se derivan de cationes farmacológicamente aceptables tales como los de sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales se pueden preparar con facilidad tratando los correspondientes compuestos de carácter ácido con una solución acuosa que

96

contiene los deseados cationes farmacológicamente aceptables, y luego evaporando la solución resultante hasta sequedad, preferiblemente bajo presión reducida. Alternativamente, estas sales se pueden preparar también mezclando conjuntamente soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos de carácter ácido y el deseado alcóxido de metal alcalino, y luego evaporando la solución resultante hasta sequedad de la misma manera que anteriormente. En cualquiera de los casos, se emplean preferiblemente cantidades estequiométricas de reactivos con el fin de asegurar la completión de la reacción y rendimientos máximos del producto final deseado.

Las composiciones del presente invento se pueden formular de una manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, los compuestos activos del invento se pueden formular para administración por vía oral, bucal, intranasal, parenteral (p.ej., intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal, o en una forma apropiada para su administración por inhalación o insuflación. Los compuestos activos del invento se pueden formular también para un suministro prolongado.

Para administración por vía oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, tabletas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de aglutinación (p.ej., almidón de maíz previamente gelatinizado, poli(vinil-pirrolidona) o hidroxipropil-metil-celulosa); materiales de carga (p.ej., lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (p.ej., estearato de magnesio o sílice); desintegrantes (p.ej., almidón de patata o almidón-glicolato de sodio); o agentes humectantes (p.ej., lauril-sulfato de sodio). Las tabletas pueden ser revestidas por métodos bien conocidos en el sector de la técnica. Las preparaciones líquidas para administración por vía oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo apropiado antes del uso. Tales preparaciones líquidas se pueden producir por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes suspendedores (p.ej., jarabe de sorbitol, metil-celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (p.ej., lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (p.ej., aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (p.ej., los p-hidroxi-benzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Para administración por vía bucal, la composición puede tomar la forma de tabletas o pastillas rómbicas formuladas de una manera convencional.

Los compuestos activos del invento se pueden formular para administración por vía parenteral por inyección, inclusive usando técnicas convencionales de



cateterización o infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria, p.ej., en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes suspendedores, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de un polvo para su reconstitución con un vehículo apropiado, p.ej., agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos activos del invento se pueden formular también en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p.ej., que contienen bases convencionales para supositorios, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para administración por vía intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos del invento se suministran convenientemente en la forma de una solución o suspensión a partir de un recipiente de proyección con bomba, que es exprimido o bombeado por el paciente en una presentación de proyección de aerosoles a partir de un recipiente puesto a presión o un nebulizador, con el uso de un agente propulsor apropiado, p.ej., dicloro-difluoro-metano, tricloro-fluoro-metano, dicloro-tetrafluoro-etano, dióxido de carbono u otro gas apropiado. En el caso de un aerosol puesto a presión, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad dosificada. El recipiente puesto a presión o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y los cartuchos (que se hacen, por ejemplo, de gelatina) para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular de manera que contengan una mezcla de polvos de un compuesto del invento y una base en polvo apropiada, tal como lactosa o almidón.

Una dosis propuesta de los compuestos activos del invento para su administración por vía oral, parenteral o bucal a un ser humano adulto de término medio para el tratamiento de las condiciones antes citadas (p.ej., artritis reumatoide) es de 0,1 a 1.000 mg del ingrediente activo por dosis unitaria que se podrían administrar, por ejemplo, de 1 a 4 veces por día.

Las formulaciones de aerosoles para tratamiento de las condiciones antes citadas (p.ej., asma) en un ser humano adulto de término medio están dispuestas preferiblemente de manera tal que cada dosis medida o "bocanada" de aerosol contenga de 20 µg a 1.000 µg del invento. La dosis diaria global con un aerosol estará dentro del margen de 0,1 mg a 1.000 mg. La administración puede efectuarse varias veces por día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, dando por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis

AB

cada vez.

Como se reconoce bien, la dosis exacta, y el método así como la temporización de la administración de ésta, son aptas para determinación por los expertos en el sector de la técnica, y dependen de numerosos factores inclusive la actividad del compuesto terapéutico, las propiedades de la formulación de éste, la naturaleza y situación del tejido diana, y las particularidades del estado morbozo como el que exista en un paciente particular.

Un compuesto de fórmula (I) administrado en una forma farmacéuticamente aceptable o bien a solas o en combinación con uno o más agentes adicionales que modulan el sistema inmunitario de un mamífero o con uno o más agentes anti-inflamatorios. Tales agentes adicionales pueden incluir, pero no se limitan a, ciclosporina A (p.ej. Sandimmune® o Neoral®), rapamicina, FK-506 (Tacrolimus), leflunomida, desoxiespergualina, micofenolato (p.ej. Cellcept®), azatioprine (p.ej. Imuran®), daclizumab (p.ej. Zenapax®), OKT3 (p.ej. Orthocolone®), AtGam, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, y esteroides antiinflamatorios (p.ej. prednisolona o dexametasona). Dichos agentes se pueden administrar como parte de las mismas formas de dosificación o de formas de dosificación separadas, a través de las mismas o diferentes rutas de administración, y con los mismos o diferentes esquemas de administración de acuerdo con la práctica farmacéutica clásica.

Como ejemplos, el FK506 (Tacrolimus) se puede administrar por vía oral a razón de 0,10-0,15 mg/kg de peso corporal, cada 12 horas, dentro de las primeras 48 horas después de una operación quirúrgica. La dosis se vigila por medición del Tacrolimus en suero a través de los niveles.

La ciclosporina A (formulación oral o intravenosa de Sandimmune®, o solución oral o cápsulas de Neoral®) se puede administrar por vía oral a razón de 5 mg/kg de peso corporal, cada 12 horas dentro de las 48 horas después de una operación quirúrgica. La dosis se vigila por medición de la ciclosporina A en sangre a través de los niveles.

Los agentes activos se pueden formular para suministro prolongado de acuerdo con métodos bien conocidos por los que poseen experiencia ordinaria en el sector de la técnica. Ejemplos de dichas formulaciones se pueden encontrar en las patentes de los Estados Unidos de América 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742 y 3.492.397.

El presente invento es evidenciado por los siguientes ejemplos.

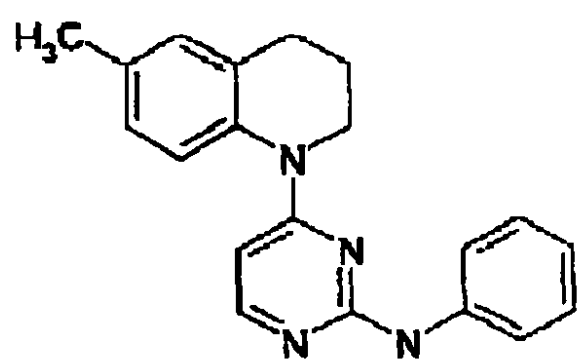
49

Ejemplos

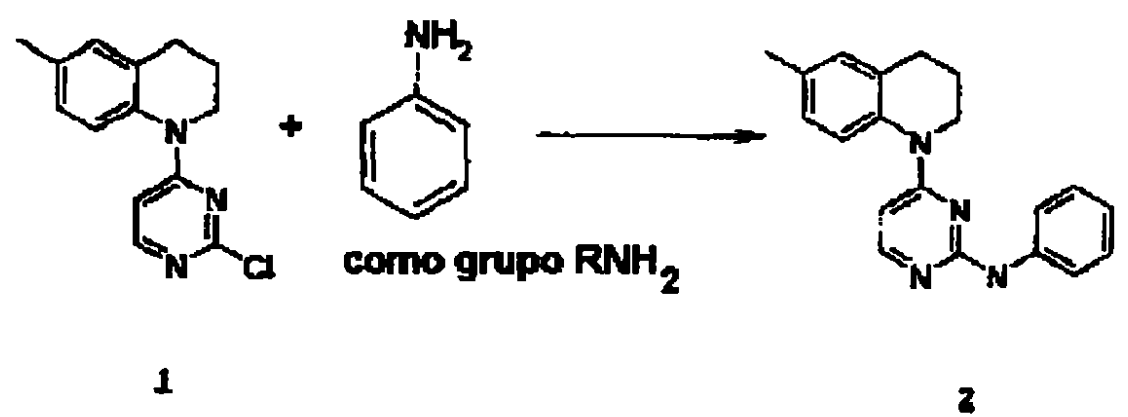
Ejemplo 1 Preparación de 1-[(2-anilino)-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.

5

10



Se añadió 6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (33,7 mmol) a una mezcla de
 15 2,4-dicloro-pirimidina (33,5 mmol) y trietil-amina (37 mmol) en EtOH (62 ml). La
 mezcla de reacción se puso a refluxo durante 3 h, se enfrió a la temperatura
 ambiente, y los materiales volátiles se eliminaron por evaporación rotatoria. El sólido
 remanente se extrajo con una mezcla de EtOAc y H₂O. Las capas de EtOAc se
 combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los materiales volátiles se
 20 eliminaron luego por evaporación rotatorio. El sólido residual se recrystalizó en una
 mezcla de EtOAc y hexano para dar el compuesto 1, como se describe seguidamen-
 te, 1-(2-cloro-pirimidin-4-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina [¹H-NMR(DMSO-d₆):
 8,87 (d, J=6, 1H) 7,28 (d, J=8, 1H) 7,04 (s, 1H) 7,00 (d, J=8, 1H) 6,93 (d, J=6, 1H)
 3,79 (m, 2H) 2,65 (m, 2H) 1,85 (m, 2H): m/z 260 (M+1)]. El grupo 4-cloro existente en
 25 la 2,4-dicloro-pirimidina fue desplazado selectivamente.



50

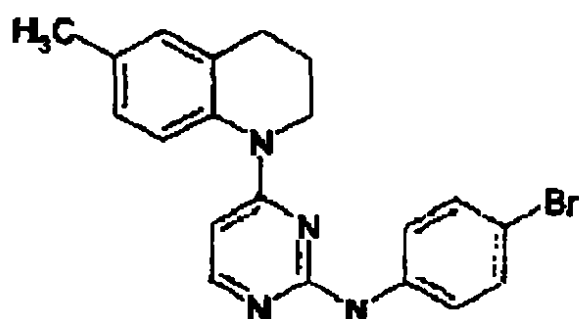
El tratamiento subsiguiente del compuesto 1 con la apropiada amina (en este caso anilina) proporciona el producto 2, en el que el átomo de 2-cloro situado en la pirimidina ha sido reemplazado por el sustituyente pretendido. Se añadió anilina (0,173 mmol) a la 1-(2-cloro-pirimidin-4-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (0,154 mmol) en 3 ml de una mezcla de acetona, agua y ácido clorhídrico (10:15:0,2) y se calentó a 50°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y el sólido precipitado se filtró y recristalizó luego en acetato de etilo para dar 1-[(2-anilino)-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina [¹H-NMR(DMSO-d₆): 7,95 (d, J=8, 1H) 7,54 (d, J=8, 2H) 7,35 (m, 3H) 7,14 (m, 1H) 7,08 (m, 2H) 6,60 (d, J=8, 1H) 3,91 (m, 2H) 2,67 (m, 2H) 2,28 (s, 3H) 1,93 (m, 2H). m/z: 317 (M+1)].

En los Ejemplos 2-8 siguientes, los procedimientos de síntesis fueron muy similares, excepto en lo referente a la selección de la amina apropiada para que reaccione en la posición de 2-cloro en el anillo de pirimidina.

15

Ejemplo 2 1-[2-[(4-bromo-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.

20



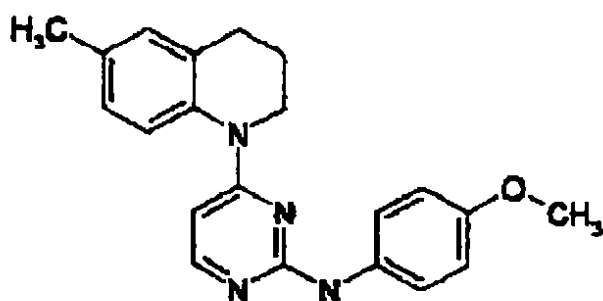
25

¹H-NMR(DMSO-d₆): 7,96 (d, J=7, 1H) 7,53 (m, 4H) 7,31 (d, J=8, 1H) 7,09 (s, 1H) 7,07 (d, J=7, 1H) 6,60 (d, J=8, 1H) 3,90 (m, 2H) 2,66 (m, 2H) 2,28 (s, 3H) 1,91 (m, 2H). m/z: 395, 397 (M+1).

30

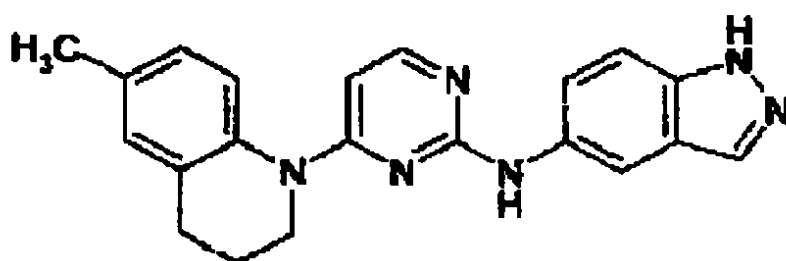
8

Ejemplo 3 1-[2-[(4-metoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.



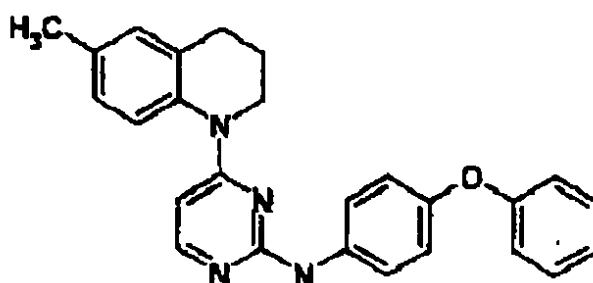
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 7,88 (b, 1H) 7,41 (d, J=8, 2H) 7,30 (d, J=8, 1H) 7,09 (s, 1H) 7,06 (d, J=8, 1H) 6,95 (d, J=8, 2H) 6,55 (d, J=8, 2H) 3,89 (m, 2H) 3,74 (s, 3H) 2,67 (m, 2H) 2,28 (s, 3H) 1,91 (m, 2H). m/z: 347 (M+1).

Ejemplo 4 1-[2-[(1H-indazol-5-il)]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.



$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 9,11 (s, 1H) 8,17 (s, 1H) 7,95 (d, J=6, 1H) 7,84 (s, 1H) 7,49 (d, J=8, 1H) 7,35 (d, J=8, 2H) 7,27 (d, J=8, 1H) 6,99 (s, 1H) 6,96 (d, J=8, 1H) 6,34 (d, J=7, 1H) 3,83 (m, 2H) 2,64 (m, 2H) 2,22 (s, 3H) 1,85 (m, 2H). m/z: 357 (M+1).

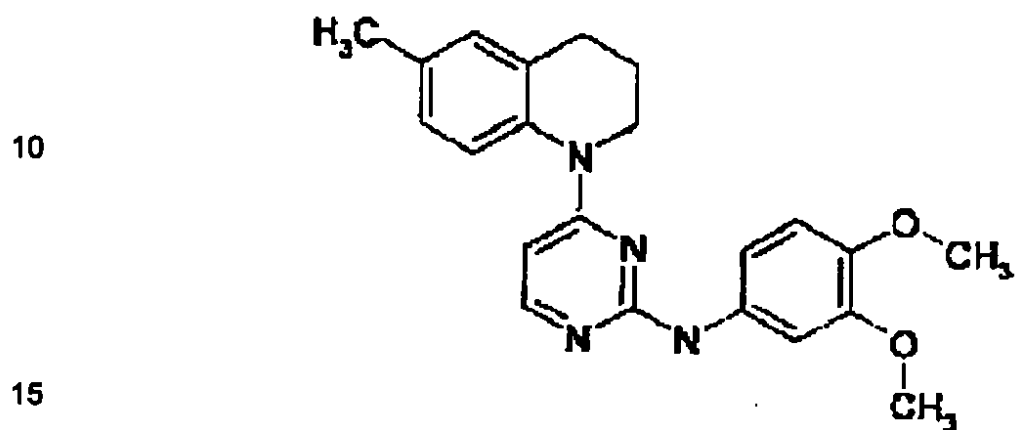
Ejemplo 5 1-[2-[(4-fenoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.



52

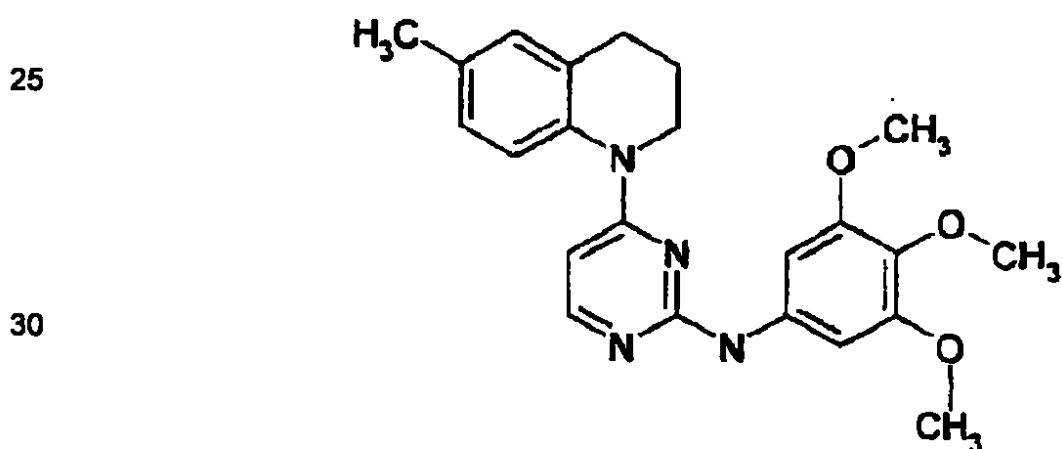
¹H-NMR(DMSO-d₆): 9,20 (s, 1H) 7,94 (d, J=8, 1H) 7,71 (d, J=9, 2H) 7,31 (m, 2H) 7,24 (d, J=8, 1H) 7,03 (t, J=8, 1H) 6,98 (s, 1H) 6,95 (d, J=8, 1H) 6,90 (m, 4H) 6,37 (d, J=7, 1H) 3,83 (m, 2H) 2,64 (m, 2H) 2,22 (s, 3H) 1,85 (m, 2H). m/z: 409 (M=1).

5 **Ejemplo 6** 1-[2-[(3,4-dimetoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.



m/z 377 (M+1)

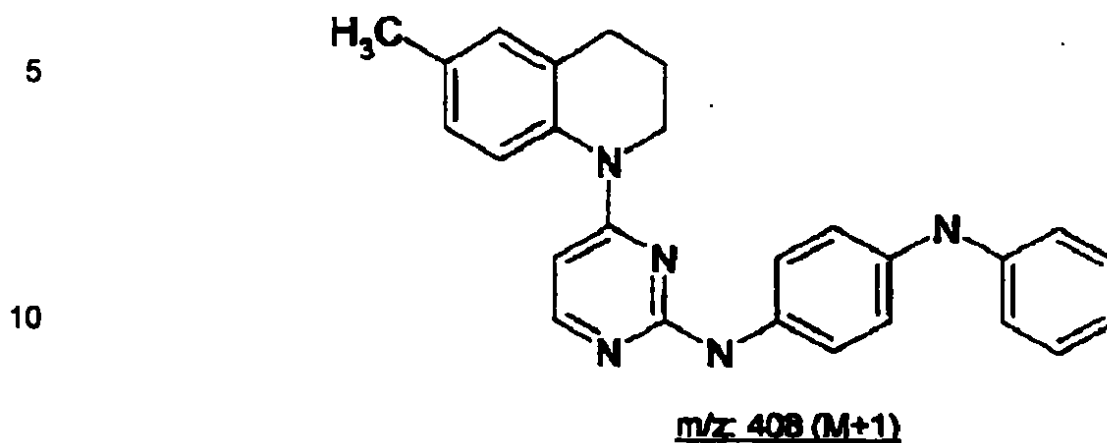
20 **Ejemplo 7** 1-[2-[(3,4,5-trimetoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.



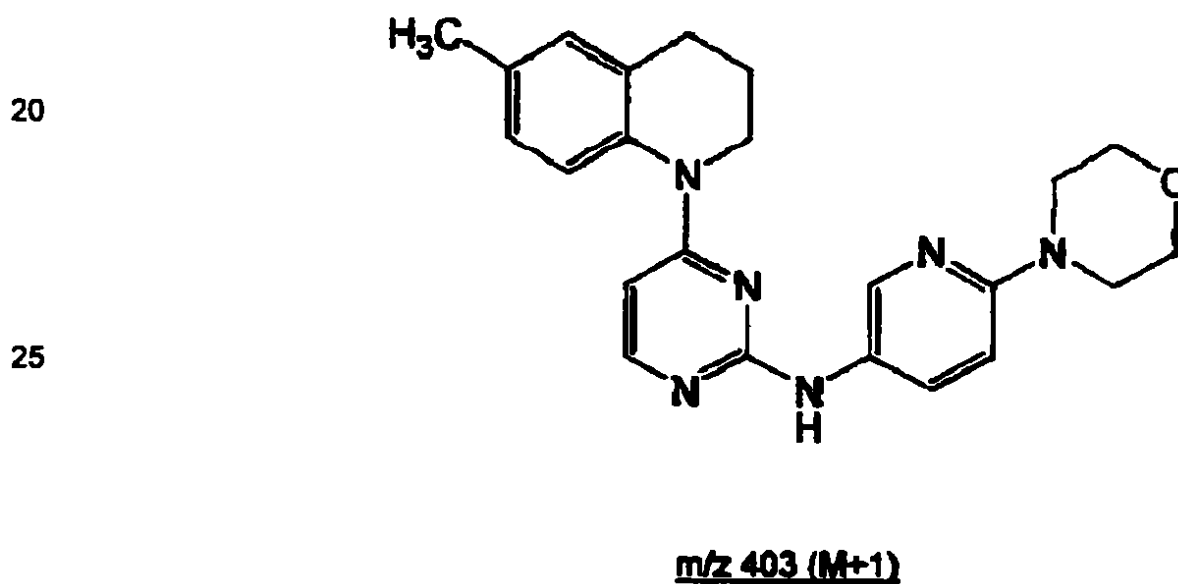
m/z 407 (M+1)

35

Ejemplo 8 1-[2-[(4,N-fenil-amino-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.

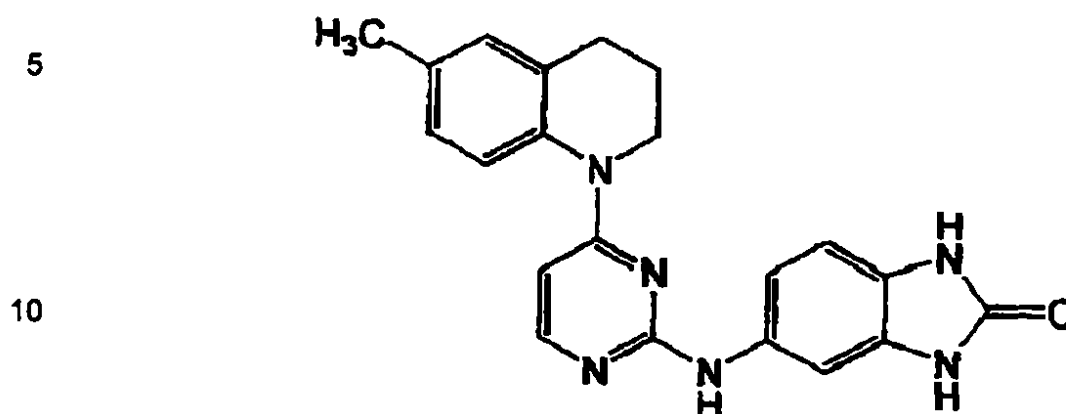


15 **Ejemplo 9** [4-(6-Metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina.



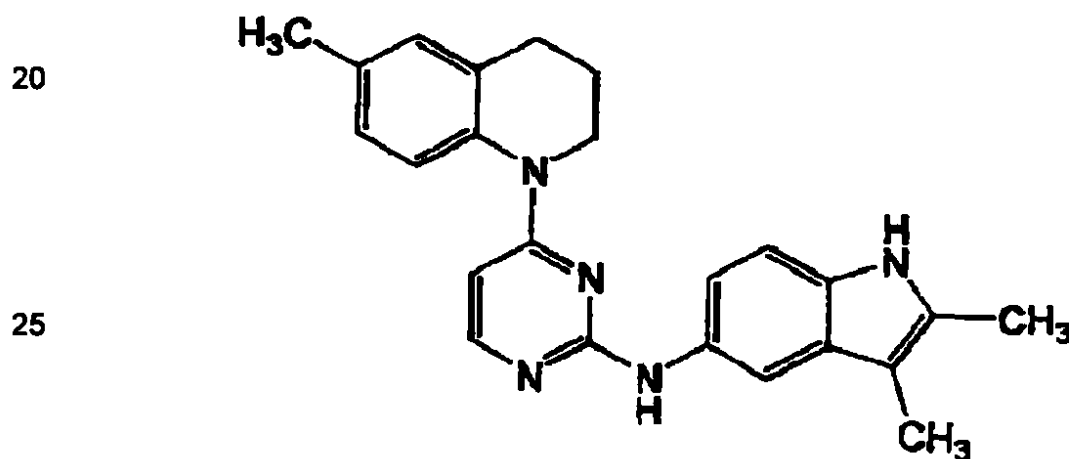
3A

Ejemplo 10 5-[4-(6-Metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il-amino]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona.



m/z 373 (M+1)

Ejemplo 11 (2,3-Dimetil-1H-indol-5-il)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina.

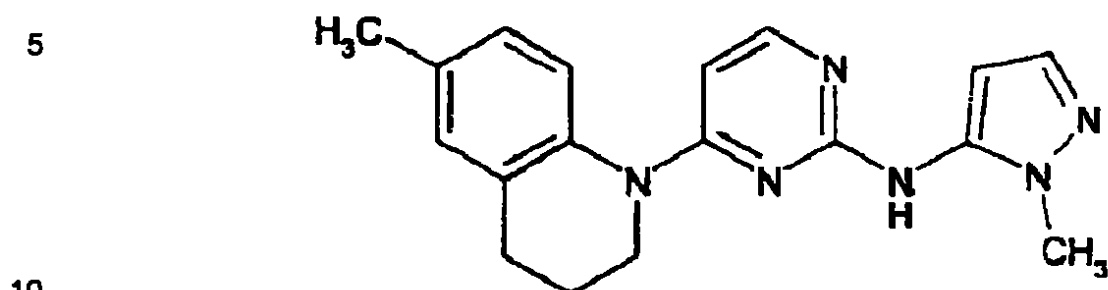


m/z 384 (M+1)

30

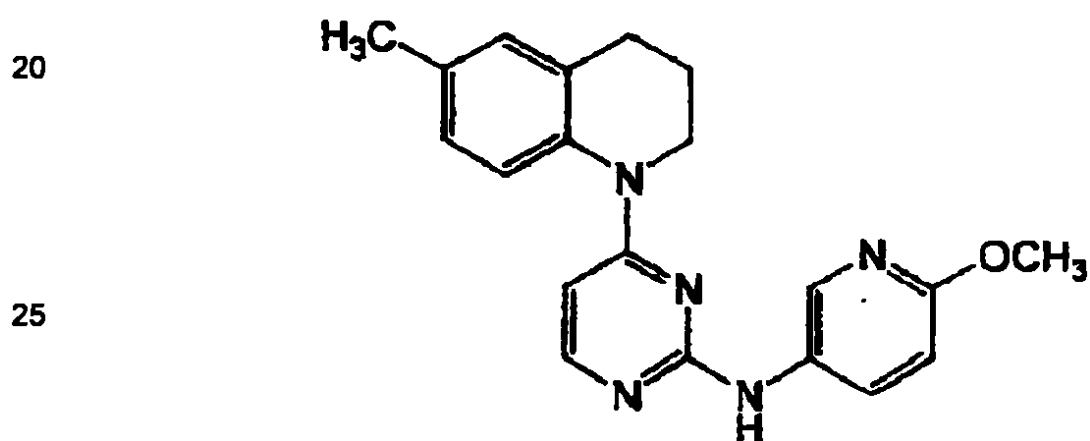
35

Ejemplo 12 [4-(6-Metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.



m/z 321 (M+1)

Ejemplo 13 (6-Metoxi-piridin-3-il)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina.



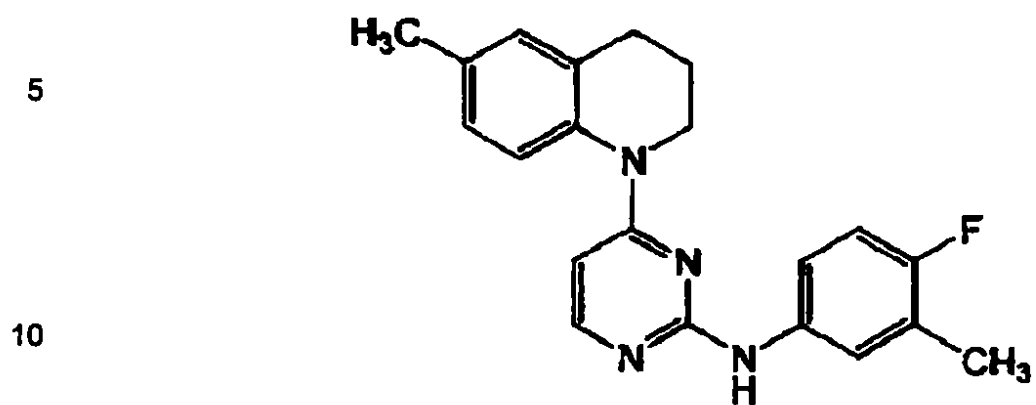
m/z 348 (M+1)

30

56

- 40 -

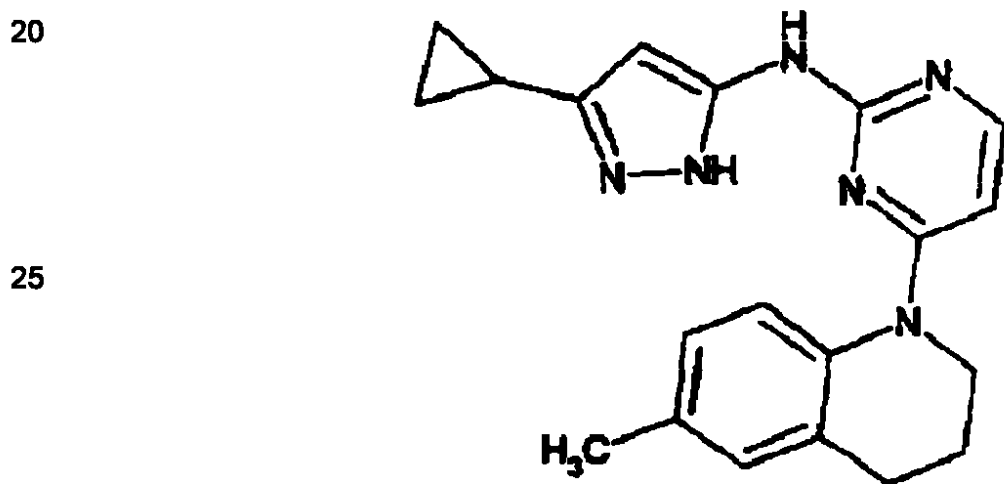
Ejemplo 14 (4-Fluoro-3-metil-fenil)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-
pirimidin-2-il]-amina.



m/z 349 (M+1)

15

Ejemplo 15 (5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-
1-il)-pirimidin-2-il]-amina.

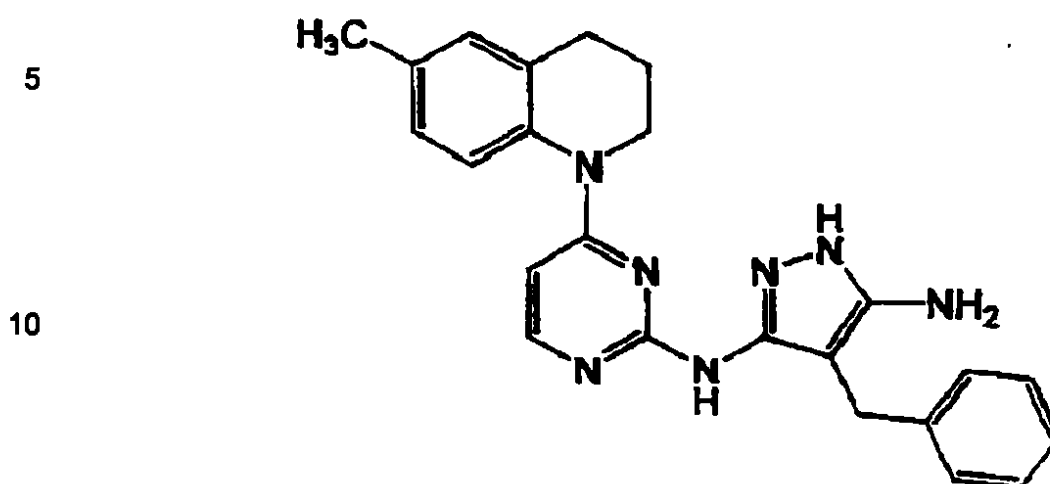


m/z 347 (M+1)

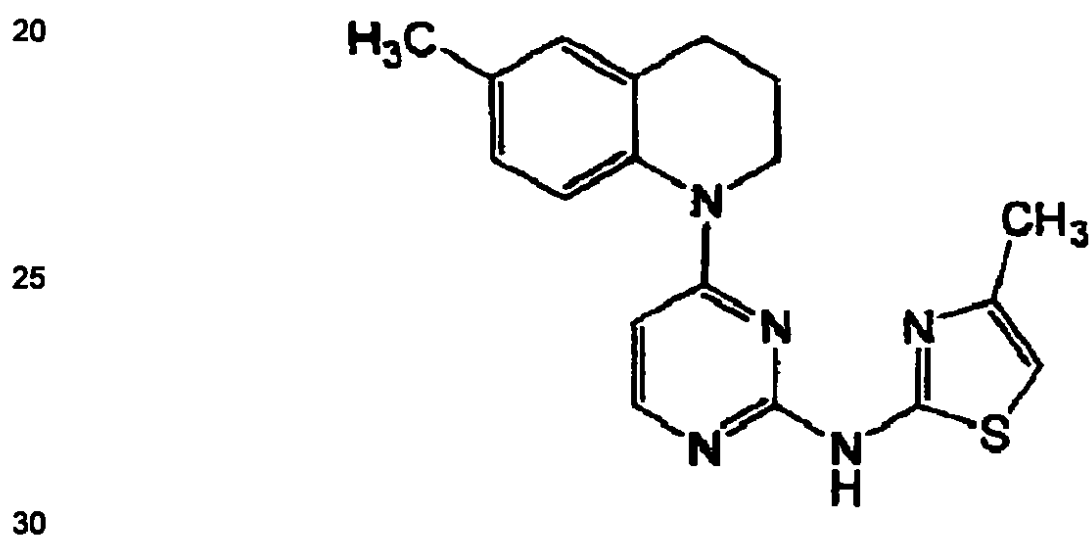
57

- 41 -

Ejemplo 16 4-Bencil-N-3-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-1H-pirazol-3,5-diamina.



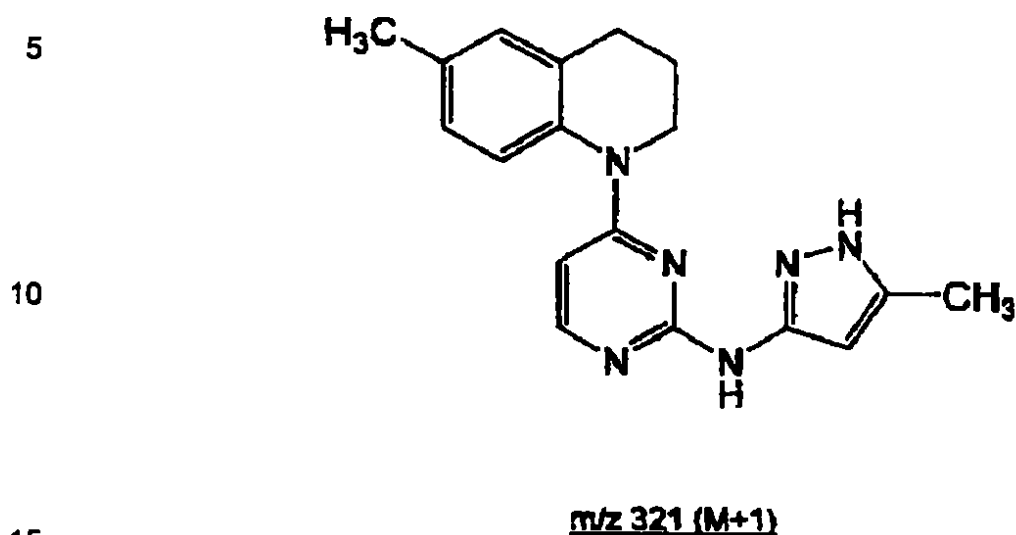
Ejemplo 17 [4-(6-Metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina.



m/z 338 (M+1)

35

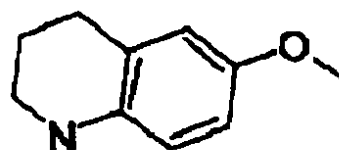
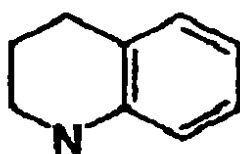
Ejemplo 18 [4-(6-Metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina.



Ejemplo 19 Ejemplos adicionales de grupos de 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina sustituidos.

20 Aún cuando los ejemplos anteriores describen el uso del grupo 6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina como uno de los reaccionantes, resultará inmediatamente evidente que numerosos grupos de 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina sustituidos adicionales, o grupos afines, son útiles en la práctica del invento, y se pueden preparar por rutas químicas reconocidas o se pueden obtener a partir de fuentes comerciales. Ejemplos representativos incluyen:

25



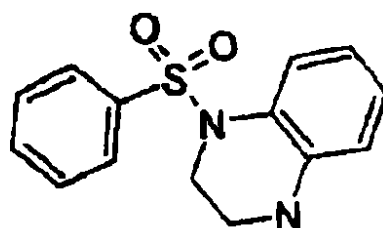
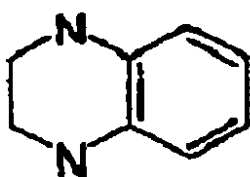
30

1,2,3,4-tetrahidro-quinolina

6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina

50

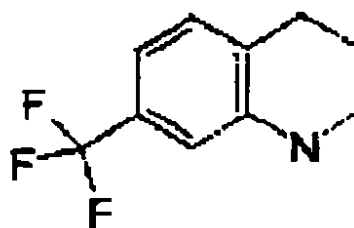
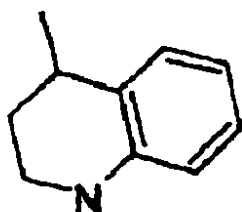
5



1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina

1-fenil-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina

10

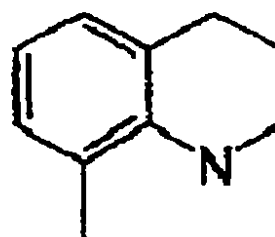
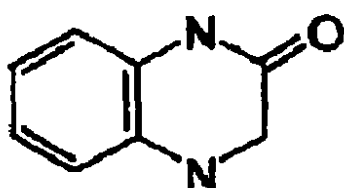


15

20

4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina

7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina



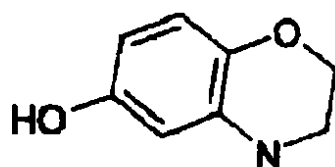
25

30

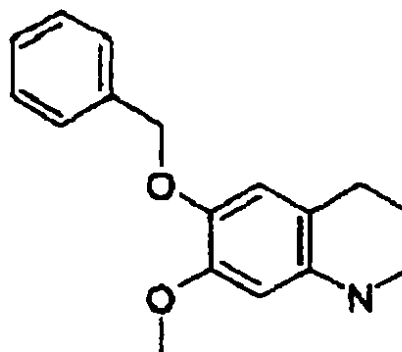
2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina

8-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina

5



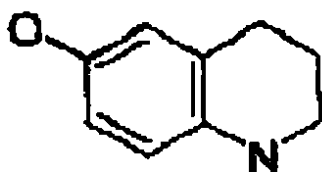
10



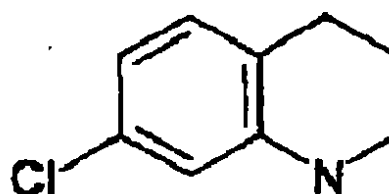
3,4-dihydro-2H-benzo(1,4)oxazin-6-ol

6-benzoyloxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

15



20

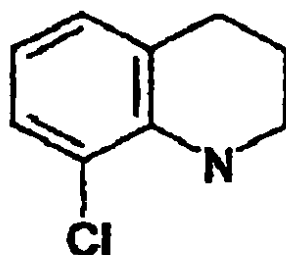


25

6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

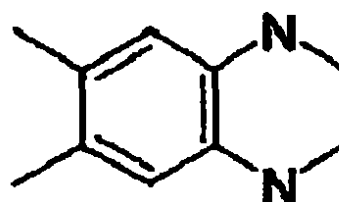
7-chloro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

30



35

8-chloro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline



8,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline

La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para regular en sentido descendente la función del sistema inmunitario se demuestra por los siguientes ejemplos adicionales.

5 **Ejemplo 20 Análisis de células enteras a corto plazo para compuestos que inhiben a las enzimas *lck*, *ZAP-70* e *itk***

El presente análisis mide la interleuquina-2 (IL-2) segregada a partir de células T estimuladas como continuación de una fijación a las células (en el TcR) por agonistas conocidos, anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28. Los compuestos inhibidores de PTK impiden la señalización corriente abajo y la activación de las células dianas inhibiendo la fosforilación de polipéptidos de células T que es necesaria para los sucesos de señalización corriente abajo (como continuación de la fijación al TcR) que en caso contrario resultarían de la fijación del antígeno.

En el análisis, células Jurkat se incuban con el fármaco candidato durante una hora y luego se estimulan con anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28 proporcionados sobre perlas magnéticas recuperables. Después de estimulación durante 18 horas, los materiales sobrenadantes celulares se analizan en cuanto a interleuquina-2 por inmunoanálisis. Los siguientes reactivos se usan en el análisis:

(a) perlas Dynabeads® M-450 revestidas con IgG de cordero anti-ratón (Dynal Co., N° de producto 110.02);

(b) un anticuerpo monoclonal anti-CD3 tal como el "OKT3", que es capaz de señalizar a través del complejo con el receptor de células T cuando está reticulado;

(c) un anticuerpo monoclonal anti-CD28, que es capaz de señalizar a través del complejo con el receptor de células T cuando está reticulado;

(d) el medio RPMI (Gibco);

(e) un RPMI suplementado, al que se ha añadido un suero de ternero fetal al 10 %, aminoácidos no esenciales (Gibco # 00467, la concentración final es de 1/100 la del material de reserva), suficiente cantidad de penicilina/estreptomicina y, opcionalmente, % (p/p) de L-glutamina;

(f) estuche para análisis de IL-2 humana, (R&D Systems, N° de catálogo D2050);

(g) dimetil-sulfóxido (DMSO), Sigma Chemical Co., N° de catálogo D2650;

(h) placas de fondo plano con 96 pocillos (Costar, N° de catálogo 3596);

35 y

(i) placas de polipropileno con 96 pocillos (de fondo en U, Costar N° de catálogo 3365).

Las perlas Dynabeads® se preparan para análisis añadiendo 6 microgramos del anticuerpo anti-CD28 y 120 microgramos del anticuerpo anti-CD3 a 4×10^8 perlas, en un volumen de 1 ml de una solución del medio RPMI suplementado, seguido por incubación durante 1-3 horas a la temperatura ambiente con suave volteo. Las perlas
5 totalmente complejadas se lavan luego 3 veces con 1 ml del medio RPMI y luego se diluyen hasta una densidad de perlas de $2,5 \times 10^7$ /ml en el RPMI suplementado. Las perlas se pueden almacenar a 4°C. Se apreciará que los antígenos de superficie de las glicoproteínas CD3 y CD28 humanas pueden tener epítomos contra los que se pueden generar anticuerpos monoclonales, y que poseen afinidad suficiente para
10 permitir un desarrollo apropiado del análisis. Generalmente, se prefiere que los anticuerpos tengan una constante K_A de aproximadamente 10^8 o menor. Se conocen en el sector de la técnica y/o están disponibles para su adquisición, anticuerpos anti-CD3 humana y anti-CD28 adicionales.

Antes del análisis, se deben preparar también placas para diluciones del
15 fármaco. Los compuestos de ensayo son diluidos en serie (en triplicado) en concentraciones desde 960 micromolar a 960 nanomolar en placas de polipropileno con 96 pocillos usando diluciones de $\frac{1}{2}$ log. Las soluciones diluyentes contienen DMSO en concentraciones apropiadas para asegurar que los compuestos en ensayo sean mantenidos a 9,6 % de DMSO (v/v = volumen/volumen) durante las diluciones.
20 El propio análisis es inhibido por DMSO y es esencial que la concentración de DMSO sea mantenida constante.

El protocolo de ensayo es luego como sigue. En un análisis típico, se transfieren 5 microlitros del compuesto de ensayo (el margen de concentraciones en las placas de dilución finales está situado en concentraciones entre 960 micromolar
25 y 960 nanomolar) desde la placa con la dilución final a una placa de ensayo de células Jurkat (placa de fondo plano con 96 pocillos) que se lleva hasta un volumen final de 150 microlitros con el RPMI suplementado. A la dilución resultante de 1 a 30, la concentración final de DMSO es de 0,32 % (v/v). Luego se añaden $1,25 \times 10^5$ células Jurkat a cada pocillo (a través de 125 microlitros del medio RPMI suplementado que contiene las células a una densidad en éste de 1×10^6 /ml). Las células se
30 incuban con los compuestos inhibidores de ensayo durante 1 hora a 37°C.

Después de esta incubación, se añade a cada pocillo de ensayo una cantidad de 20 microlitros de la suspensión de perlas (con una densidad de perlas de $2,5 \times 10^7$ /ml en el RPMI suplementado) plenamente complejadas (como resultado, se
35 usan 5×10^5 perlas/pocillo), y se continúa la incubación durante 18 horas a 37°C. Los materiales sobrenadantes procedentes de cada pocillo se transfieren a placas de fondo en V con 96 pocillos con el fin de sedimentar las células y las perlas. Luego los

materiales sobrenadantes se analizan en cuanto a interleuquina-2 con el estuche para IL-2 humana (R&D, # D2050) de acuerdo con las instrucciones allí contenidas.

El análisis no discrimina específicamente entre una inhibición de la activación de células causada por inhibición de las enzimas PTK *lck*, ZAP-70 y *itk*, o cualquier combinación de ellas, pero sirve como un útil escrutinio de compuestos prometedoros.

Se analizan los datos por regresión polinómica y se analizan usando un programa MACRO.

10 **Ejemplo 21 Escrutinio en cuanto a compuestos supresores de inmunidad que inhiben la actividad como quinasa de la enzima *lck***

En el siguiente análisis, se determina la potencia de un compuesto de ensayo como un valor de CI_{50} , es decir, la concentración de compuesto que se necesita, en condiciones de análisis, para inhibir el 50 % de la actividad de fosforilación de *lck*. El presente análisis, el sustrato de *lck* es "PGT", poli(glu-tyr) en forma de la sal de sodio. En el análisis se usan los siguientes reactivos:

- (a) DMSO (Sigma, N° de catálogo D2650);
- (b) medio de Dulbecco diluido a 1:1 con PBS (Sigma, N° de catálogo 14.190-136);
- 20 (c) detergente Tween-20 (Sigma, N° de catálogo P1379);
- (d) albúmina de suero bovino (Sigma, N° de catálogo A-7030);
- (e) ATP (Sigma, N° de catálogo A5394);
- (f) PGT (Sigma, N° de catálogo P-0275);
- (g) placas Nunc Maxisorp (Van Waters & Rogers, N° de catálogo 62409-004);
- 25 (h) la enzima *lck*-GST (una proteína de fusión de *lck* y glutatión S-transferasa, expresada a partir de un sistema de vector de *Baculovirus*, y purificada en una columna de afinidad con glutatión);
- (i) tampón para revestimiento de placas (100 µg/ml de PGT en PBS);
- (j) tampón para bloqueo (albúmina de suero bovino al 3 % en PBS);
- 30 (k) tampón para fosforilación (Hepes 50 mM, de pH 7.4, NaCl 125 mM, MgCl₂ 24 mM);
- (l) tampón para análisis (ATP 0,3 µM en el tampón (k));
- (m) tampón para lavado (Tween-20 al 0,05 % en PBS);
- (n) para el anticuerpo de detección, el anticuerpo anti-fosfotirosina, PY-20,
- 35 proporcionado como un conjugado con peroxidasa de rábano rústicano ("HRP") (ICN, N° de catálogo 69-151-1);

64

(o) sustrato TMB Microwell Peroxidase (Kirkegaard y Perry, N° de catálogo 50-76-05);

(p) solución para detención (H_2SO_4 0,09 M); y

(q) placas de polipropileno de 96 pocillos (Costar, fondo en U, N° de catálogo 5 3365).

Dilución en serie de compuestos de ensayo en placas

Los compuestos de ensayo se solubilizan en DMSO (al 100 %) y se llevan a 10 mM como soluciones de reserva. En este diseño representativo, cada placa para diluciones de fármaco hecha de polipropileno con 96 pocillos contiene 3 compuestos que son diluidos en serie 8 veces, con un factor de dilución de cuatro para cada dilución. Las diluciones se realizan en DMSO al 50 % y se ajustan de manera tal que cada dilución en serie se haga en triplicado.

Antes de la dilución 1, el compuesto de ensayo está presente a 250 μM (preparada añadiendo 5 μl del compuesto 10 mM a 195 μl de DMSO al 50 %. Desde este punto se hacen diluciones cuádruples consecutivas. Por ejemplo, la dilución 2 se hace mezclando 25 μl de la dilución 1 con 75 μl de DMSO al 50 %, y la dilución 3 se hace mezclando 25 μl de la dilución 2 con 25 μl de DMSO, y similares. De esta manera, se harán consecutivas diluciones cuádruples en serie a 250 μM , 62,5 μM , 15,6 μM , 3,9 μM , 0,98 μM , 0,24 μM , 0,06 μM y 0,015 μM . Correspondientemente, para el compuesto de ensayo 1, las diluciones en serie consecutivas avanzan por los pocillos desde A(1-3), a A(4-6), a A(7-9), a A(10-12), a B(1-3), a B(4-6), a B(7-9), a B(10-12). Para el compuesto de ensayo 2, las diluciones en serie consecutivas avanzan por los pocillos desde C(1-3), a C(4-6), a C(7-9), a C(10-12), a D(4-6), a D(10-12), a E(1-3), a E(4-6). Para el compuesto de ensayo 3, las diluciones en serie consecutivas avanzan por los pocillos desde E(7-9), a E(10-12), a F(1-3), a F(4-6), a F(7-9), a F(10-12), a G(1-3), a G(4-6). Adicionalmente, los pocillos D(1-3) y D(7-9) contienen solamente DMSO al 50 % (sin compuesto) y se usan como testigos positivos y negativos. Todos los otros pocillos en la placa, G(7-12) y H(1-12) se dejan sin usar. Luego, se realiza una dilución adicional a 25 veces cuando las muestras de compuestos de ensayo resultantes (de 5 μl) se transfieren desde la placa para diluciones de fármaco a los pocillos de la placa para análisis (véase seguidamente), conteniendo cada uno de ellos 120 μl de componentes de análisis. Así, las concentraciones de los compuestos de ensayo en el presente análisis son 10 μM , 2,5 μM , 0,625 μM , 0,156 μM , 0,039 μM , 0,0098 μM , 0,0024 μM y 0,0006 μM . A continuación de las preparaciones anteriores, el propio análisis se realiza de la siguiente manera.

65

Las placas para análisis Maxisorp se revisten con 100 μ l de un tampón para revestimiento de placas, se cubren para evitar la evaporación, y se incuban durante una noche a 37°C. Se deberá hacer observar que la concentración de PGT usada es de saturación. A continuación de la incubación durante una noche, las placas para análisis se enjuagan 3 veces con un tampón para lavado (350 μ l/enjuagado).

A partir de la placa para compuesto de ensayo, se añaden muestras de 5 μ l de la solución del compuesto de ensayo a los pocillos apropiados. Luego, se añaden a cada pocillo 100 μ l del tampón para análisis (el tampón para análisis se prepara añadiendo ATP al tampón para fosforilación justamente antes de realizar el análisis). Finalmente, una cantidad apropiada de LCK, determinada por valoración y titulación, se añade a cada pocillo en un volumen de 20 μ l (generalmente, el nivel de LCK deberá ser próximo al valor superior del margen de respuesta lineal, es decir alrededor de 80 % de éste). Las placas para análisis cargadas son luego agitadas suavemente (no es necesario su cubrimiento) a la temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual las placas se lavan de nuevo tres veces con el tampón para lavado.

A cada pocillo de las placas se le añaden 150 μ l del tampón para bloqueo, y se realiza un bloqueo durante 30 minutos a 37°C, durante cuyo tiempo las placas son agitadas y cubiertas para evitar la evaporación. Las placas se lavan de nuevo 3 veces con el tampón para lavado.

La solución de reserva del anticuerpo para detección se diluye luego a 1:2.000 en el tampón para bloqueo, y se añade una cantidad de 50 μ l de éste a cada pocillo, después de lo cual las placas se agitan de nuevo (a la temperatura ambiente durante 25 min), pero no se necesita un cubrimiento. El proceso de lavado de los pocillos con el tampón para lavado se repite tres veces.

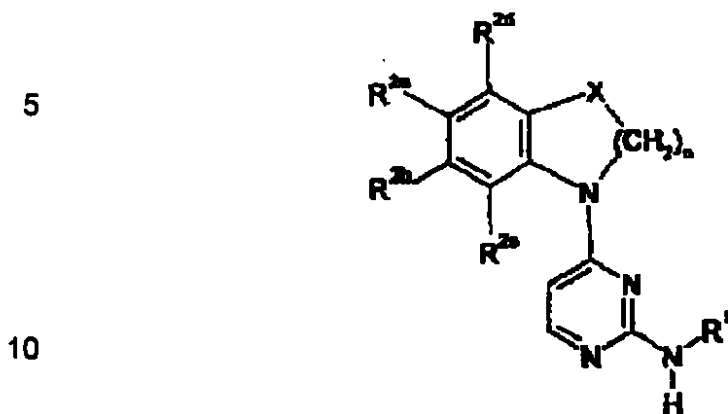
Se añaden luego a cada pocillo 50 μ l del substrato TMB Microwell Peroxidase y se deja que se revele y desarrolle el color azul (aproximadamente 1-5 minutos) hasta que el valor de DO (densidad óptica) para el testigo positivo (a 450 nm) sea de aproximadamente 1,0. En este punto, se añaden 50 μ l de una solución de detención a cada pocillo y se lee la placa en un lector de placas (Softmax Pro) a 450 nm.

Los valores de CI_{50} se determinan por regresión polinómica y se analizan usando un programa MACRO.

66

Reivindicaciones

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula



o una/uno de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos; en la que

X es CH₂, O, NH, C=O, -N-C(O)-NH₂, alquil (C₁-C₆)-amino, alquil (C₁-C₆)-sulfonil-amino, fenil-sulfonil-amino, o S(O)_y, en que y es 0, 1 ó 2;

n en -(CH₂)_n- es 1, 2 ó 3;

R¹ se selecciona entre los grupos que consisten en arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉), aril (C₆-C₁₀)-arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-heteroarilo (C₅-C₉), heteroaril (C₅-C₉)-heteroarilo (C₅-C₉), heteroaril (C₅-C₉)-arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-sulfinilo, heteroaril (C₅-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-sulfonilo, heteroaril (C₅-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-sulfonilo, heteroaril (C₅-C₉)-sulfinilo, heteroaril (C₅-C₉)-heteroaril (C₅-C₉)-sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₅-C₉)-sulfinilo, heteroaril (C₅-C₉)-sulfonilo, heteroaril (C₅-C₉)-heteroaril (C₅-C₉)-sulfo-
 25 nilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₅-C₉)-sulfonilo, (R⁶)sulfinilo, (R⁶)sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁵)sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-(R⁵)sulfinilo, heteroaril (C₅-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-(R⁵)sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁵)sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-(R⁵)sulfonilo, heteroaril (C₅-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-(R⁵)sulfonilo, heteroaril (C₅-C₉)-(R⁵)sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₅-C₉)-(R⁵)sulfinilo, heteroaril (C₅-C₉)-heteroaril (C₅-C₉)-(R⁵)sulfinilo, heteroaril (C₅-C₉)-(R⁶)sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₅-C₉)-(R⁵)sulfonilo, heteroaril (C₅-C₉)-heteroaril (C₅-C₉)-(R⁵)sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-amino-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-amino-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-amino-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₅-C₉)-amino-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-heteroaril (C₅-C₉)-amino-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₅-C₉)-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-heteroaril (C₅-C₉)-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-oxi-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-oxi-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-oxi-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-oxi-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₅-C₉)-

67

oxi-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-heteroaril (C_5-C_9)-oxi-carbonilo, (R^5)carbonilo, (R^5)oxi-carbonilo, (R^5)amino-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-(R^5)carbonilo, aril (C_6-C_{10})-(R^5)oxi-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-(R^5)amino-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-(R^5)carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-(R^5)oxi-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-(R^5)amino-carbonilo,

- 5 en que R^8 se selecciona entre el grupo que consta de alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6) o alquinilo (C_2-C_6), en que los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxilo-alquilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, acil (C_1-C_6)-amino, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil
- 10 (C_1-C_6)-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_3)-(difluorometilen)-alquilo (C_1-C_3), o nitro-alquilo (C_1-C_6); R^8 es cicloalquilo (C_3-C_{10}) en que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxilo-alquilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, acil (C_1-C_6)-amino, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_6),
- 15 alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_3)-(difluorometilen)-alquilo (C_1-C_3), o nitro-alquilo (C_1-C_6); o R^8 es heterocicloalquilo (C_3-C_{10}) en que el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxilo-alquilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino,
- 20 acil (C_1-C_6)-amino, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_3)-(difluorometilen)-alquilo (C_1-C_3), o nitro-alquilo (C_1-C_6); y

en que cualquiera de dichos grupos arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo (C_5-C_9) de R^1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados entre:

- 25 (a) hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, carboxi, alcoxi (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, acil (C_1-C_6)-amino, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), o nitro-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_3)-(difluorometilen)-alquilo (C_1-C_3), acil (C_1-C_6)-amino-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)-acil
- 30 (C_1-C_6)-amino, amino-acilo (C_1-C_6), amino-acil (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-amino-acilo (C_1-C_6), (alquil (C_1-C_6))₂-amino-acilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_{10})-alquilo (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_2-C_6)-alquilo (C_1-C_6), piperazinil-alquilo (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-amino-alquilo (C_1-C_6), aril (C_6-C_{10})-alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), heteroaril (C_5-C_9)-alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-tio-alquilo (C_1-C_6), aril
- 35 (C_6-C_{10})-tio-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-sulfinil-alquilo (C_1-C_6), aril (C_6-C_{10})-sulfinil-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-sulfonil-alquilo (C_1-C_6), aril (C_6-C_{10})-sulfonil-alquilo (C_1-C_6), amino-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-amino-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-

(difluorometileno), alquil (C₁-C₃)-(difluorometilen)-alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₆)-acilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-acilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂-amino-acilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉), aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₅-C₉)-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquil (C₃-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₂-C₆), acil (C₁-C₆)-oxi-alquilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₂-C₆), piperazinil-alquilo (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₅-C₉)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-tio-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-tio-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂-amino-alquilo (C₁-C₆);

(b) R⁶OCO-alquilo (C₁-C₆) en que R⁶ está seleccionado entre el grupo que consta de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₅-C₉)-alquilo (C₁-C₆); o

(c) R⁷-alquilo (C₂-C₆) en que R⁷ se selecciona entre el grupo que consta de piperazino, acil (C₁-C₆)-piperazino, aril (C₆-C₁₀)-piperazino, heteroaril (C₅-C₉)-piperazino, alquil (C₁-C₆)-piperazino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, morfolino, acil (C₁-C₆)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-morfolino, alquil (C₁-C₆)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, tio-morfolino, acil (C₁-C₆)-tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-tio-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-tio-morfolino, alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, piperidino, acil (C₁-C₆)-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-piperidino, heteroaril (C₅-C₉)-piperidino, alquil (C₁-C₆)-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-(C₁-C₆)-piperidino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-piperidino, pirrolidino, acil (C₁-C₆)-pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-pirrolidino, heteroaril (C₅-C₉)-pirrolidino, alquil (C₁-C₆)-pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-(C₁-C₆)-pirrolidino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-pirrolidino, alcoxi (C₁-C₆)-acilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-arilo (C₆-C₁₀), y (alquil (C₁-C₆))₂-amino-acilo (C₁-C₆);

R² representa de uno a cuatro sustituyentes opcionales (de 2^a a 2^d), estando seleccionado cada uno de ellos independientemente entre el grupo que consta de:

(a) deuterio, halo, hidroxil, carboxil, amino, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino, (alquil (C₁-C₆))₂-amino, cianoalquilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalcoxi (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)-tio, alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, amino-CO-NH, alcoxi (C₁-C₆)-CO-NH, alquil (C₁-C₆)-CO-NH-, alquil (C₁-C₆)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-CO-NH-alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-carbonil-alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-

CO-NH-alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-CO-NH-, alquil (C₁-C₆)-amino-CO-NH-
alquilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂-amino-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂-amino-
CO-NH-carboxi, carboxi-alquilo (C₁-C₆), carboxi-alcoxi (C₁-C₆), bencil-oxi-carbonil-
alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-CO-, acil (C₁-C₆)-amino, alcoxi (C₁-C₆), acilo
5 (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-oxi, acil (C₁-C₆)-alquil (C₁-C₆)-amino, alcoxi (C₁-C₆)-acilo, alquil
(C₁-C₆)-amino-acilo, (alquil (C₁-C₆))₂-amino-acilo, amino-acilo (C₁-C₆), amino-alquilo
(C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-carbonil-amino, alcoxi (C₁-C₆)-carbonil-alquilo (C₁-C₆), aril
(C₆-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₆)-carbonil-amino, trihalometilo, trihalometil-alquilo (C₁-C₆), alquil
(C₁-C₆)-dihalometileno, alquil (C₁-C₃)-(dihalometilen)-alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo
10 (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), acil (C₁-C₃)-oxi-
alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), alquil
(C₁-C₆)-tio-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, alquil (C₁-C₆)-sulfonil-alquilo
(C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, alquil (C₁-C₆)-
sulfonil-amino, alquil (C₁-C₆)-sulfonil-amino-alquilo (C₁-C₆), amino-alquilo (C₁-C₆),
15 alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), (alquilo (C₁-C₆))₂-amino-alquilo (C₁-C₆), (C₁-C₆)-
CO-alquilo (C₁-C₆), o

(b) arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_9), aril (C_6-C_{10})-arilo (C_6-C_{10}), aril (C_6-C_{10})-heteroarilo (C_5-C_9), heteroaril (C_5-C_9)-heteroarilo (C_5-C_9), heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10}), aril (C_6-C_{10})-sulfinilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-sulfinilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-sulfinilo, aril (C_6-C_{10})-sulfonilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-sulfonilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-sulfonilo, heteroaril (C_5-C_9)-sulfinilo, heteroaril (C_5-C_9)-heteroaril (C_5-C_9)-sulfinilo, aril (C_6-C_{10})-heteroaril (C_5-C_9)-sulfinilo, heteroaril (C_5-C_9)-sulfonilo, heteroaril (C_5-C_9)-heteroaril (C_5-C_9)-sulfonilo, aril (C_6-C_{10})-heteroaril (C_5-C_9)-sulfonilo, (R^5)sulfinilo, (R^5)sulfonilo, aril (C_6-C_{10})-(R^5)sulfinilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-(R^5)-sulfinilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-(R^5)sulfinilo, aril (C_6-C_{10})-(R^5)sulfonilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-(R^5)sulfonilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-(R^5)sulfonilo, heteroaril (C_5-C_9)-(R^5)sulfinilo, aril (C_6-C_{10})-heteroaril (C_5-C_9)-(R^5)sulfinilo, heteroaril (C_5-C_9)-heteroaril (C_5-C_9)-(R^5)sulfinilo, heteroaril (C_5-C_9)-(R^5)sulfonilo, aril (C_6-C_{10})-heteroaril (C_5-C_9)-(R^5)sulfonilo, heteroaril (C_5-C_9)-heteroaril (C_5-C_9)-(R^5)sulfonilo, aril (C_6-C_{10})-amino-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-amino-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-amino-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-amino-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-heteroaril (C_5-C_9)-amino-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-heteroaril (C_5-C_9)-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-heteroaril (C_5-C_9)-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-oxi-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-oxi-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-aril (C_6-C_{10})-oxi-carbonilo, heteroaril (C_5-C_9)-oxi-carbonilo, aril (C_6-C_{10})-heteroaril (C_5-C_9)-oxi-carbonilo, heteroaril

(C₅-C₉)-heteroaril (C₅-C₉)-oxi-carbonilo, (R⁵)carbonilo, (R⁵)oxi-carbonilo, (R⁵)amino-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁵)carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁵)oxi-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁵)amino-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁵)oxi-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-(R⁵)carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-(R⁵)oxi-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-(R⁵)amino-carbonilo,

- 5 en que R⁶ se selecciona entre el grupo que consta de alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈) o alquinilo (C₂-C₈), en que los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxil-alquilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-oxi, alquil (C₁-C₈)-amino, (alquil (C₁-C₈))₂-amino, acil (C₁-C₈)-amino, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), acil
- 10 (C₁-C₈)-amino, ciano-alquilo (C₁-C₈), trifluorometil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₃)-(difluorometilen)-alquilo (C₁-C₃), o nitro-alquilo (C₁-C₈); R⁶ es cicloalquilo (C₃-C₁₀) en que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxil-alquilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-oxi, alquil (C₁-C₈)-amino, (alquil (C₁-C₈))₂-amino, acil (C₁-C₈)-amino, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₈),
- 15 alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), acil (C₁-C₈)-amino, ciano-alquilo (C₁-C₈), trifluorometil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₃)-(difluorometilen)-alquilo (C₁-C₃), o nitro-alquilo (C₁-C₈); o R⁶ es heterocicloalquilo (C₃-C₁₀) en que el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxil-alquilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-oxi, alquil (C₁-C₈)-amino, (alquil (C₁-C₈))₂-amino,
- 20 acil (C₁-C₈)-amino, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), acil (C₁-C₈)-amino, ciano-alquilo (C₁-C₈), trifluorometil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₃)-(difluorometilen)-alquilo (C₁-C₃), nitro-alquilo (C₁-C₈);

en que cualquiera de dichos grupos arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₉) de R² puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados entre:

- 25 (i) hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, carboxi, alcoxi (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-oxi, alquil (C₁-C₈)-amino, (alquil (C₁-C₈))₂-amino, acil (C₁-C₈)-amino, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), acil (C₁-C₈)-amino, ciano-alquilo (C₁-C₈), trifluorometil-alquilo (C₁-C₈), o nitro-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₃)-(difluorometilen)-alquilo (C₁-C₃), acil (C₁-C₈)-amino-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈)-acil
- 30 (C₁-C₈)-amino, amino-acilo (C₁-C₈), amino-acil (C₁-C₈)-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-acilo (C₁-C₈), (alquil (C₁-C₈))₂-amino-acilo (C₁-C₈), cicloalquil (C₃-C₁₀)-alquilo (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-oxi-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₂-C₈)-alquilo (C₁-C₈), piperazinil-alquilo (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-amino-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₈)-alquilo (C₁-C₈), heteroaril (C₅-C₉)-alcoxi (C₁-C₈)-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-tio-alquilo (C₁-C₈), aril
- 35 (C₆-C₁₀)-tio-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-sulfinil-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-sulfinil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-sulfonil-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-sulfonil-alquilo (C₁-C₈), amino-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-

(difluorometileno), alquil (C₁-C₃)-(difluorometilen)-alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₆)-acilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-acilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂-amino-acilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉), aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₅-C₉)-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquil (C₃-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₂-C₆), acil (C₁-C₆)-oxi-alquilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₂-C₆), piperazinil-alquilo (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₅-C₉)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-tio-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-tio-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂-amino-alquilo (C₁-C₆);

(ii) R⁶OCO-alquilo (C₁-C₆) en que R⁶ está seleccionado entre el grupo que consta de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₅-C₉)-alquilo (C₁-C₆); o

(iii) R⁷-alquilo (C₂-C₆) en que R⁷ se selecciona entre el grupo que consta de piperazino, acil (C₁-C₆)-piperazino, aril (C₆-C₁₀)-piperazino, heteroaril (C₅-C₉)-piperazino, alquil (C₁-C₆)-piperazino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, morfolino, acil (C₁-C₆)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-morfolino, alquil (C₁-C₆)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, tio-morfolino, acil (C₁-C₆)-tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-tio-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-tio-morfolino, alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, piperidino, acil (C₁-C₆)-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-piperidino, heteroaril (C₅-C₉)-piperidino, alquil (C₁-C₆)-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-(C₁-C₆)-piperidino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-piperidino, pirrolidino, acil (C₁-C₆)-pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-pirrolidino, heteroaril (C₅-C₉)-pirrolidino, alquil (C₁-C₆)-pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-(C₁-C₆)-pirrolidino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-pirrolidino, alcoxi (C₁-C₆)-acilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-arilo (C₆-C₁₀), y (alquil (C₁-C₆))₂-amino-acilo (C₁-C₆);

(c) representa R³ ó R³Y, en que R³ se selecciona entre el grupo que consta de piperazino, aril (C₆-C₁₀)-piperazino, heteroaril (C₅-C₉)-piperazino, alquil (C₁-C₆)-piperazino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, morfolino, aril (C₆-C₁₀)-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-morfolino, alquil (C₁-C₆)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-tio-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-tio-morfolino, alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, piperidino, aril (C₆-C₁₀)-tio-piperidino,

72

heteroaril (C₅-C₉)-tio-piperidino, alquil (C₁-C₆)-tio-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-piperidino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-piperidino, pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-tio-pirrolidino, heteroaril (C₅-C₉)-tio-pirrolidino, alquil (C₁-C₆)-tio-pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-pirrolidino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-pirrolidino, e Y, si está
5 presente, se selecciona entre el grupo que consta de alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), amino, oxígeno, tio, sulfinilo, sulfonilo, halo-alquilo (C₁-C₆), e hidroxi-alquilo (C₂-C₆);

(d) representa ZR³, en que R³ se selecciona entre el grupo que consta de piperazino, aril (C₆-C₁₀)-piperazino, heteroaril (C₅-C₉)-piperazino, alquil (C₁-C₆)-
10 piperazino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, morfolino, aril (C₆-C₁₀)-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-morfolino, alquil (C₁-C₆)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-tio-morfolino, heteroaril (C₅-C₉)-tio-morfolino, alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino,
15 heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, piperidino, aril (C₆-C₁₀)-tio-piperidino, heteroaril (C₅-C₉)-tio-piperidino, alquil (C₁-C₆)-tio-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-piperidino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-piperidino, pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-tio-pirrolidino, heteroaril (C₅-C₉)-tio-pirrolidino, alquil (C₁-C₆)-tio-pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-pirrolidino, heteroaril (C₅-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-pirrolidino, y Z se
20 selecciona entre el grupo que consta de alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), amino, oxígeno, tio, sulfinilo, sulfonilo, halo-alquilo (C₁-C₆) e hidroxi-alquilo (C₂-C₆);

(e) dos o más de los R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d}, cuando son vecinos, forman conjuntamente uno o más anillos adicionales de 4, 5, 6 ó 7 átomos miembros
25 seleccionados entre el grupo que consta de fenilo, naftilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo,
30 6,7-dihidro-5H-[1]pirindinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizinilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazolinilo, y en que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con uno o
35 más grupos alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), amino, halo, hidroxi, carboxi, tiol, nitro, ciano, sulfónico, halo-alquilo (C₁-C₆) e hidroxi-alquilo (C₂-C₆); y

(f) dos o más de los R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d}, cuando son vecinos, forman

conjuntamente uno o más anillos adicionales de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos miembros seleccionados entre el grupo que consta de:

- (i) cicloalquilo (C_3-C_{10}), que contiene de cero a tres niveles de insaturación, seleccionado entre el grupo que consta de ciclopropilo, 5
ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, 1,3-ciclobutadienilo, 1,3-ciclopentadienilo, 1,3-ciclohexadienilo, 1,4-ciclohexadienilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,4-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.1]heptano y la forma insaturada norborn-2-eno de éste, en que 10
dichos anillos están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxilo-alquilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, acil (C_1-C_6)-amino, ciano, nitro, carboxi, tiol, sulfonilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_3)-(difluorometilen)-alquilo (C_1-C_3), halo-alquilo (C_1-C_6) y nitro-alquilo (C_1-C_6); o 15
- (ii) heterocicloalquilo (C_3-C_{10}) seleccionado entre el grupo que consta de pirrolidinilo, tetrahydro-furanilo, dihydro-furanilo, tetrahydro-piranilo, piranilo, tio-piranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilendioxilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tio-morfolinilo, 1,2-tetrahydro-tiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydro-tiazin-3-ilo, tetrahydro-tiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahydro-diazin-2-ilo, 1,3-tetrahydro-diazin-1-ilo, tetrahydro-azepinilo, piperazinilo, cromenilo, cromanilo, en que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxilo-alquilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, acil (C_1-C_6)-amino, ciano, nitro, carboxi, tiol, sulfonilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_3)-(difluorometilen)-alquilo (C_1-C_3), halo-alquilo (C_1-C_6) o nitro-alquilo (C_1-C_6); y 25
- en que cualquiera de los grupos alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}) o heterocicloalquilo (C_3-C_{10}) que son, o comprenden una porción de, dichos uno a cuatro sustituyentes R^2 opcionales (R^{2a} hasta R^{2d}) están por sí mismos opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxi (C_1-C_4), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, alquil (C_1-C_6)-alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, 30
cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_{10}), ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), nitro-alquilo (C_1-C_6) y acil (C_1-C_6)-amino. 35

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es CH₂ y el compuesto contiene un grupo de 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es oxo y el compuesto contiene un grupo de 3,4-dihidro-2H-benzo(1,4)oxazin-6-ol.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es NH, N-alquilo (C₁-C₆), N-[1-alquil (C₁-C₆)-sulfonilo], o N-(1-fenil-sulfonilo), y el compuesto contiene un grupo de 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina.

10

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo arilo (C₆-C₁₀) seleccionado respectivamente entre:

(i) fenilo y naftilo, o

R¹ es un grupo heteroarilo (C₅-C₉), que se selecciona respectivamente entre:

15

(ii) furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]-piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]pirindinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizínilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazinilo, y un radical de 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona.

25

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que un sustituyente opcional en dicho grupo arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₉) R¹ se selecciona entre el grupo que consta de hidroxilo, amino, halo, trihalometilo, alquilo (C₁-C₆), alquínilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino, dialquil ((C₁-C₆)₂)-amino, carboxi, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, acil (C₁-C₆)-oxi, y acil (C₁-C₆)-amino.

30

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R¹ es un grupo heteroarilo (C₅-C₉) seleccionado entre el grupo que consta de piridilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, e isotiazolilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre hidroxilo, amino, halo, trihalometilo, alquilo (C₁-C₆), alquínilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino, dialquil ((C₁-C₆)₂)-amino, carboxi, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, acil (C₁-C₆)-oxi y

35

acil (C₁-C₆)-amino.

8. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes, que se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre hidroxilo, amino, halo, trihalometilo, alquilo (C₁-C₆), alquini (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino, dialquil ((C₁-C₆)₂)-amino, carboxi, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, acil (C₁-C₆)-oxi y acil (C₁-C₆)-amino.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona entre los grupos que constan de aril (C₆-C₁₀)-sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-sulfonilo, heteroaril (C₅-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-sulfonilo, heteroaril (C₅-C₉)-sulfonilo, heteroaril (C₅-C₉)-heteroaril (C₅-C₉)-sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₅-C₉)-sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-amino-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-amino-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-amino-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-amino-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₅-C₉)-amino-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-heteroaril (C₅-C₉)-amino-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₅-C₉)-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-heteroaril (C₅-C₉)-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-oxi-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-oxi-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-oxi-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-oxi-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₅-C₉)-oxi-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-heteroaril (C₅-C₉)-oxi-carbonilo, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de hidroxilo, amino, halo, trihalometilo, alquilo (C₁-C₆), alquini (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino, dialquil ((C₁-C₆)₂)-amino, carboxi, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, acil (C₁-C₆)-oxi y acil (C₁-C₆)-amino.

25

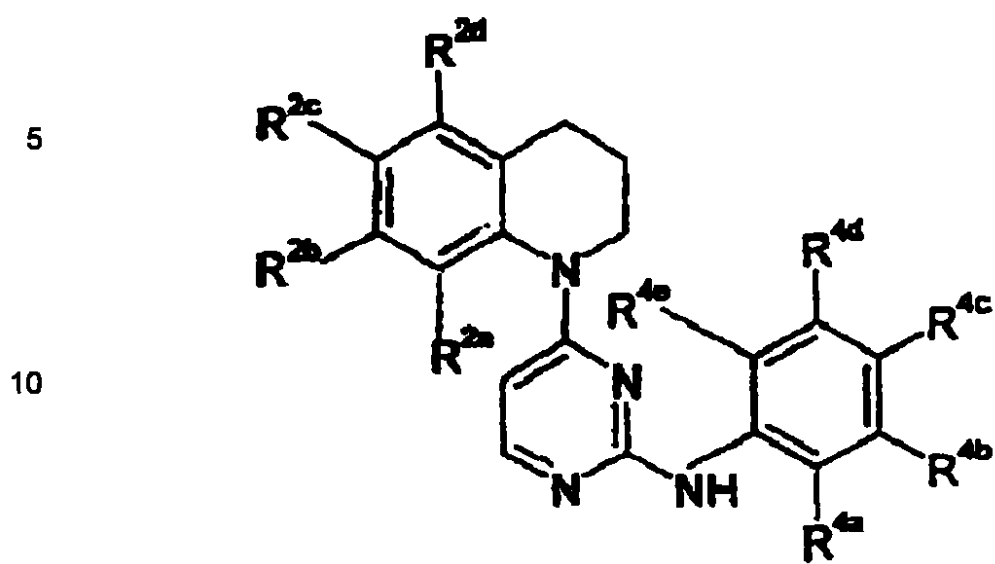
10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que uno o más de los sustituyentes R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} se seleccionan entre los grupos que constan de:

(a) alquilo (C₁-C₆), alquini (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino, dialquil ((C₁-C₆)₂)-amino y halo; o

30

(b) fenil-sulfonilo, fenil-amino-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-sulfonilo, y heteroaril (C₅-C₉)-amino-carbonilo, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consta de alquilo (C₁-C₆), alquini (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino, (alquil (C₁-C₆))₂-amino y halo.

11. Un compuesto de acuerdo con la fórmula



en que R^4 representa de uno a cinco sustituyentes opcionales (de 4^a a 4^e), estando cada uno de ellos seleccionado independientemente entre el grupo que consta de:

- 20 (a) amino, hidroxilo, halo, ciano, nitro, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, alcoxi (C_1-C_6), acilo (C_1-C_6), y acil (C_1-C_6)-oxi; o
- 25 (b) dos o más de los R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} y R^{4e} , cuando son vecinos, forman conjuntamente uno o más anillos adicionales de 4, 5, 6 ó 7 átomos miembros seleccionados entre el grupo que consta de fenilo, naftilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo-[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]pirindinilo,
- 30 benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizinilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazolinilo, y en que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos
- 35 alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), amino, halo, hidroxilo, carboxi, tiol, nitro, ciano, sulfónico, halo-alquilo (C_1-C_6) e hidroxialquilo (C_2-C_6); y

(c) dos o más de los R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} y R^{4e} , cuando son vecinos, forman conjuntamente uno o más anillos adicionales de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos miembros seleccionados entre el grupo que consta de

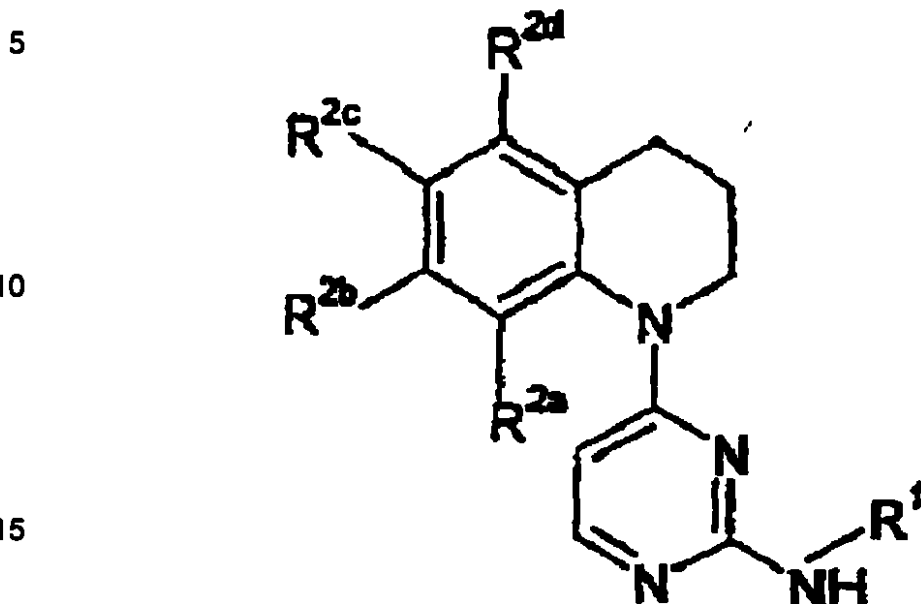
(i) cicloalquilo (C_3-C_{10}), que contiene de cero a tres niveles de insaturación, seleccionado entre el grupo que consta de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, 1,3-ciclobutadienilo, 1,3-ciclopentadienilo, 1,3-ciclohexadienilo, 1,4-ciclohexadienilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,4-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.1]heptano, y la forma insaturada norborn-2-eno de éste, en que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxilo-alquilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, acil (C_1-C_6)-amino, ciano, nitro, carboxi, tiol, sulfonilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_3)-(difluorometilen)-alquilo (C_1-C_3), halo-alquilo (C_1-C_6) y nitro-alquilo (C_1-C_6);

(ii) heterocicloalquilo (C_3-C_{10}) seleccionado entre el grupo que consta de pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, dihidro-furanilo, tetrahidro-piranilo, piranilo, tio-piranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilendioxilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tio-morfolinilo, 1,2-tetrahidro-tiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidro-tiazin-3-ilo, tetrahidro-tiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidro-diazin-2-ilo, 1,3-tetrahidro-diazin-1-ilo, tetrahidro-azepinilo, piperazinilo, cromenilo, cromanilo, en que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxilo-alquilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, acil (C_1-C_6)-amino, ciano, nitro, carboxi, tiol, sulfonilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_3)-(difluorometilen)-alquilo (C_1-C_3), halo-alquilo (C_1-C_6), o nitro-alquilo (C_1-C_6); y

en que cualquiera de los grupos alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}) o heterocicloalquilo (C_3-C_{10}) que son, o comprenden una porción de, dichos uno a cuatro sustituyentes R^2 (de R^{2a} a R^{2d}) opcionales están por sí mismos opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxi (C_1-C_4), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, alquil (C_1-C_6)-alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_{10}), ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-

alquilo (C₁-C₆), nitro-alquilo (C₁-C₆) y acil (C₁-C₆)-amino.

12. El compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula



en que

20 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre los grupos que constan de:

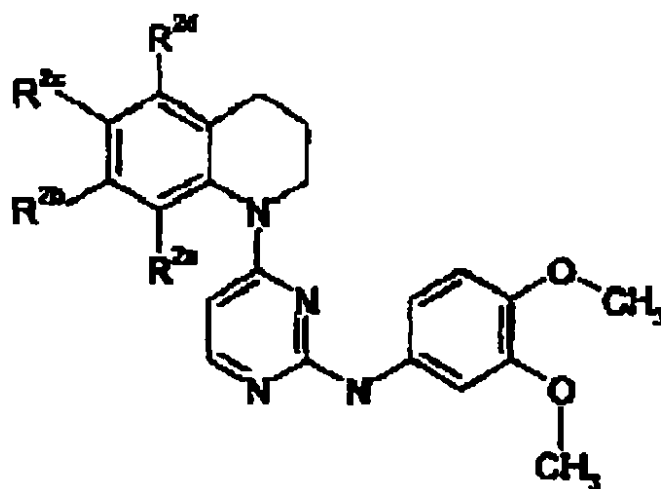
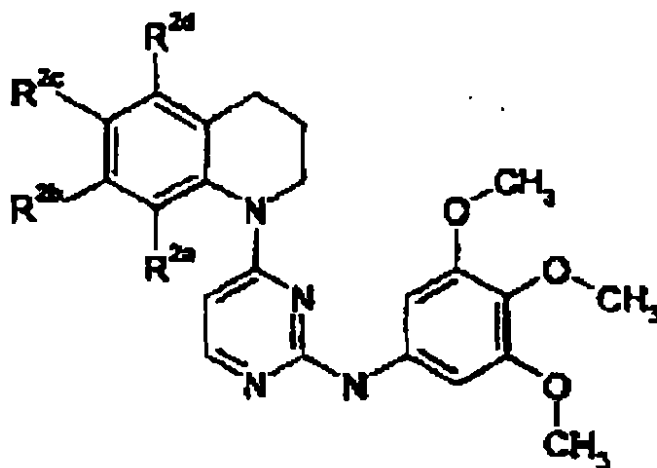
(a) alquilo (C₁-C₆), alquini (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino, dialquil ((C₁-C₆)₂)-amino y halo; y

(b) fenil-sulfonilo, fenil-amino-carbonilo, heteroaril (C₅-C₉)-sulfonilo, y
 25 heteroaril (C₅-C₉)-amino-carbonilo, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consta de alquilo (C₁-C₆), alquini (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino, alquil ((C₁-C₆)₂)-amino, y halo;

y R¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes, que se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre hidroxilo, amino, halo,
 30 trihalometilo, alquilo (C₁-C₆), alquini (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino, dialquil ((C₁-C₆)₂)-amino, carboxi, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, acil (C₁-C₆)-oxi y acil (C₁-C₆)-amino.

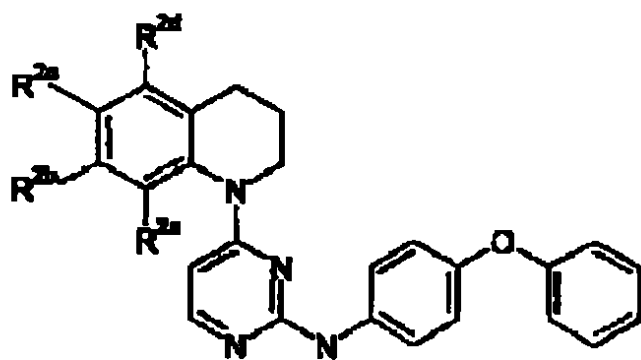
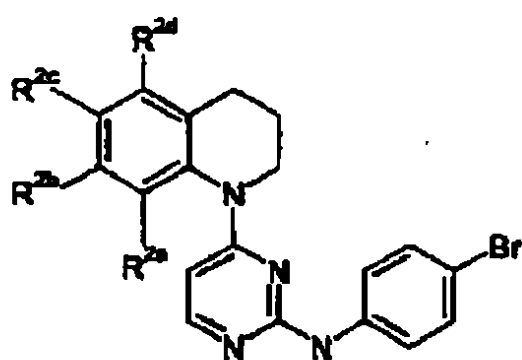
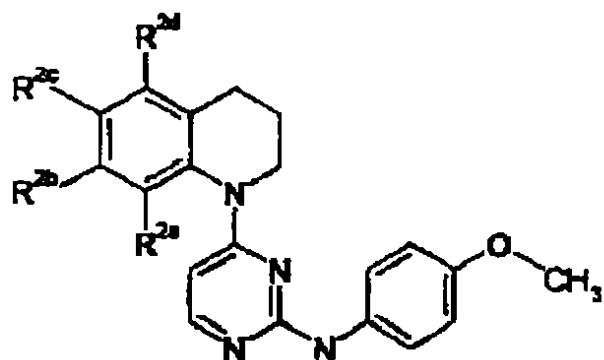
13. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consta de:

5

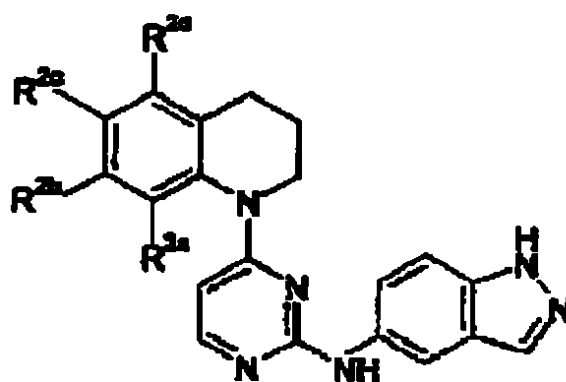
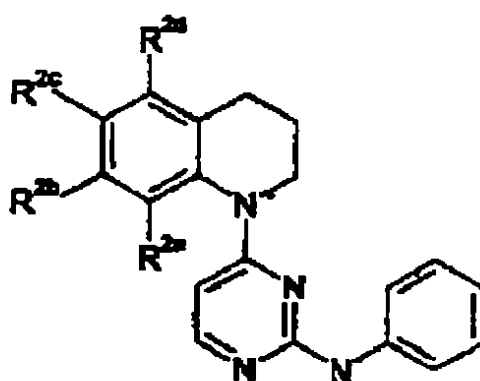
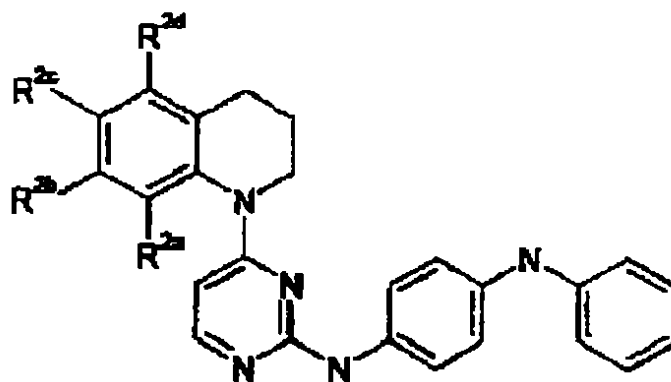


80

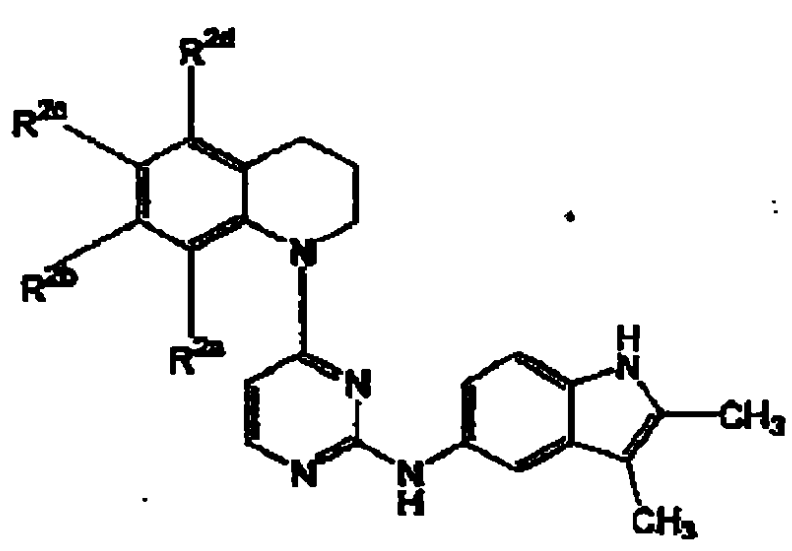
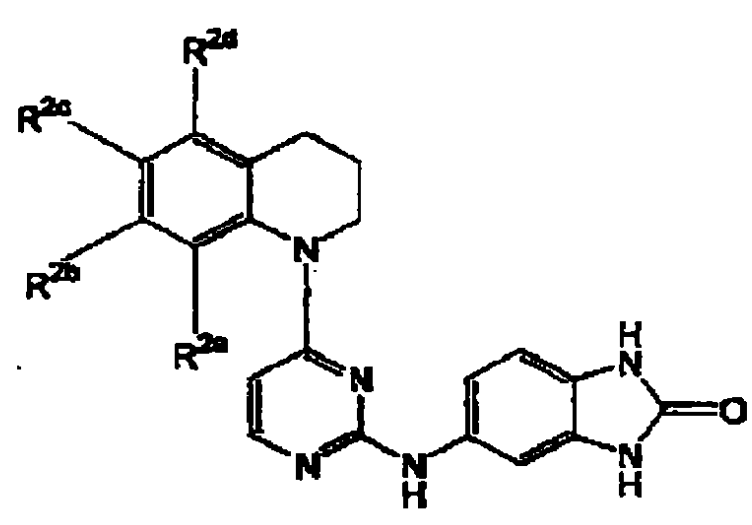
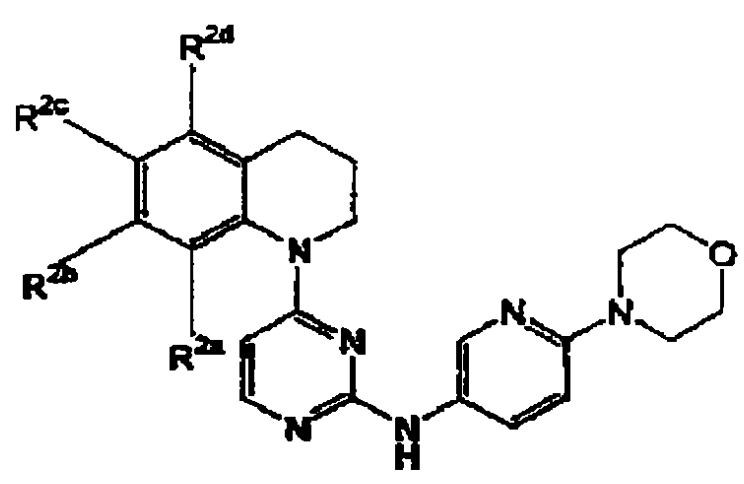
- 64 -

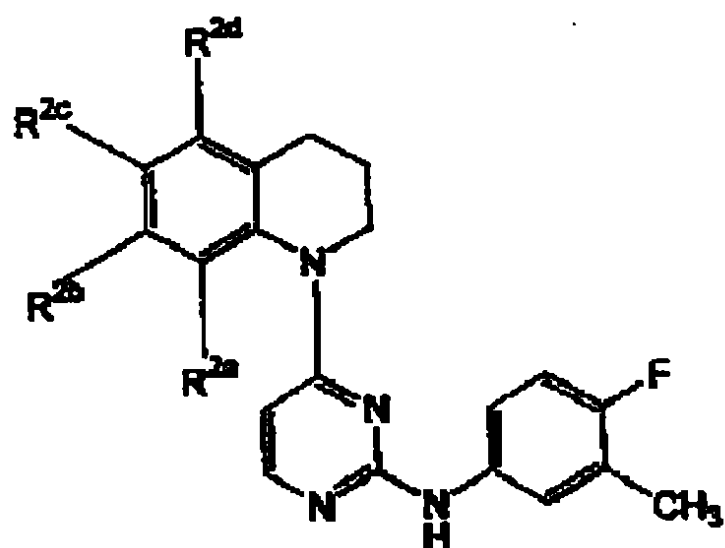
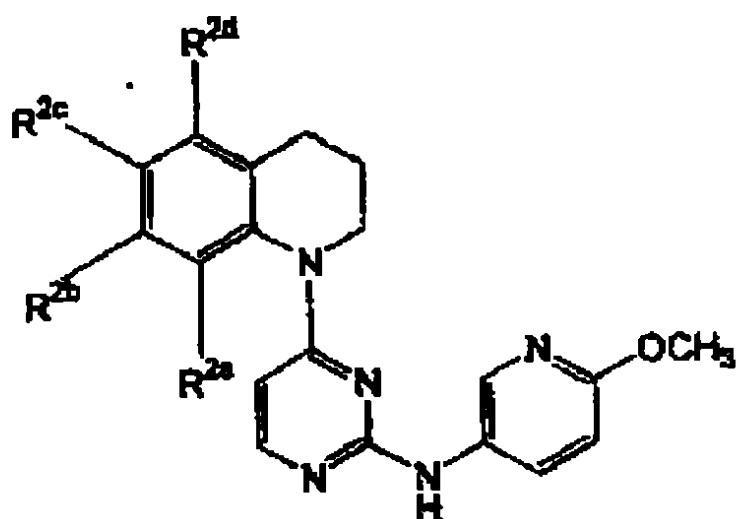
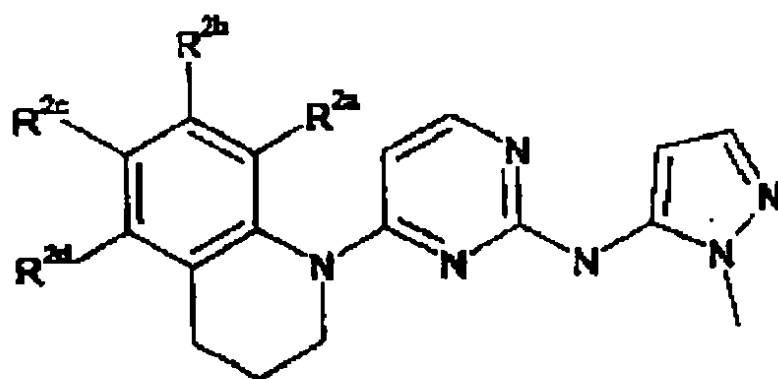


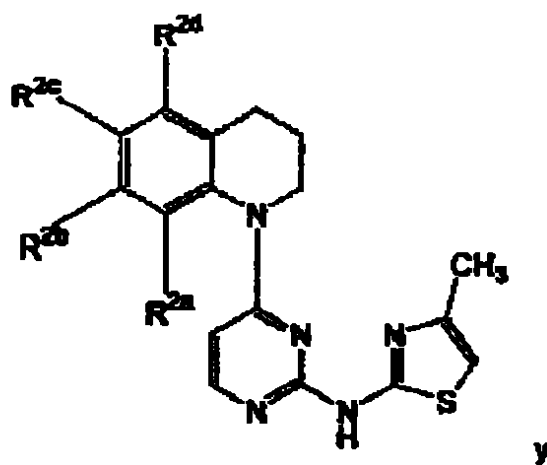
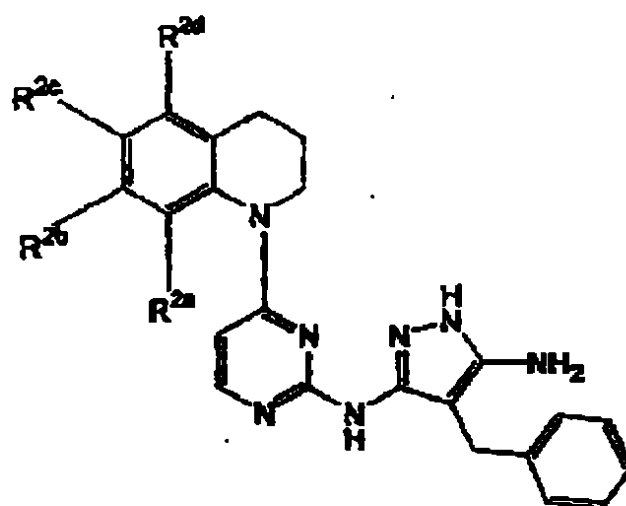
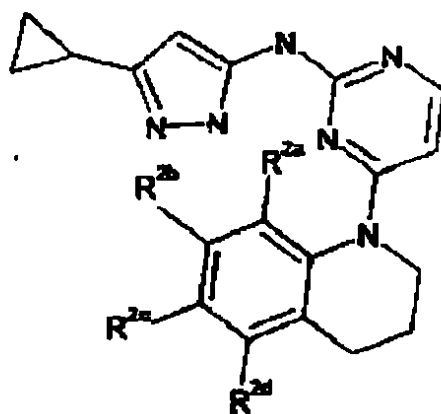
Y



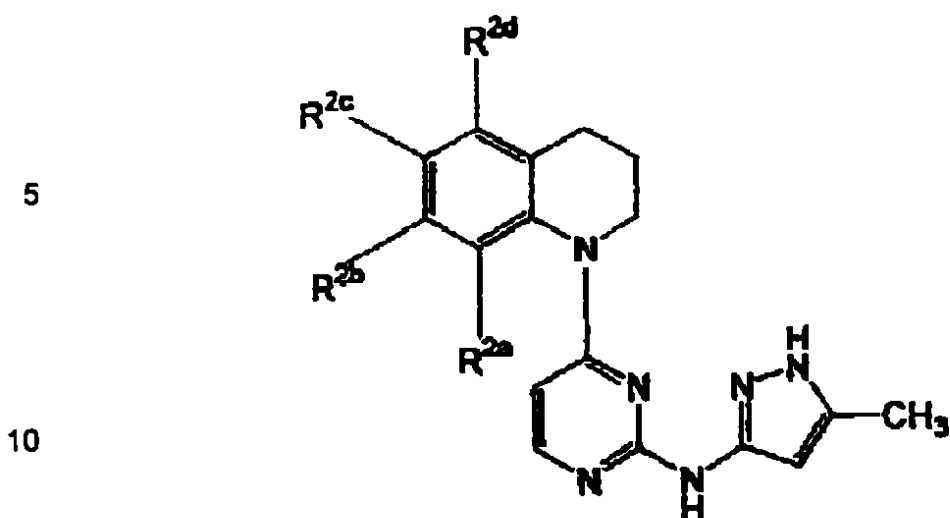
82







85



14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^{2c} es metilo.

15

15. El compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo que consta de:

- 20 (a) 1-[(2-anilino)-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- (b) 1-[2-[(4-bromo-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- (c) 1-[2-[(4-metoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- (d) 1-[2-[(1H-indazol-5-il)]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- (e) 1-[2-[(4-fenoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- (f) 1-[2-[(3,4-dimetoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- 25 (g) 1-[2-[(3,4,5-trimetoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- (h) 1-[2-[(4,N-fenil-amino-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- (i) [4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina;
- 30 (j) 5-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il-amino]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
- (k) (2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- 35 (l) [4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina;
- (m) (6-metoxi-piridin-3-il)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-

- amina;
- (n) (4-fluoro-3-metil-fenil)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- (o) (5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- (p) 4-bencil-N-3-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-1H-pirazol-3,5-diamina;
- (q) [4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina;
- y
- (r) [4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina.

16. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno o una condición del sistema inmunitario en un mamífero, inclusive un ser humano, que comprende una cierta cantidad de un compuesto de la reivindicación 1, inclusive una/uno de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, que es eficaz contra dicho trastorno o condición, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16 que comprende además un agente adicional que modula el sistema inmunitario de un mamífero o que es un agente antiinflamatorio.

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en el que dicho trastorno o condición se selecciona entre el grupo que consta de un rechazo de trasplante de órgano o tejido, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, complicaciones procedentes de la diabetes, diabetes del tipo I, asma, alergia, dermatitis atópica, un trastorno del tiroides autoinmunitario, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, y condiciones adicionales reconocidas como poseedoras de una componente autoinmunitaria o inflamatoria.

19. Una composición farmacéutica para inhibir la tirosina-quinasa Lck en un mamífero, inclusive un ser humano, que comprende una cierta cantidad de un compuesto de la reivindicación 1, que incluye una/uno de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, que es eficaz contra dicho trastorno o condición y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, que comprende

además un agente adicional que modula el sistema inmunitario de un mamífero o que es un agente antiinflamatorio.

21. Un método para inhibir a la quinasa de tirosina de proteínas Lck en un mamífero, inclusive un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición de la reivindicación 19.

22. Un método para inhibir a la quinasa de tirosina de proteínas Lck en un mamífero, inclusive un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición de la reivindicación 19.

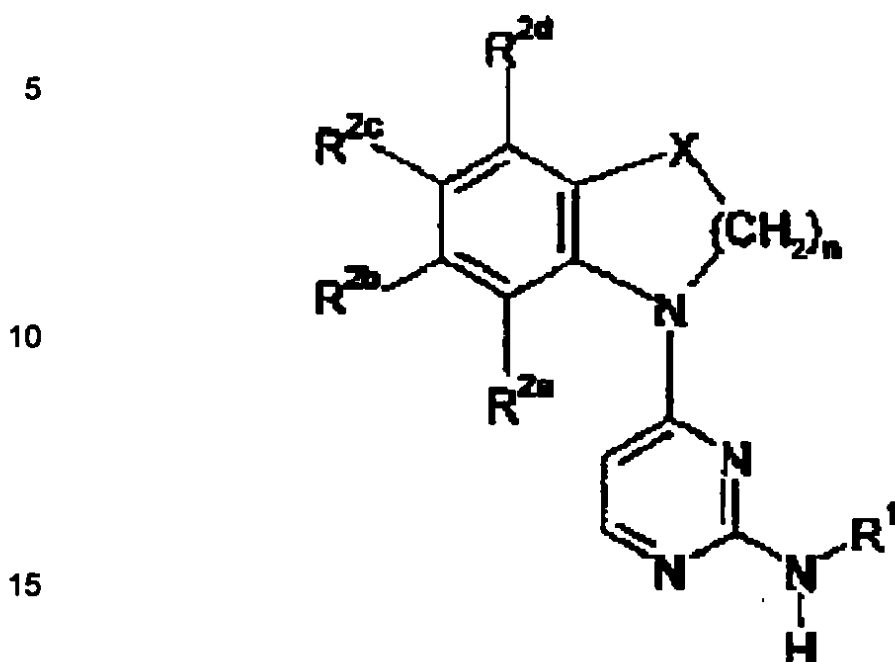
23. Un método para inhibir a la quinasa de tirosina de proteínas Lck en un mamífero, inclusive un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 19, en combinación con uno o más agentes adicionales que modulan una respuesta inmunitaria de un mamífero o que son agentes antiinflamatorios.

24. Un método para tratar o prevenir un trastorno o condición seleccionado entre un rechazo de trasplante de órgano o tejido, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, complicaciones procedentes de diabetes, diabetes del tipo I, asma, alergia, dermatitis atópica, un trastorno del tiroides autoinmunitario, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, enfermedades autoinmunitarias adicionales y condiciones adicionales que implican componentes inflamatorias, que comprende administrar a dicho mamífero una cierta cantidad de una composición de acuerdo con la reivindicación 19 que es eficaz para tratar dicha condición.

25. Un método para tratar o prevenir un trastorno o una condición que se selecciona entre el rechazo del trasplante de órganos o tejidos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, complicaciones procedentes de diabetes, diabetes del tipo I, asma, alergia, dermatitis atópica, un trastorno del tiroides autoinmunitario, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, enfermedades autoinmunitarias adicionales y condiciones adicionales que implican componentes inflamatorias, que comprende administrar a dicho mamífero una composición de acuerdo con la reivindicación 16, a solas o en combinación con uno o más agentes adicionales que modulan un sistema inmunitario de un mamífero o que son agentes antiinflamatorios, eficaces para tratar dicha condición.

Resumen de la descripción

El invento proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos; en la que X
 20 es CH₂, O, NH, -C=O, -N(CO)-NH₂, alquil (C₁-C₆)-amino, alquil (C₁-C₆)-sulfonil-amino,
 fenil-sulfonil-amino, o S(O)_y en que y es 0, 1 ó 2; n en -(CH₂)_n es 1, 2 ó 3 y en que R¹,
 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} son como se describen en esta memoria descriptiva. Se describen
 composiciones farmacéuticas que incluyen estos compuestos, al igual que métodos
 para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, una inflamación crónica, una
 25 alergia, un rechazo de trasplante de órgano, tejido o célula, y otras circunstancias en
 las que la administración de un agente supresor de inmunidad presenta un beneficio
 terapéutico.

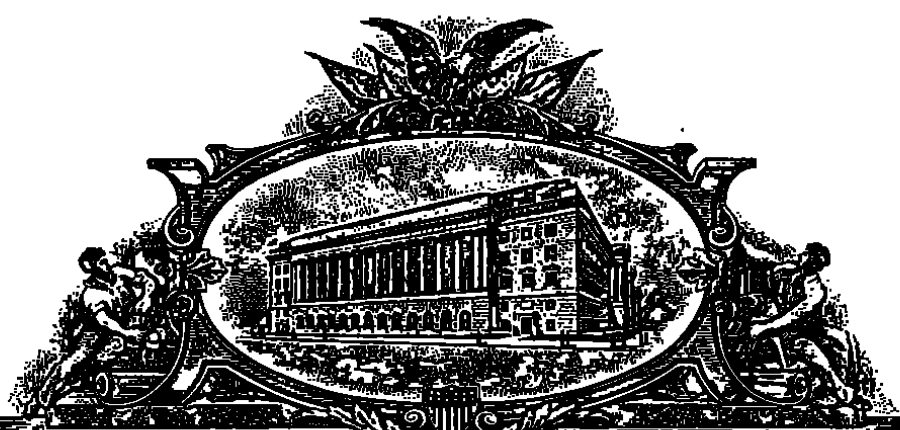
Certificación

Doña Esther González García
 Intérprete Jurada de Inglés
 certifica que la que antecede es traducción fiel y com-
 pleta al Español
 de un documento redactado en Inglés
 En Madrid a 13/11/2006

PPMA

Esther González García
 a/c Elzaburu S. A.
 Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
 Tel.: 91 700 9400 Fax : 91 319 3810
 Intérprete Jurada del idioma Inglés

89 20



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

June 20, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/168,224

FILING DATE: November 30, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

N. Woodson
N. WOODSON

Certifying Officer



11/30/99

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

90
A/PROU

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

EXPRESS MAIL EE 645346723 US	Docket Number	PC10547	Type a plus sign (+) inside this box	+
INVENTOR(s)/APPLICANT(s)				
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)	
Blumenkopf	Todd	A	Old Lyme, CT	
Mueller	Eileen	Elliot	Old Lyme, CT	
Roskamp	Eric	Jan	Old Lyme, CT	
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)				
2,4-Diaminopyrimidine Compounds Useful as Immunosuppressants				
CORRESPONDENCE ADDRESS				
Paul H. Ginsburg, Esq. Pfizer Inc 235 East 42nd Street, 20 th floor New York, NY 10017-5755				
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)				
☒ Specification Number of Pages 51 ☒ Claim(s) 25 on 25 total pages				
☐ Drawing(s) Number of Sheets 0 ☒ Other (specify) Abstract 1 page				
METHOD OF PAYMENT (check one)				
☒ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.			PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(\$)	\$150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government



No.



Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE

E. Victor Donahue

DATE: 11/30/99

TYPED or PRINTED NAME

E. Victor Donahue

REGISTRATION NO: 35,492

(if appropriate)



Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

91
10547
1999
23 IIS

601682E-113099

Pfizer, Inc., Legal Department
235 E. 42nd Street, floor 20
New York, NY 10017-5755
(212) 733-2739

Express Mail Label EE 645346723 US
Attorney docket: PC 10547
Filed November 30, 1999

5

2,4-Diaminopyrimidine Compounds Useful as Immunosuppressants

Field of the Invention

The present invention relates to therapeutic modulation of T-cell mediated cellular processes. T-cells ("thymus-derived" cells) are responsible for numerous cell-mediated immune functions, and indirectly, by stimulating B-cells, contribute to antibody production. The cell membrane of a T-cell contains numerous receptor and accessory protein molecules that facilitate activation of T-cells, differentiation of T-cells into various subtypes, and the interaction of T-cells with other cells or cell components.

Although T-cell mediated immune responses are normally of great benefit, there are circumstances where it is appropriate to suppress or otherwise modulate immune response mediated by activated T-cells. An important example is organ, tissue, or cell transplantation, where suppression of immune response against the transplanted cells is essential. Additional examples include treatment of allergy, autoimmune disease, and disease states involving inflammation. Since T-cells are involved in so many immune-mediated processes, and such processes generally involve overlapping use of various T-cell proteins and signaling functions, it has been very difficult to modulate only certain T-cell functions, without adversely affecting other desirable cellular processes. The present invention is directed to a class of therapeutic compounds that selectively interfere with certain signaling events that occur during T-cell activation, thus permitting selective regulation of immune response.

Reported Developments

T-cells differentiate and proliferate in response to recognition of antigens (generally, foreign macromolecules) in order to carry out various cell-mediated

USER\DOCS\LA3\912\PIVD2\RES1\ DOC / 113048

6016822-113099

93 94

immune processes. This recognition of antigen, followed by functional and morphological changes in the T-cell, is termed activation. Among the functions carried out by differentiated T-cells are (1) killing of virus-infected self cells, (2) killing foreign cells, (3) activation of cells (for example, macrophages) that are capable of engulfing foreign particles (such as bacteria and viruses), and in turn processing their macromolecules for presentation to, and activation of, additional T-cells, (4) suppression of immune response of B-cells and T-cells to antigen, which, for example, may act to establish immune tolerance, (5) activation of other T-cells, and (6) once themselves activated by antigen, helping B-cells respond to foreign antigens so that antibodies can be produced.

In some cases these effects are carried out by direct contact of T-cells with their targets, and in other cases T-cells secrete a variety of substances (generically termed lymphokines) in order to activate target cells at a distance, or both mechanisms may be involved.

As will be mentioned in greater detail below, the combined presence of all of these interrelated systems can also lead to disadvantageous effects. For example, the immune system may react against a self-macromolecule leading to autoimmune disease. Additionally, release of some lymphokines (such as γ -interferon) by T-cells may cause macrophage cells to not only migrate to a site of infection or tissue damage, but to release other soluble factors that slowly trigger undesired inflammation (for example, in delayed type hypersensitivity). As previously mentioned, there are also times when it is desirable to suppress normal immune system function, such as following transplant of cells, tissues or organs. Given the interrelated nature of the immune system processes, it has proved difficult to specifically intervene in particular immune processes without disadvantageously affecting other needed pathways. In this regard, regulation of T-cell activation (or subsequent signal transducing events) by selective inhibition of protein tyrosine kinases has been of particular interest.

As aforementioned, autoimmune disease, transplant rejection, allergy, and inflammation represent disease states wherein undesired activation of antigen-specific T-cells appears necessary for induction and/or progression of the unwanted clinical

60168224-113099

94 JB

state. Accordingly, pharmaceutical compounds that interrupt activation of T-cells, or specific downstream signalling events, are expected to be of great therapeutic value. See, for example, J. H. Hanke, et al., *Inflammation Research*, 44, pp. 357-371, 1995.

T-cells recognize antigen through membrane glycoprotein receptors, called
 5 TcR, which are, in part, similar in structure and sequence to the antibodies of B-cells. The genetic elements from which the two proteins classes are expressed are undoubtedly of common origin. In general, T-cells only recognize antigen that is presented to them, in processed form, on the surface of other cells. Like antibody producing B-cells, each individual progenitor T-cell only recognizes a particular
 10 amino acid or carbohydrate sequence and/or other molecular structure (termed an epitope) in the processed antigen, which structure is usually unique to the antigen. Such specific recognition permits response against a wide range of foreign macromolecules, and is a necessary feature of mechanisms whereby immune responses against self-molecules are normally prevented.

15 Following the binding of antigen to the T-cell surface, numerous events must occur in the cell membrane and inside the T-cell to complete its activation. As reviewed in Hanke et al., activation of the T-cell involves association of other cell membrane glycoproteins, such as among CD4, CD8, CD3 and CD28, with the TcR, and also phosphorylation of tyrosine amino acid residues in these proteins (see C.H. June et al., *Journal of Immunology*, 144, pp. 1591-1599 (1990), and D. B. Strauss et al., *Cell*, 70, pp. 585-593, 1992). Phosphorylation of tyrosine residues in these protein complexes triggers further important cellular events, including, for example,
 20 phosphorylation and activation of other enzymes including protein kinase C and Zap-70, and release of internal calcium. Inhibition of tyrosine kinase (PTK) phosphorylation has been shown to prevent T-cell activation, and numerous T-cell
 25 mediated immune processes. (see, for example, C.H. June et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 87, pp. 7722-7726, 1990).

The phosphorylation of tyrosine residues of membrane bound and cytoplasmic proteins, in response to recognition of an external molecule or cell, is however a
 30 general mechanism. It plays an important role in numerous signaling pathways, not merely those confined to the immune system. Tyrosine phosphorylation occurs, for

60168224 113099

95
96

example, in response to binding of growth factors such as epidermal growth factor (EGF), platelet-derived growth factor (PDGF), nerve growth factor (NGF), and also insulin. In the case of cell stimulation by such hormones, the tyrosine phosphorylase activity resides in the receptor itself, and a complex cascade of signalling events can lead to increased expression of specific genes and production of particular proteins. Additionally, improper regulation of such pathways is strongly implicated in various cancers (see generally, *Molecular Oncology*, J. M. Bishop et al., eds., Scientific American, New York, 1996). In the case of protein tyrosine phosphorylation associated with antigen-triggered T-cell activation, and resultant downstream signalling, phosphorylase activity is generally provided by several accessory proteins, and is not found in the TcR itself. Despite these differences, given the presence of a large number of cellular processes dependent upon tyrosine phosphorylation, it will be immediately apparent that preferred compounds for inhibition of T-cell activation, and/or subsequent immune system signalling events, should be designed to inhibit only one (or at most a very few) tyrosine kinases, to thus avoid interfering with a wide range of other cellular metabolic pathways.

Additionally, since the specificity of a particular inhibitor compound cannot be practically tested against all tyrosine kinases, and indeed numerous kinases remain to be discovered, it is most preferred to provide compounds that are highly specific for a particular tyrosine kinase.

A general discussion of tyrosine kinase proteins associated with T-cell activation is provided in *J.H. Hanke et al.*, 1995. Tyrosine kinases (PTKs) involved in regulation of T-cell activation include:

- (a) *lck* (a 56,000 MW protein, also known as p56^{lck}) and *fyn* which are associated with the TcR complex and which are in the src-kinase family (see Figure 1 in *J.H. Hanke et al.*, 1995);
- (b) *Zap-70* and *syk*, which share limited homology with src-kinases;
- (c) *itk* kinase, which may be associated with the CD28 receptor; and

96 97

(d) csk-like kinases, and which may also negatively regulate the function of other PTKs.

At present, *lck*, *fyn*, ZAP-70, and syk appear as preferred targets for inhibition of TcR activation and downstream signalling. In particular, *lck* and ZAP-70 are very likely important in the maturation of CD4+ and CD8+ T-cells, and also function as signal amplifiers for mature T-cells.

Considerable evidence supports the involvement of *lck* in T-cell activation, and suggests that inhibition of *lck* activity is an important point of therapeutic intervention. D.B. Strauss et al., 1992, determined that mutant Jurkat cells (JcaM1) that failed to show an increase in calcium levels following receptor stimulation lacked expression of functional *lck* tyrosine kinase. T.J. Molina et al., *Nature*, 357, pp. 161-164, 1992 generated an *lck* null mutation by homologous recombination in murine embryonic stem cells. Lck-deficient mice evidenced pronounced thymic atrophy, and few CD4+, CD8+, or CD4+/CD8+ thymocytes were detected. Additionally, F. D. Goldman et al., *Journal of Clinical Investigation*, 102, pp. 421-429, 1998, have reported on an infant patient presenting a SCID (severe combined immune deficiency) phenotype in which p59fyn and ZAP-70 kinases were expressed at normal levels, although a marked decrease in the level of *lck* was noted. Interestingly, an alternatively spliced *lck* transcript, that lacked the kinase-encoding domain provided by exon 7 of the *lck* gene, was indentified from the patient.

There are reports in the scientific literature of compounds that modulate T-cell mediated immune function, and/or which inhibit tyrosine kinases (PTKs) of the receptor and non-receptor type. For example, published international patent documents WO 98/54156 and WO 98/54157 describe quinoline and quinoxaline compounds that inhibit platelet -derived growth factor PTK and/or *lck*, and are useful in affecting T-cell activation and proliferation. Additionally WO 97/40019 discloses 5-aminopyrazole compounds useful as selective inhibitors of *lck*.

The disclosure in WO 98/11095 recites substituted 2-pyrimidineamines, and there use as inhibitors of protein kinass such as ZAP-70, protein kinase C and *lck*. The compounds are described as useful in regard to diseases or conditions involving

60168224.113099

97 181

the immune system or cellular hyperproliferation. In this regard, the disclosures of WO 97/19065, WO 98/28281 and WO 98/18782, should also be noted.

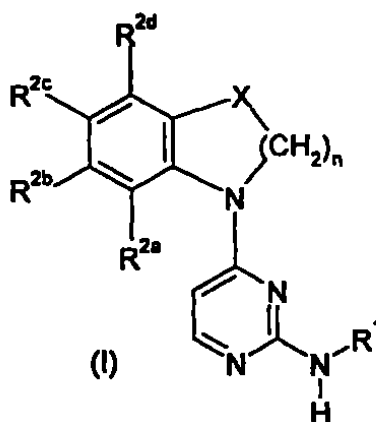
Additional literature reports of novel protein tyrosine kinase inhibitors include WO 99/24035 and WO 98/41525.

5 The development of novel pharmaceutical compounds that are potent and specific inhibitors of tyrosine kinases that participate in T-cell activation would be of great medical value. The present invention provides pharmaceutical compounds useful for the treatment of clinical conditions that involve T-cell activation. In particular, highly specific inhibitors of *lck* tyrosine kinase are disclosed.

10

Summary of Invention

According to the practice of the invention, there is provided a compound according to the formula I



15

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or hydrate thereof; wherein

X is CH₂, O, NH, (C₁-C₆)alkylamino-, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino-, phenylsulfonylamino-, -C=O, -N-C(O)-NH₂, or S(O)_y where y is 0, 1 or 2;

n in -(CH₂)_n- is 1, 2 or 3; and

20

R¹ and R^{2(a-d)} are defined as provided below.

660EFT-42289T09

98 98

Additional aspects of the invention include compounds of formula (I), and pharmaceutically acceptable salts, solvates, or hydrates of any such compound, for administration in a pharmaceutically form, additionally in combination with one or more additional agents which have an anti-inflammatory effect or which themselves can modulate one or more components or processes of the mammalian immune system.

The invention also provides methods for the treatment for numerous clinical conditions that are, or involve, allergy, autoimmune disease, and inflammation. Additionally, the practice of the present invention is applicable to situations where modulation of the immune system would provide therapeutic benefit, even though immune system function itself is not abnormal or otherwise associated with a disease state. Examples of such circumstances include preventing rejection of a transplanted organ, tissue, or cell.

The above aspects of the invention, and additional embodiments thereof, are further described in the detailed description of the invention which follows directly.

Detailed Description of the Invention

Practice of the Invention

The present invention relates to therapeutic modulation of T-cell mediated processes in a mammalian patient through the administration of compounds that interfere with, or otherwise modify, T-cell activation and/or proliferation and/or any downstream signalling events, or the results thereof, that would otherwise follow binding of an antigen (including a self-antigen) to a T-cell that is receptive therefor.

Although T-cell mediated immune responses are normally of great benefit, there are clinical circumstances where it is appropriate to suppress or otherwise modulate immune response mediated by activated T-cells. Even before B and T lymphocytes were recognized as distinct cell types, it was recognized that cell mediated immune reactions were responsible for a wide variety of both protective and adverse reactions. Among the presently known cell mediated immune responses are delayed-type hypersensitivity, lysis of targeted cells such as tumor cells or cells that express viral antigens, resistance to intracellular pathogens, allergic contact

60168224 113099

99
100

dermatitis, rejection of allografts, graft versus host reactions, and certain autoimmune diseases and certain types of allergy. However, cell mediated immune reactions all involve a common triggering event, recognition of an antigenic by a T-cell.

Preventing activation of T-cells thus represents an important point of intervention in
5 cell mediated immune responses when this is therapeutically appropriate.

Clinical conditions that can be treated, according to the practice of the present invention, by downregulating T-cell mediated immune response, and/or preventing T-cell proliferation, may be divided into three categories:

- (1) prevention of transplant rejection, where a tissue or organ has been
10 transplanted into a patient, and the normal and otherwise proper immune response against the foreign cells must be prevented;
- (2) treatment of various disease states where "normal" immune system action leads, directly or indirectly, to clinical manifestations that are not desired, for example is circumstances involving damaging inflammation ; and
- 15 (3) various disease states, characterized in whole or part as autoimmune diseases, wherein an immune response is mounted against the body's own tissues.

Of course, given the complex nature of many disease states or clinical conditions, more than one of the above categories may be simultaneously relevant in
20 particular circumstances. It must be emphasized that these categories are arbitrary and merely descriptive. Characterized in its broadest sense, the present invention is directed to recognizing conditions where therapeutic benefit can be achieved by downregulating T-cell mediated immune response. Depending on the involved clinical condition, the immune response that is downregulated may be normal or
25 abnormal, or otherwise beneficial.

Examples of circumstances where it is appropriate to prevent activation of T-cells, and/or to down regulate T-cell mediated immune response, are as follows.

- (1) Organ, tissue, and cell transplants between individuals (allograft transplantations) are an important medical procedure for which there is often no
30 substitute, since the complicated functions of the kidney, heart, bone marrow, lung, or liver, for example, cannot be duplicated. Unfortunately, transplants between

60168224-113099



individuals very often end in rejection of the transplanted tissue, resulting in death of the transplanted cells. For example, if an allograft of donor skin is positioned on an excised area of a recipient patient, the graft will at first successfully vascularize and proliferate. However, after a brief period of time (perhaps 7-10 days), the site

5 typically becomes subject to severe inflammation, and the transplanted skin withers and is sloughed. A repeat transplant from the same donor is subject to even more rapid rejection. It is well known that such events are mediated by transplantation antigens including the major histocompatibility complex of glycoproteins (MHC, also termed HLA in humans) which are expressed from perhaps 20 genes. The HLA

10 protein products, when expressed on cell surfaces, play a major role in presenting peptide fragments of antigen to T-cells at their antigen-specific receptors, the TcR. The HLA glycoproteins vary tremendously from individual to individual, and when recognized by receptive T-cells, are responsible for the typically complete rejection of the donor tissue. Interfering with this recognition, and subsequent activation of the T-

15 cells, will permit a wider variety of transplant procedures to be successfully performed.

(2) It is well known that antigens can elicit inflammatory responses having an intensity that does not necessarily correlate with the level of circulating antibodies. Delayed-type hypersensitivity (DTH) reactions are an example of such responses, in

20 which activated T-cells participate.

In a general sense, inflammation is a protective response to local injury or other abnormal condition, and involves blood vessels, cells that circulate in the blood vessels, and nearby connective tissue. The early phase of an inflammatory response typically begins with hyperemia, edema, and margination of circulating white blood

25 cells. The white blood cells (including phagocytic leukocytes, and lymphocytes) then penetrate between the endothelial cells of the blood vessel wall, and enter the tissue. The leakage of water and protein into the damaged area (edema) also permits entry of antibodies, facilitates washing away of toxic substances and debris, and permits direct contact of defending white cells, including phagocytic cells, with infecting

30 agents. Local inflammatory responses are also associated with systemic changes including fever, and an increase in the number of circulating leukocytes.

660811-12289109

A large number of additional cellular components participate in the inflammatory response. In this regard, the complement system should be mentioned. Complement consists of about 25-30 proteins, some of which circulate in blood plasma, and some of which are membrane bound. Some complement proteins bind, in an ordered sequence, to antigen-antibody complexes on target cells, facilitating cell lysis. Other complement proteins facilitate clearance of antibody-antigen complexes from the body, others prevent cell lysis or excessive inflammation, while peptide fragments of other complement proteins stimulate inflammation.

Particular proinflammatory activities of activated complement proteins (and their fragments) include: release of histamine and other vasoactive mediators from mast cells to increase permeability of the capillaries at an affected site; attracting polymorphonuclear leukocytes and macrophages to sites of inflammation and enhancing the activity thereof; lysis of gram negative bacteria, and damage to the membranes of many other types of targeted cells, including self cells, bearing foreign antigens; and facilitating adherence of leukocytes and macrophages to the surface of cells targeted for ingestion (such as bacteria and viruses, or self cells) via antigen-antibody complexes.

General interrelationships between the immune system, the complement system, and inflammatory conditions are well recognized in the art. For example, CD4+ T-cells are known to release lymphokines, such as λ -interferon, which stimulate macrophages to release substances that increase inflammation at an affected site, permitting destruction of invading pathogens. It is thus apparent that the inflammatory response, and cell mediated immune processes, reflect a complex set of interrelated mechanisms that permit response to injury, and infection. Unfortunately, the component pathways of this complex system occasionally work in ways adverse to the body, preventing appropriate response to disease states, or actually causing the disease states themselves. As a result, the specificity of the compounds of the invention contribute to their therapeutic value.

Particular inflammatory diseases that may be treated according to the practice of the invention include psoriasis, and inflammatory diseases of the gastrointestinal tract such as ulcerative colitis and Crohn's disease.

6016824.113099

102
105

An additional category of inappropriate immune response includes those processes involving antibody-mediated (intermediate-type) hypersensitivity reactions (typically involving IgE antibodies), and which are often termed allergies. Generally speaking, allergy or hypersensitivity may be defined as an altered state, induced by an antigen, in which pathologic reactions can be subsequently elicited by exposure to that antigen, or to structurally similar substances. Representative examples include asthma, hay fever, hives, infantile eczema, atopic dermatitis, and gastrointestinal disturbances. Activated T-cells are also involved in these inappropriate immune responses.

(3) A considerable number of disease states involve circumstances where an individual produces antibodies and reactive T-cells against his or her own proteins or cells. Such circumstances are a significant exception to the general principle of self-tolerance, whereinby self-molecules do not trigger an immune response. A significant number of mechanisms are recognized whereinby an autoimmune response to a self-antigen can be triggered. Self-antigens may represent self-proteins that are denatured or otherwise modified after being produced on ribosomes, to thus expose novel epitopes (immune-recognized domains, typically short peptide or carbohydrate sequences) which are then taken up and processed by antigen-presenting cells and made available to receptive T-cells. Loss of thyroid function following chronic inflammation of the thyroid (Hashimoto's disease) may involve such an autoimmune pathway. Another thyroid pathology, thyroiditis followed by hyperthyroidism, may be explained by immune recognition of the cell surface receptor for thyroid stimulating hormone, however with the less typical result that antibody binding to the recognized cells results in their stimulation, not death.

Similarly, an autoimmune response may be mounted against an altered distribution of self-antigen. For example, self antigen from an organ may be exposed only after serious injury, and immune-mediated inflammation (see below) may then enhance and perpetuate the primary response. Persistent viral infections may also trigger autoimmune-like disease. It is not uncommon for host antibodies to bind to viral particles without neutralizing them, and it is possible that the resulting virus-antibody complexes may, over time, result in the production of what appear to be anti-

60168221.113099

103
101

self antibodies. Additionally, it is thought that certain T-cells termed Supressor Cells(T_s) may act to suppress immune response to particular self-antigens. Defective production of such T_s cells could permit activation of autoreactive T-cells whose action would need to be suppressed by therapeutic intervention.

- 5 Finally, many of the most widespread and serious autoimmune diseases may have their origin in the phenomenon of antigenic mimicry. The epitopes (immune-recognized domains) of antigens of infecting bacteria and viruses may bear considerable resemblance to similar structural motifs (for example peptide sequences) in mammalian proteins. Thus, an immune response intended to be specific against
- 10 structural features of an invading pathogen may unfortunately also target identical or nearly identical macromolecular structural elements of self proteins.

- Infections with some viruses are statistically associated with the onset of myasthenia gravis and insulin-dependent (juvenile/ type I) diabetes. In type I diabetic disease, the pancreatic beta cells that produce insulin are selectively destroyed. The
- 15 human disease appears to depend on activated $CD4^+$ T-cells and correlates with the inherited presence in patients of specific HLA alleles (for example, DR3 or DR4 homozygotes, and DR4/DR3 heterozygotes have a high probability of contracting the disease). Although the exact beta cell autoantigen and autoantigen epitope(s) are unknown, homology with a Coxsackie B virus protein is suspected. It has been
- 20 proposed that in susceptible individuals, having particular HLA alleles, presentation of viral antigen to T-cells unfortunately leads to cross-recognition of beta cell surface proteins by the immune system. Consequently effecting immune suppression, at or before the onset of type I diabetes, may be effective in protecting surviving insulin producing pancreatic cells.

- 25 The mechanisms of causation and progression for rheumatoid arthritis appear to share in-common features with those for type I diabetes. In rheumatoid arthritis, synovial membranes enclosing joint spaces are subject to very pronounced infiltration by lymphocytes, macrophages, and other cells. Compared to a control population, rheumatoid arthritis patients tend to express DR4, DR1, and DRw10 HLA haplotypes
- 30 at high frequency. It is again likely that presentation of a self peptide by particular surface HLA molecules to receptive T-cells is essential to development of the disease.

6608TT-2289T09

104
~~107~~

Consequently, suppression of resultant T-cell activation, and downstream signalling events, is an important strategy for therapeutic intervention. Additional autoimmune diseases that can be treated according to the practice of the invention include systemic lupus (in which large quantities of antibody/self-antigen complexes accumulate in the walls of blood vessels causing vasculitis), pemphigus vulgaris (in which the recognized self-antigen is found in epidermal cells), thrombocytopenic purpura (in which the level of functional platelets falls to very low levels), and multiple sclerosis (wherein demyelinating activity may result from infection of the nervous system by a virus, bringing appropriate antigen in contact with T-cells).

10 The present invention provides highly specific inhibitors of T-cell *lck* tyrosine kinase. Administration of such compounds interferes with T-cell activation, and subsequent signalling events, thereby providing an effective means of intervention in the above-identified cell mediated immune responses, when this is clinically useful.

Definitions

15 In connection with the practice of the invention, the following definitions will generally apply.

The term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight, branched or cyclic moieties or combinations thereof. Similarly, the terms "alkenyl" and "alkynyl" define hydrocarbon radicals having straight, branched or cyclic moieties wherein at least one double bond, or at least one triple bond, respectively, is present. Such definitions also apply when the alkyl, alkenyl or alkynyl group is present within another group, such as alkoxy or alkylamine.

25 The term "alkoxy", as used herein, includes O-alkyl groups wherein "alkyl" is as defined above.

The term "halo", as used herein, unless otherwise indicated, includes fluoro, chloro, bromo or iodo.

For convenience of description, the term (C₃-C₁₀)cycloalkyl when used herein refers to both cycloalkyl and cycloalkenyl groups, having zero or optionally one or more double bonds, such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl,

60168224.113099

105
106

cyclohexyl, cyclohexenyl, 1,3-cyclohexadiene, cycloheptyl, cycloheptenyl, bicyclo[3.2.1]octane, norbornanyl, and the like..

(C₃-C₁₀)heterocycloalkyl when used herein refers to pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, thiopyranyl, aziridinyl, oxiranyl, methylenedioxy, chromenyl, isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, chromanyl, etc. One of ordinary skill in the art will understand that the connection of said (C₃-C₁₀)heterocycloalkyl rings is through a carbon or a sp³ hybridized nitrogen heteroatom.

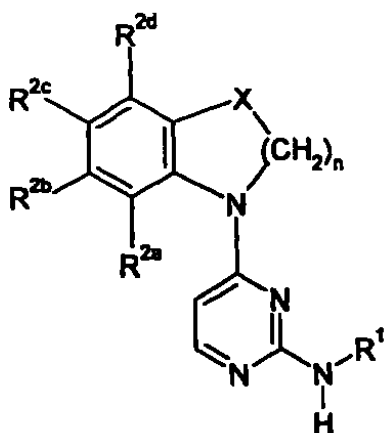
(C₅-C₉)heteroaryl when used herein refers to furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolinyl, pteridinyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]thiophenyl, 5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolin-3-yl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, thianaphthenyl, isothianaphthenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indoliziny, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, benzoxazinyl, and the like. One of ordinary skill in the art will understand that the attachment of a (C₅-C₉)heteraryl group to the rest of a structure is generally without limitation, that is, through a carbon atom or an sp² hybridized heteroatom. Similarly, phenyl and naphthyl are representative of (C₆-C₁₀)aryl.

25

Compounds of the invention

The present invention provides pharmaceutically active compounds according to formula (I)

60168224-1130 9



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or hydrate thereof; wherein

- X is CH_2 , O , NH , $-C=O$, $-N-C(O)-NH_2$, (C_1-C_6) alkylamino-, (C_1-C_6) alkylsulfonylamino-, phenylsulfonylamino-, or $S(O)_y$, where y is 0, 1 or 2;
5 n in $-(CH_2)_n-$ is 1, 2 or 3;

- R^1 is selected from the groups consisting of (C_6-C_{10}) aryl, (C_5-C_9) heteroaryl, (C_6-C_{10}) aryl (C_6-C_{10}) aryl, (C_6-C_{10}) aryl (C_5-C_9) heteroaryl, (C_5-C_9) heteroaryl (C_5-C_9) heteroaryl, (C_5-C_9) heteroaryl (C_6-C_{10}) aryl, (C_6-C_{10}) arylsulfinyl, (C_6-C_{10}) aryl (C_6-C_{10}) arylsulfinyl, (C_5-C_9) heteroaryl (C_6-C_{10}) arylsulfinyl, (C_6-C_{10}) arylsulfonyl, (C_6-C_{10}) aryl (C_6-C_{10}) arylsulfonyl, (C_5-C_9) heteroaryl (C_6-C_{10}) arylsulfonyl, (C_5-C_9) heteroarylsulfinyl, (C_5-C_9) heteroaryl (C_5-C_9) heteroarylsulfinyl, (C_6-C_{10}) aryl (C_5-C_9) heteroarylsulfinyl, (C_5-C_9) heteroarylsulfonyl, (C_5-C_9) heteroaryl (C_5-C_9) heteroarylsulfonyl, (C_6-C_{10}) aryl (C_5-C_9) heteroarylsulfonyl, (R^5) sulfinyl, (R^5) sulfonyl, (C_6-C_{10}) aryl (R^5) sulfinyl, (C_6-C_{10}) aryl (C_6-C_{10}) aryl (R^5) sulfinyl, (C_5-C_9) heteroaryl (C_6-C_{10}) aryl (R^5) sulfinyl, (C_6-C_{10}) aryl (R^5) sulfonyl, (C_6-C_{10}) aryl (C_6-C_{10}) aryl (R^5) sulfonyl, (C_5-C_9) heteroaryl (C_6-C_{10}) aryl (R^5) sulfonyl, (C_5-C_9) heteroaryl (R^5) sulfinyl, (C_6-C_{10}) aryl (C_5-C_9) heteroaryl (R^5) sulfinyl, (C_5-C_9) heteroaryl (C_5-C_9) heteroaryl (R^5) sulfinyl, (C_5-C_9) heteroaryl (R^5) sulfonyl, (C_6-C_{10}) aryl (C_5-C_9) heteroaryl (R^5) sulfonyl, (C_5-C_9) heteroaryl (C_5-C_9) heteroaryl (R^5) sulfonyl, (C_6-C_{10}) arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10}) aryl (C_6-C_{10}) arylaminocarbonyl, (C_5-C_9) heteroaryl (C_6-C_{10}) arylaminocarbonyl, (C_5-C_9) heteroarylaminocarbonyl, (C_6-C_{10}) aryl (C_5-C_9) heteroarylaminocarbonyl, (C_5-C_9) heteroaryl (C_5-C_9) heteroaryl (R^5) sulfonyl, (C_5-C_9) heteroaryl (C_5-C_9) heteroaryl (R^5) sulfonyl, (C_6-C_{10}) arylaminocarbonyl, (C_6-C_{10}) aryl (C_6-C_{10}) arylaminocarbonyl, (C_5-C_9) heteroaryl (C_6-C_{10}) arylaminocarbonyl, (C_5-C_9) heteroarylaminocarbonyl, (C_6-C_{10}) aryl (C_5-C_9) heteroarylaminocarbonyl, (C_5-C_9) heteroaryl (C_5-C_9) heteroaryl (R^5) sulfonyl, (C_5-C_9) heteroaryl (C_5-C_9) heteroaryl (R^5) sulfonyl, (C_6-C_{10}) arylamino-

10 aminocarbonyl,

wherein R^5 is selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, or (C_2-C_6) alkynyl, wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy (C_2-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) acyloxy, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, (C_1-C_6) acylamino, cyano, nitro, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_1-C_6) acylamino, cyano (C_1-C_6) alkyl, trifluoromethyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_3) alkyl(difluoromethylene) (C_1-C_3) alkyl, or nitro (C_1-C_6) alkyl; R^5 is (C_3-C_{10}) cycloalkyl wherein the cycloalkyl group is optionally substituted by hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy (C_2-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) acyloxy, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, (C_1-C_6) acylamino, cyano, nitro, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_1-C_6) acylamino, cyano (C_1-C_6) alkyl, trifluoromethyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_3) alkyl(difluoromethylene) (C_1-C_3) alkyl, or nitro (C_1-C_6) alkyl; or R^5 is (C_3-C_{10}) heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl group is optionally substituted by hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy (C_2-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) acyloxy, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, (C_1-C_6) acylamino, cyano, nitro, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_1-C_6) acylamino, cyano (C_1-C_6) alkyl, trifluoromethyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_3) alkyl(difluoromethylene) (C_1-C_3) alkyl, or nitro (C_1-C_6) alkyl; and

60168224-113099

108
109

- (a) hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, carboxy, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)acylamino, cyano, nitro, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)acylamino, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, or nitro(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₃)alkyl(difluoromethylene)(C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, piperazinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylthio(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylthio(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylsulfinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl (difluoromethylene), (C₁-C₃)alkyl(difluoromethylene)(C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₃-C₉)heteroaryl, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₆-C₁₀)aryl, (C₆-C₁₀)aryl(C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₁₀)heterocycloalkyl, (C₃-C₁₀)heterocycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, hydroxy(C₂-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₂-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₂-C₆)alkyl, piperazinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylthio(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylthio(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylsulfinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl;
- (b) R⁶OCO(C₁-C₆)alkyl wherein R⁶ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl; or
- (c) R⁷(C₂-C₆)alkyl wherein R⁷ is selected from the group consisting of piperazino, (C₁-C₆)acylpiperazino, (C₆-C₁₀)arylpiperazino, (C₃-C₉)heteroarylpiperazino, (C₁-C₆)alkylpiperazino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkylpiperazino, (C₃-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkylpiperazino, morpholino, (C₁-C₆)acylmorpholino, (C₆-C₁₀)arylmorpholino, (C₃-C₉)heteroarylmorpholino, (C₁-C₆)alkylmorpholino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-

660311-113069

109

- C₆alkylmorpholino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkylmorpholino, thiomorpholino, (C₁-C₆)acylthiomorpholino, (C₆-C₁₀)arylthiomorpholino, (C₅-C₉)heteroarylthiomorpholino, (C₁-C₆)alkylthiomorpholino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkylthiomorpholino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkylthiomorpholino, piperidino, (C₁-C₆)acylpiperidino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)piperidino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkylpiperidino, (C₁-C₆)alkylpiperidino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)piperidino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkylpiperidino, pyrrolidino, (C₁-C₆)acylpyrrolidino, (C₆-C₁₀)arylpyrrolidino, (C₅-C₉)heteroarylpyrrolidino, (C₁-C₆)alkylpyrrolidino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)pyrrolidino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkylpyrrolidino, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₆-C₁₀)aryl, and
 10 ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl;

R² represents one to four optional substituents (2^a to 2^d), each being independently selected from the group consisting of:

- (a) deuterium, halo, hydroxy, carboxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyanoalkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₃-C₁₀)heterocycloalkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkylamino, (C₁-C₆)alkoxyacyl, (C₁-C₆)alkylaminoacyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂aminoacyl, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, trihalomethyl, trihalomethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyldihalomethylene, (C₁-C₃)alkyl(dihalomethylene)(C₁-C₃)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylthio(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfinyl(C₁-

E0168224-113099

C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)CO(C₁-C₆)alkyl, or

- 5 (b) (C₆-C₁₀)aryl, (C₃-C₉)heteroaryl, (C₆-C₁₀)aryl(C₆-C₁₀)aryl, (C₆-C₁₀)aryl(C₃-C₉) heteroaryl, (C₃-C₉)heteroaryl(C₃-C₉)heteroaryl, (C₃-C₉)heteroaryl(C₆-C₁₀)aryl, (C₆-C₁₀)arylsulfinyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₆-C₁₀)arylsulfinyl, (C₃-C₉)heteroaryl(C₆-C₁₀)arylsulfinyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₃-C₉)heteroaryl(C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₃-C₉)heteroarylsulfinyl, (C₃-C₉)heteroaryl(C₃-C₉)heteroarylsulfinyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₃-C₉)heteroarylsulfinyl, (C₃-C₉)heteroarylsulfonyl, (C₃-C₉)heteroaryl(C₃-C₉)heteroarylsulfonyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₃-C₉)heteroarylsulfonyl, (R⁵)sulfinyl, (R⁵)sulfonyl, (C₆-C₁₀)aryl(R⁵)sulfinyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₆-C₁₀)aryl(R⁵)sulfinyl, (C₃-C₉)heteroaryl(C₆-C₁₀)aryl(R⁵)sulfinyl, (C₆-C₁₀)aryl(R⁵)sulfonyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₆-C₁₀)aryl(R⁵)sulfonyl, (C₃-C₉)heteroaryl(C₆-C₁₀)aryl(R⁵)sulfonyl, (C₃-C₉)heteroaryl(R⁵)sulfinyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₃-C₉)heteroaryl(R⁵)sulfinyl, (C₃-C₉)heteroaryl(R⁵)sulfonyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₃-C₉)heteroaryl(R⁵)sulfonyl, (C₃-C₉)heteroaryl(C₃-C₉)heteroaryl(R⁵)sulfonyl, (C₆-C₁₀)arylaminocarbonyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₆-C₁₀)arylaminocarbonyl, (C₃-C₉)heteroaryl(C₆-C₁₀)arylaminocarbonyl, (C₃-C₉)heteroarylaminocarbonyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₃-C₉)heteroarylaminocarbonyl, (C₃-C₉)heteroaryl(C₃-C₉)heteroarylaminocarbonyl, (C₆-C₁₀)arylcarbonyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₆-C₁₀)arylcarbonyl, (C₃-C₉)heteroaryl(C₆-C₁₀)arylcarbonyl, (C₃-C₉)heteroarylcarbonyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₃-C₉)heteroarylcarbonyl, (C₃-C₉)heteroaryl(C₃-C₉)heteroarylcarbonyl, (C₆-C₁₀)aryloxycarbonyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₆-C₁₀)aryloxycarbonyl, (C₃-C₉)heteroaryl(C₆-C₁₀)aryloxycarbonyl, (C₃-C₉)heteroaryl(C₃-C₉)heteroaryloxycarbonyl, (R⁵)carbonyl, (R⁵)oxycarbonyl, (R⁵)aminocarbonyl, (C₆-C₁₀)aryl(R⁵)carbonyl, (C₆-C₁₀)aryl(R⁵)oxycarbonyl, (C₆-C₁₀)aryl(R⁵)aminocarbonyl, (C₃-C₉)heteroaryl(R⁵)carbonyl, (C₃-C₉)heteroaryl(R⁵)oxycarbonyl, (C₃-C₉)heteroaryl(R⁵)aminocarbonyl,
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

60168224.113099

wherein R^5 is selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, or (C₂-C₆)alkynyl, wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted by hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy(C₂-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)acylamino, cyano, nitro, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)acylamino, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₃)alkyl(difluoromethylene)(C₁-C₃)alkyl, or nitro(C₁-C₆)alkyl; R^5 is (C₃-C₁₀)cycloalkyl wherein the cycloalkyl group is optionally substituted by hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy(C₂-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)acylamino, cyano, nitro, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)acylamino, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₃)alkyl(difluoromethylene)(C₁-C₃)alkyl, or nitro(C₁-C₆)alkyl; or R^5 is (C₃-C₁₀)heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl group is optionally substituted by hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy(C₂-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)acylamino, cyano, nitro, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)acylamino, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₃)alkyl(difluoromethylene)(C₁-C₃)alkyl, nitro(C₁-C₆)alkyl;

wherein any of said of (C₆-C₁₀)aryl or (C₅-C₉)heteroaryl groups of R^2 may be optionally substituted by one to five groups selected from:

(i) hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, carboxy, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)acylamino, cyano, nitro, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)acylamino, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, or nitro(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₃)alkyl(difluoromethylene)(C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, piperazinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylthio(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylthio(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylsulfinyl(C₁-

60163224.113099

112
X/85

- C_6 alkyl, (C_1-C_6) alkylsulfonyl (C_1-C_6) alkyl, (C_6-C_{10}) arylsulfonyl (C_1-C_6) alkyl,
 amino (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkylamino (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkyl (difluoromethylene),
 (C_1-C_3) alkyl(difluoromethylene) (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) acyl, $(C_1-$
 $C_6)$ alkylamino (C_1-C_6) acyl, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino (C_1-C_6) acyl, (C_6-C_{10}) aryl, $(C_5-$
 5 $C_9)$ heteroaryl, (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl, (C_5-C_9) heteroaryl (C_1-C_6) alkyl, $(C_6-$
 $C_{10})$ aryl (C_6-C_{10}) aryl, (C_6-C_{10}) aryl (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_{10}) cycloalkyl, $(C_3-$
 $C_6)$ cycloalkyl (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_{10}) heterocycloalkyl, (C_3-C_{10}) heterocycloalkyl $(C_1-$
 $C_6)$ alkyl, hydroxy (C_2-C_6) alkyl, (C_1-C_6) acyloxy (C_2-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_2-C_6) alkyl,
 piperazinyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) acylamino (C_1-C_6) alkyl, (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkoxy $(C_1-$
 10 $C_6)$ alkyl, (C_5-C_9) heteroaryl (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkylthio (C_1-C_6) alkyl,
 (C_6-C_{10}) arylthio (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkylsulfinyl (C_1-C_6) alkyl, (C_6-C_{10}) arylsulfinyl $(C_1-$
 $C_6)$ alkyl, (C_1-C_6) alkylsulfonyl (C_1-C_6) alkyl, (C_6-C_{10}) arylsulfonyl (C_1-C_6) alkyl,
 amino (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkylamino (C_1-C_6) alkyl, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino (C_1-C_6) alkyl;
 (ii) $R^6OCO(C_1-C_6)alkyl$ wherein R^6 is selected from the group consisting of
 15 hydrogen, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl$, $(C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl$; or
 (iii) $R^7(C_2-C_6)alkyl$ wherein R^7 is selected from the group consisting of
 piperazino, $(C_1-C_6)acylpiperazino$, $(C_6-C_{10})arylpiperazino$, $(C_5-C_9)heteroarylpiperazino$,
 $(C_1-C_6)alkylpiperazino$, $(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylpiperazino$, $(C_5-C_9)heteroaryl(C_1-$
 $C_6)alkylpiperazino$, morpholino, $(C_1-C_6)acylmorpholino$, $(C_6-C_{10})arylmorpholino$, $(C_5-$
 20 $C_9)heteroarylmorpholino$, $(C_1-C_6)alkylmorpholino$, $(C_6-C_{10})aryl(C_1-$
 $C_6)alkylmorpholino$, $(C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylmorpholino$, thiomorpholino, $(C_1-$
 $C_6)acylthiomorpholino$, $(C_6-C_{10})arylthiomorpholino$, $(C_5-C_9)heteroarylthiomorpholino$,
 $(C_1-C_6)alkylthiomorpholino$, $(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylthiomorpholino$, $(C_5-$
 $C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylthiomorpholino$, piperidino, $(C_1-C_6)acylpiperidino$, $(C_6-$
 25 $C_{10})arylpiperidino$, $(C_5-C_9)heteroarylpiperidino$, $(C_1-C_6)alkylpiperidino$, $(C_6-$
 $C_{10})aryl(C_1-C_6)piperidino$, $(C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylpiperidino$, pyrrolidino, $(C_1-$
 $C_6)acylpyrrolidino$, $(C_6-C_{10})arylpyrrolidino$, $(C_5-C_9)heteroarylpyrrolidino$, $(C_1-$
 $C_6)alkylpyrrolidino$, $(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)pyrrolidino$, $(C_5-C_9)heteroaryl(C_1-$
 $C_6)alkylpyrrolidino$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)acyl$, $(C_1-C_6)alkylamino(C_6-C_{10})aryl$, and
 30 $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino $(C_1-C_6)acyl$;

6016822-113099

113
114

- (c) represents R^3 , or R^3Y , where R^3 is selected from the group consisting of piperazino, (C₆-C₁₀)aryl piperazino, (C₅-C₉)heteroaryl piperazino, (C₁-C₆)alkyl piperazino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl piperazino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl piperazino, morpholino, (C₆-C₁₀)aryl morpholino, (C₅-C₉)heteroaryl morpholino, (C₁-C₆)alkyl morpholino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl morpholino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl morpholino, thiomorpholino, (C₆-C₁₀)arylthiomorpholino, (C₅-C₉)heteroarylthiomorpholino, (C₁-C₆)alkylthiomorpholino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkylthiomorpholino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkylthiomorpholino, piperidino, (C₆-C₁₀)arylthiopiperidino, (C₅-C₉)heteroarylthiopiperidino, (C₁-C₆)alkylthiopiperidino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkylthiopiperidino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkylthiopiperidino, pyrrolidino, (C₆-C₁₀)arylthiopyrrolidino, (C₅-C₉)heteroarylthiopyrrolidino, (C₁-C₆)alkylthiopyrrolidino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkylthiopyrrolidino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkylthiopyrrolidino, and Y, if present, is selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, amino, oxygen, thio, sulfinyl, sulfonyl, halo(C₁-C₆)alkyl, and hydroxy(C₂-C₆)alkyl;

- (d) represents ZR^3 , where R^3 is selected from the group consisting of piperazino, (C₆-C₁₀)aryl piperazino, (C₅-C₉)heteroaryl piperazino, (C₁-C₆)alkyl piperazino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl piperazino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl piperazino, morpholino, (C₆-C₁₀)aryl morpholino, (C₅-C₉)heteroaryl morpholino, (C₁-C₆)alkyl morpholino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl morpholino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl morpholino, thiomorpholino, (C₆-C₁₀)arylthiomorpholino, (C₅-C₉)heteroarylthiomorpholino, (C₁-C₆)alkylthiomorpholino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkylthiomorpholino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkylthiomorpholino, piperidino, (C₆-C₁₀)arylthiopiperidino, (C₅-C₉)heteroarylthiopiperidino, (C₁-C₆)alkylthiopiperidino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkylthiopiperidino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkylthiopiperidino, pyrrolidino, (C₆-C₁₀)arylthiopyrrolidino, (C₅-C₉)heteroarylthiopyrrolidino, (C₁-C₆)alkylthiopyrrolidino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkylthiopyrrolidino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkylthiopyrrolidino, and Z is selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-

6016827-113099

1A

C₆alkynyl, amino, oxygen, thio, sulfinyl, sulfonyl, halo(C₁-C₆)alkyl, and hydroxy(C₂-C₆)alkyl;

- (e) two or more of R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} and R^{2d}, when vicinal, together to form one or more further rings of 4, 5, 6 or 7 member atoms selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolinyl, pteridinyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]thiophenyl, 5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolin-3-yl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, thianaphthenyl, isothianaphthenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indoliziny, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, benzoxazinyl, and wherein said rings are optionally substituted by one or more (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, amino, halo, hydroxy, carboxy, thiol, nitro, cyano, sulfonic, halo(C₁-C₆)alkyl, and hydroxy(C₂-C₆)alkyl; and

(f) two or more of R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} and R^{2d}, when vicinal, together to form one or more further rings of 3, 4, 5, 6 or 7 member atoms selected from the group consisting of:

- (i) (C₃-C₁₀)cycloalkyl, containing zero to three levels of unsaturation, selected from the group consisting of cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, 1,3-cyclobutadienyl, 1,3-cyclopentadienyl, 1,3-cyclohexadienyl, 1,4-cyclohexadienyl, 1,3-cycloheptadienyl, 1,4-cycloheptadienyl, 1,3,5-cycloheptatrienyl, bicyclo[3.2.1]octane, bicyclo[2.2.1]heptane, the norborn-2-ene unsaturated form thereof, and the like, wherein said rings are optionally substituted by hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy(C₂-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)acylamino, cyano, nitro, carboxy, thiol, sulfonyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)acylamino, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-

6016822-113099

115
116

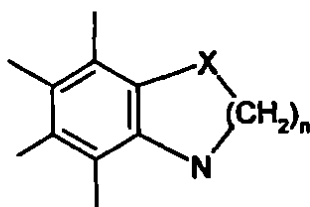
C₆alkyl, (C₁-C₃)alkyl(difluoromethylene)(C₁-C₃)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl or nitro(C₁-C₆)alkyl;

(ii) (C₃-C₁₀)heterocycloalkyl selected from the group consisting of pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, thiopyranyl, aziridinyl, oxiranyl, methylenedioxy, , isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, chromenyl, chromanyl, where said rings are optionally substituted by hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy(C₂-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)acylamino, cyano, nitro, carboxy, thiol, sulfonyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)acylamino, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₃)alkyl(difluoromethylene)(C₁-C₃)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl or nitro(C₁-C₆)alkyl; and

wherein any (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl or (C₃-C₁₀)heterocycloalkyl groups that are, or comprise a portion of, said one to four optional R² substituents (R^{2a} to R^{2d}) are themselves optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)alkyl (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)acylamino, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₃-C₁₀)heterocycloalkyl, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro(C₁-C₆)alkyl, and (C₁-C₆)acylamino.

25

According to the practice of the invention, with respect to the



116

component of the compounds herein, X is CH₂, O, -C=O, -N-C(O)-NH₂, NH, (C₁-C₆)alkylamino-, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino-, phenylsulfonylamino-, or S(O)_y, where y is 0, 1 or 2; and n in -(CH₂)_n- is 1, 2 or 3. In a particularly preferred aspect of the invention, X is CH₂ or O, and n=2.

5

Accordingly preferred core structures include: 1,2,3,4-tetrahydroquinoline; 3,4-dihydro-2H-benzo(1,4)oxazin-6-ol; and 1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline.

According to the preferred practice of the invention,

10 R¹ is a (C₆-C₁₀)aryl group selected respectively from:

(i) phenyl and naphthyl, or

R¹ is a (C₅-C₉)heteroaryl group that is selected respectively from:

(ii) furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, 15 pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolyl, pteridyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]thiophenyl, 5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolin-3-yl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, thianaphthenyl, 20 isothianaphthenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indolizyl, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, quinoxalyl, quinazolinyl, benzoxazinyl, and radicals of 1,3-dihydrobenzoimidazole-2-one.

Additionally, optional substituents on said R¹ (C₆-C₁₀)aryl or (C₅-C₉)heteroaryl group may be selected from the group consisting of hydroxy, amino, 25 halo, trihalomethyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)₂)dialkylamino, carboxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)acyloxy, and (C₁-C₆)acylamino.

30 In a preferred embodiment of the invention, R¹ in the compound is a (C₅-C₉)heteroaryl group selected from the group consisting of pyridyl, thienyl, *

660811-13099

117

oxazolyl, isooxazolyl, thiazoyl, and isothiazoyl, and is optionally substituted by one or more groups, each independently selected from hydroxy, amino, halo, trihalomethyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)₂)dialkylamino, carboxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)acyloxy, and (C₁-C₆)acylamino; and in an additionally preferred embodiment of the invention R¹ is phenyl, optionally substituted with one to five substituents, that are each independently selected from hydroxy, amino, halo, trihalomethyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)₂)dialkylamino, carboxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)acyloxy, and (C₁-C₆)acylamino.

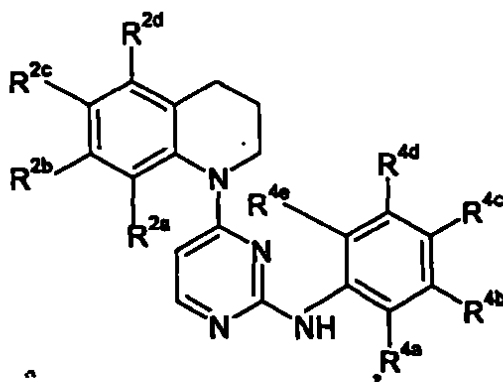
10

According to the practice of the invention, it is additionally preferred that one or more of substituents R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} and R^{2d} be selected from the groups consisting of:

- (a) (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)₂)dialkylamino, and halo; and
- (b) phenylsulfonyl, phenylaminocarbonyl, (C₃-C₉)heteroarylsulfonyl, and (C₃-C₉)heteroarylaminocarbonyl, optionally substituted by one or more groups selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)₂)alkylamino, and halo.

20

In the case where R¹ is represented by phenyl or substituted phenyl, there are provided compounds according to the following formula, wherein X is CH₂ and n=2, although it is understood that any of the above-listed terms for X and for n may apply



118
X/18

wherein R^4 represents one to five optional substituents (^{4a} to ^{4e}), each being independently selected from the group consisting of:

- (a) amino, hydroxy, halo, cyano, nitro, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, cyano $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)acylamino$, $(C_1-C_6)alkoxy$, $(C_1-C_6)acyl$, and $(C_1-C_6)acyloxy$;
- (b) two or more of R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} and R^{4e} , when vicinal, together to form one or more further rings of 4, 5, 6 or 7 member atoms selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnoliny, pteridiny, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]thiophenyl, 5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolin-3-yl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, thianaphthenyl, isothianaphthenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indoliziny, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, quinoxaliny, quinazoliny, benzoxazinyl, and wherein said rings are optionally substituted by one or more $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, amino, halo, hydroxy, carboxy, thiol, nitro, cyano, sulfonic, halo $(C_1-C_6)alkyl$, and hydroxy (C_2-C_6) ;
- (c) two or more of R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} and R^{4e} , when vicinal, together to form one or more further rings of 3, 4, 5, 6 or 7 member atoms selected from the group consisting of:
- (i) $(C_3-C_{10})cycloalkyl$, containing zero to three levels of unsaturation, selected from the group consisting of cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, 1,3-cyclobutadienyl, 1,3-cyclopentadienyl, 1,3-cyclohexadienyl, 1,4-cyclohexadienyl, 1,3-cycloheptadienyl, 1,4-cycloheptadienyl, 1,3,5-cycloheptatrienyl, bicyclo[3,2,1]octane, bicyclo[2,2,1]heptane and the norborn-2-ene,

60168274-113099

119

unsaturated form thereof, wherein said rings are optionally substituted by hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy(C₂-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)acylamino, cyano, nitro, carboxy, thiol, sulfonyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)acylamino, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₃)alkyl(difluoromethylene)(C₁-C₃)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl and nitro(C₁-C₆)alkyl; or

(ii) (C₃-C₁₀)heterocycloalkyl selected from the group consisting of pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, thiopyranyl, aziridinyl, oxiranyl, methylenedioxy, isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, chromenyl, chromanyl, where said rings are optionally substituted by hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy(C₂-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)acylamino, cyano, nitro, carboxy, thiol, sulfonyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)acylamino, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₃)alkyl(difluoromethylene)(C₁-C₃)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl or nitro(C₁-C₆)alkyl; and

wherein any (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl or (C₃-C₁₀)heterocycloalkyl groups that are, or comprise a portion of, said one to four optional R² substituents (R^{2a} to R^{2d}) are themselves optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)alkyl (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)acylamino, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₃-C₁₀)heterocycloalkyl, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro(C₁-C₆)alkyl, and (C₁-C₆)acylamino.

With respect to R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} and R^{2d}, it is preferred that each be independently selected from the groups consisting of

6016827-113099

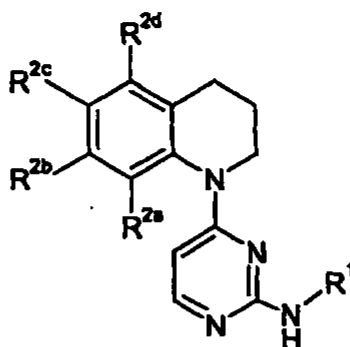
120
[Signature]

(a) (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)₂)dialkylamino, and halo, or

(b) phenylsulfonyl, phenylaminocarbonyl, (C₃-C₉)heteroarylsulfonyl, and (C₃-C₉)heteroarylaminocarbonyl, optionally substituted by one or more groups
 5 selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)₂)alkylamino, and halo.

As aforementioned, when R¹ is phenyl, it is preferred that any of the one to five optional substituents thereon be selected from hydroxy, amino, halo, trihalomethyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)₂)dialkylamino, carboxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)acyloxy, and (C₁-C₆)acylamino.
 10

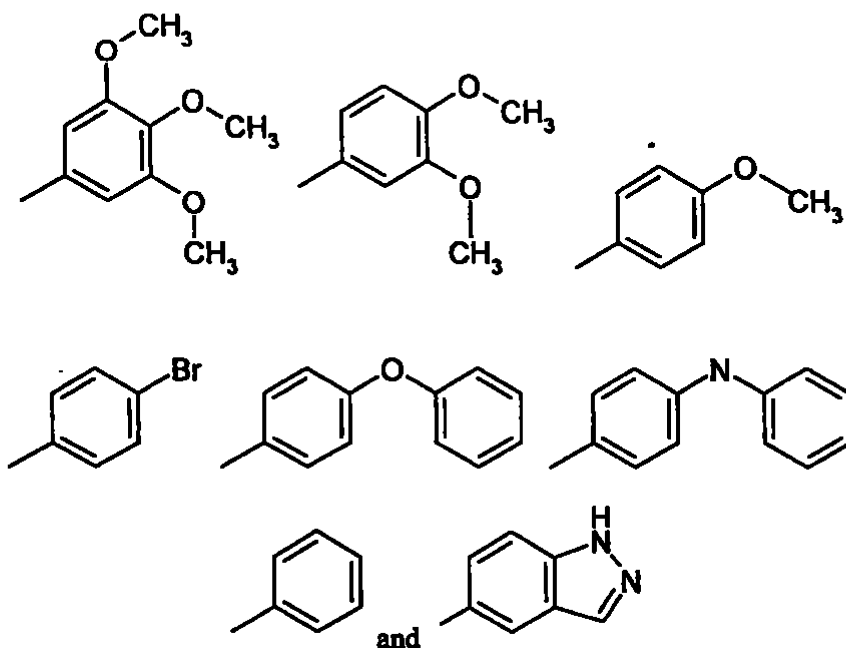
Accordingly, representative compounds of the invention include:



15 where R¹ is, for example,

6016827-113099

12/22



5

In a further preferred embodiment of the invention, one or more of R^2 groups is methyl.

Representative compounds of the invention also include:

- 10 (a) 1-[(2-anilino)-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
- (b) 1-[2-[(4-bromophenyl)amino]-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
- (c) 1-[2-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
- 15 (d) 1-[2-[(1H-indazole-5-yl)]-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
- (e) 1-[2-[(4-phenoxyphenyl)amino]-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
- (f) 1-[2-[(3,4-dimethoxyphenyl)amino]-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
- 20 (g) 1-[2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;

- (h) 1-[2-[(4,N-phenylaminophenyl)amino]-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
- (i) [4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amine;
- 5 (j) 5-[4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-benzimidazol-2-one;
- (k) (2,3-Dimethyl-1H-indol-5-yl)-[4-(6-methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-amine;
- (l) [4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine;
- 10 (m) (6-Methoxy-pyridin-3-yl)-[4-(6-methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-amine;
- (n) (4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-[4-(6-methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-amine;
- 15 (o) (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(6-methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-amine;
- (p) 4-Benzyl-N 3 -[4-(6-methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-1H-pyrazole-3,5-diamine;
- (q) [4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-(4-methyl-thiazol-2-yl)-amine; and
- 20 (r) [4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine.

The compounds and pharmaceutical compositions of this invention include all
 25 conformational isomers (e.g., cis and trans isomers, whether or not involving double bonds), and all optical isomers of compounds of the formula I (e.g., enantiomers and diastereomers), as well as racemic, diastereomeric and other mixtures of all such isomers.

The present invention also relates to the pharmaceutically acceptable acid
 30 addition salts of compounds of the formula I. The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the aforementioned base compounds

123
X20

of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, acetate, lactate, citrate, acid citrate, tartrate, bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)]salts.

The invention also relates to base addition salts of formula I. The chemical bases that may be used as reagents to prepare pharmaceutically acceptable base salts of those compounds of formula I that are acidic in nature are those that form non-toxic base salts with such compounds. Such non-toxic base salts include, but are not limited to those derived from such pharmacologically acceptable cations such as alkali metal cations (e.g., potassium and sodium) and alkaline earth metal cations (e.g., calcium and magnesium), ammonium or water-soluble amine addition salts such as N-methylglucamine-(meglumine), and the lower alkanolammonium and other base salts of pharmaceutically acceptable organic amines.

Pharmaceutical formulations

The compounds of the present invention that are basic in nature are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate the compound of the present invention from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent and subsequently convert the latter free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention are readily prepared, for example, by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent, such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is readily obtained. The desired acid

660ETT-13099

124
25

salt can also be precipitated from a solution of the free base in an organic solvent by adding to the solution an appropriate mineral or organic acid.

Those compounds of the present invention that are acidic in nature, are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline-earth metal salts and particularly, the sodium and potassium salts. These salts are all prepared by conventional techniques. The chemical bases which are used as reagents to prepare the pharmaceutically acceptable base salts of this invention are those which form non-toxic base salts with the acidic compounds of the present invention. Such non-toxic base salts include those derived from such pharmacologically acceptable cations as sodium, potassium calcium and magnesium, etc. These salts can easily be prepared by treating the corresponding acidic compounds with an aqueous solution containing the desired pharmacologically acceptable cations, and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compounds and the desired alkali metal alkoxide together, and then evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of reagents are preferably employed in order to ensure completeness of reaction and maximum yields of the desired final product.

The compositions of the present invention may be formulated in a conventional manner using one or more pharmaceutically acceptable carriers. Thus, the active compounds of the invention may be formulated for oral, buccal, intranasal, parenteral (e.g., intravenous, intramuscular or subcutaneous) or rectal administration or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation. The active compounds of the invention may also be formulated for sustained delivery.

For oral administration, the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents (e.g., pregelatinized maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g., lactose, microcrystalline cellulose or calcium phosphate); lubricants (e.g., magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g., potato starch or sodium starch glycolate); or

6016827-113099

125
~~26~~

wetting agents (e.g., sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g., sorbitol syrup, methyl cellulose or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g., lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g., almond oil, oily esters or ethyl alcohol); and preservatives (e.g., methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid).

10 For buccal administration, the composition may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner.

The active compounds of the invention may be formulated for parenteral administration by injection, including using conventional catheterization techniques or infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, e.g., in
15 ampules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulating agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle, e.g., sterile pyrogen-free water, before use.

20 The active compounds of the invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

For intranasal administration or administration by inhalation, the active compounds of the invention are conveniently delivered in the form of a solution or
25 suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to
30 deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound. Capsules and cartridges (made, for

66011-289709

126
✓

example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

5 A proposed dose of the active compounds of the invention for oral, parenteral or buccal administration to the average adult human for the treatment of the conditions referred to above (e.g., rheumatoid arthritis) is 0.1 to 1000 mg of the active ingredient per unit dose which could be administered, for example, 1 to 4 times per day.

10 Aerosol formulations for treatment of the conditions referred to above (e.g., asthma) in the average adult human are preferably arranged so that each metered dose or "puff" of aerosol contains 20 µg to 1000 µg of the compound of the invention. The overall daily dose with an aerosol will be within the range 0.1 mg to 1000 mg. Administration may be several times daily, for example 2, 3, 4 or 8 times, giving for example, 1, 2 or 3 doses each time.

15 As is well recognized, the precise dose, and method and timing of administration thereof, are capable of determination by those skilled in the art, and depend upon numerous factors including the activity of the therapeutic compound, the properties of the formulation thereof, the nature and location of the target tissue, and the particulars of the disease state as it exists in a particular patient.

20 A compound of formula (I) administered in a pharmaceutically acceptable form either alone or in combination with one or more additional agents which modulate a mammalian immune system or with one or more anti-inflammatory agents. Such additional agents may include, but are not limited to, cyclosporin A (e.g. Sandimmune® or Neoral®), rapamycin, FK-506 (tacrolimus), leflunomide, deoxyspergualin, mycophenolate (e.g. Cellcept®), azathioprine (e.g. Imuran®), daclizumab (e.g. Zenapax®), OKT3 (e.g. Orthocolone®), AtGam, aspirin, acetaminophen, ibuprofen, naproxen, piroxicam, and antiinflammatory steroids (e.g. prednisolone or dexamethasone). Such agents may be administered as part of the same or of separate dosage forms, via the same or different routes of administration, and on the same or
30 different administration schedules according to standard pharmaceutical practice.

601683-1.113099

127
X

As examples, FK506 (Tacrolimus) may be given orally at 0.10-0.15 mg/kg body weight, every 12 hours, within first 48 hours postoperative. Dose is monitored by measurement of serum Tacrolimus trough levels.

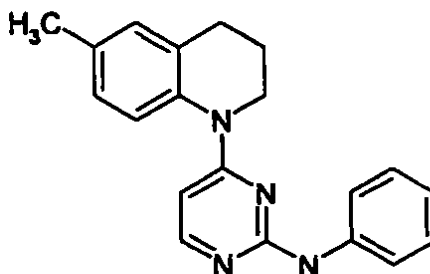
Cyclosporin A (Sandimmune® oral or intravenous formulation, or Neoral®, oral solution or capsules) may be given orally at 5 mg/kg body weight, every 12 hours within 48 hours postoperative. Dose is monitored by measurement of blood cyclosporin A trough levels.

The active agents can be formulated for sustained delivery according to methods well known to those of ordinary skill in the art. Examples of such formulations can be found in United States Patents 3,538,214, 4,060,598, 4,173,626, 3,119,742, and 3,492,397.

The present invention is evidenced by the following examples.

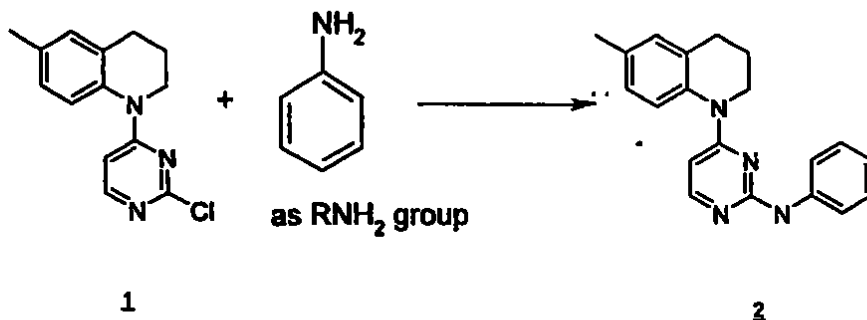
Examples

Example 1 preparation of 1-(2-anilino)-4-pyrimidinyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline.



6-Methyl-1,2,3,4 tetrahydroquinoline (33.7 mmol) was added to a mixture of 2,4-dichloropyrimidine (33.5 mmol) and triethylamine (37 mmol) in EtOH (62 mL). The reaction mixture was refluxed for 3 h, cooled to room temperature, and the volatiles removed by rotary evaporation. The remaining solid was extracted with EtOAc/H₂O. The EtOAc layers were combined, dried over MgSO₄, filtered and the volatiles were then removed rotary evaporation. The residual solid was recrystallized from EtOAc/hexane to give compound 1, as depicted below, 1-(2-Chloro-pyrimidin-4-yl)-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline. [¹H-NMR(DMSO-d₆). 8.87 (d, J=8, 1H) 7.28 (d, J=8, 1H) 7.04 (s, 1H) 7.00 (d, J=8, 1H) 6.93 (d, J=6, 1H) 3.79 (m, 2H) 2.65 (m, 2H) 1.85 (m, 2H); m/z 260 (M+1)] The 4-chloro group in 2,4-dichloropyrimidine was selectively displaced.

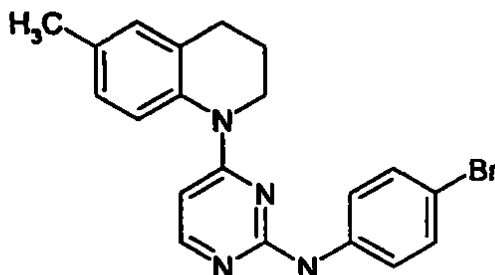
660377-113099

128
~~129~~

Subsequent treatment of compound 1 with the appropriate amine (in this case aniline) yields the product 2, in which the 2-chloro atom on the pyrimidine is replaced by the intended substituent. Aniline (0.173 mmol) was added to 1-(2-chloro-pyrimidin-4-yl)-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (0.154 mmol) in 3 mL of acetone/water/ hydrochloric acid (10:15:0.2) and heated to 50°C for 18 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, and the precipitated solid was then filtered and recrystallized from ethyl acetate to give 1-((2-anilino)-4-pyrimidinyl)-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline [¹H-NMR (DMSO-d₆): 7.95 (d, J=8, 1H) 7.54 (d, J=8, 2H) 7.35 (m, 3H) 7.14 (m, 1H) 7.08 (m, 2H) 6.60 (d, J=8, 1H) 3.91 (m, 2H) 2.67 (m, 2H) 2.28 (s, 3H) 1.93 (m, 2H). m/z: 317(M+1)]

In Examples 2-8 below, synthetic procedures were very similar except for selection of the appropriate amine to react at the 2-chloro position of the pyrimidine ring.

Example 2 1-((2-((4-bromophenyl)amino)-4-pyrimidinyl)-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline.

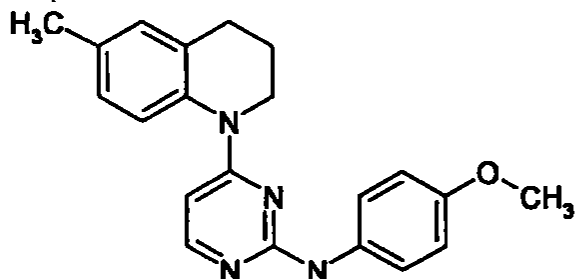


¹H-NMR(DMSO-d₆): 7.98 (d, J=7, 1H) 7.53 (m, 4H) 7.31 (d, J=8 1H) 7.09 (s, 1H) 7.07 (d, J=7 1H) 6.60 (d, J=8, 1H) 3.80 (m, 2H) 2.66 (m, 2H) 2.28 (s, 3H) 1.91 (m, 2H). m/z: 395,397(M+1)

6016824-113099

129
X

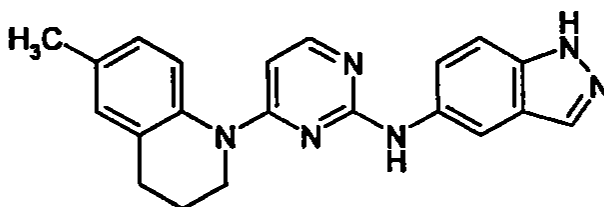
Example 3 1-[2-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline.



5 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 7.88 (b, 1H) 7.41 (d, J=8, 2H) 7.30 (d, J=8, 1H) 7.09 (s, 1H) 7.06 (d, J=8, 1H) 6.95 (d, J=8, 2H) 6.55 (d, J=8, 1H) 3.89 (m, 2H) 3.74 (s, 3H) 2.67 (m, 2H) 2.28 (s, 3H) 1.91 (m, 2H). m/z: 347(M+1)

Example 4 1-[2-[(1H-indazole-5-yl)amino]-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

10

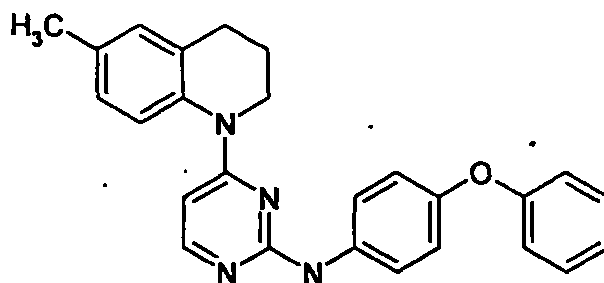


15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 9.11 (s, 1H) 8.17 (s, 1H) 7.95 (d, J=6, 1H) 7.84 (s, 1H) 7.49 (d, J=8, 1H) 7.35 (d, J=8, 1H) 7.27 (d, J=8, 1H) 6.99 (s, 1H) 6.96 (d, J=8, 1H) 6.34 (d, J=7, 1H) 3.83 (m, 2H) 2.64 (m, 2H) 2.22 (s, 3H) 1.85 (m, 2H). m/z: 357 (M+1)

Example 5 1-[2-[(4-phenoxyphenyl)amino]-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline.

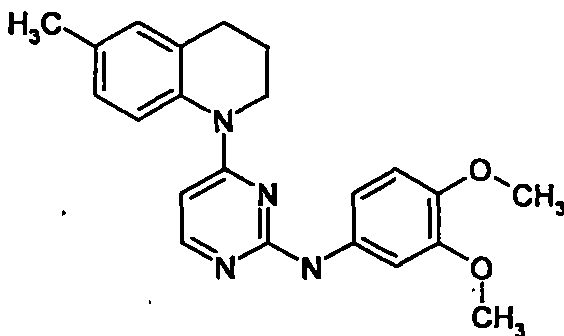
660ET-1-13099

131



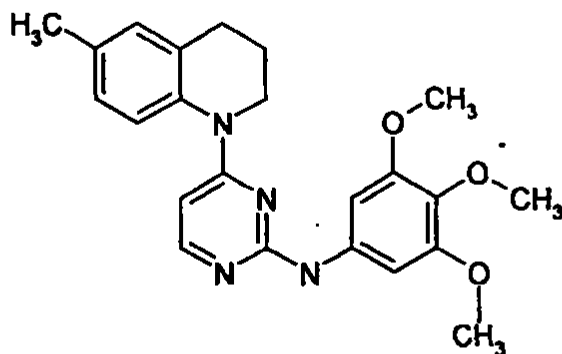
¹H-NMR(DMSO-d₆): 9.20 (s, 1H) 7.94 (d, J=8, 1H) 7.71 (d, J=9 2H) 7.31 (m, 2H) 7.24 (d, J=8, 1H) 7.03 (t, J=8, 1H) 6.98 (s, 1H) 6.95 (d, J=8 1H) 6.90 (m, 4H) 6.37 (d, J=7, 1H) 3.83 (m, 2H) 2.64 (m, 2H) 2.22 (s, 3H) 1.85 (m, 2H). m/z: 409 (M+1)

Example 6 1-[2-((3,4-dimethoxyphenyl)amino)-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline.

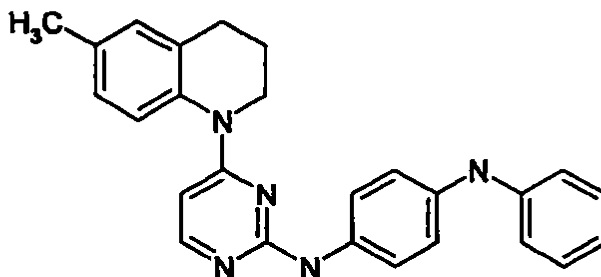


m/z: 377 (M+1)

Example 7 1-[2-((3,4,5-trimethoxyphenyl)amino)-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline.

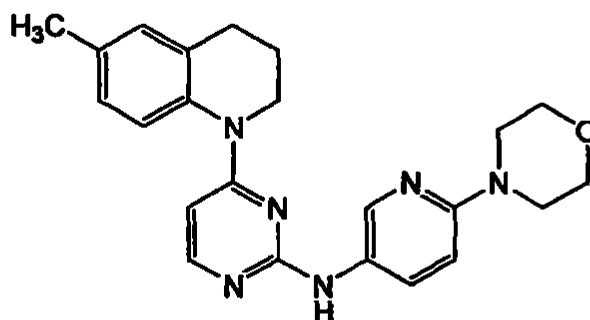
131
132m/z: 407 (M+1)

- 5 Example 8 1-[2-[(4,N-phenylaminophenyl)amino]-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline.

m/z: 408 (M+1)

10

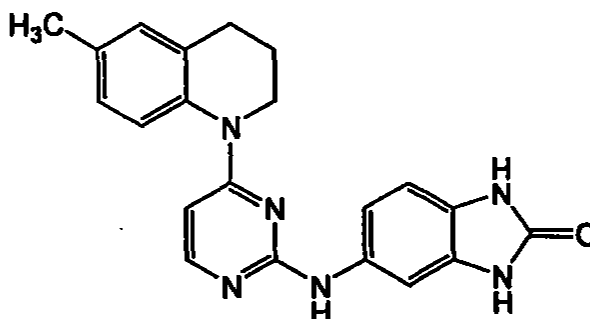
- Example 9 {4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl}-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amine.

m/z 403 (M+1)

15

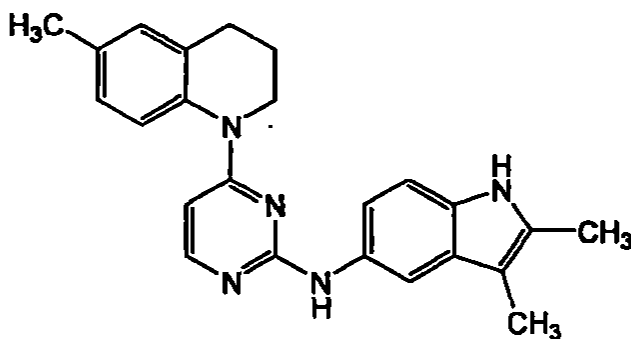
132
~~133~~

Example 10 5-[4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-benzimidazol-2-one.



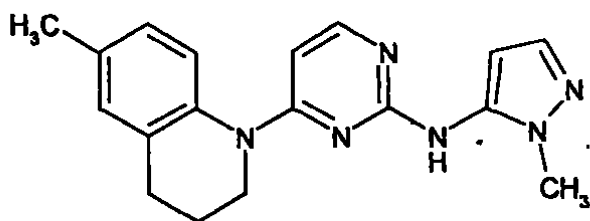
m/z 373 (M+1)

Example 11 (2,3-Dimethyl-1H-indol-5-yl)-[4-(6-methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-amine.

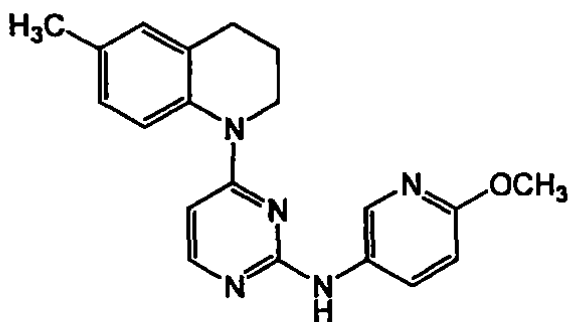


m/z 384 (M+1)

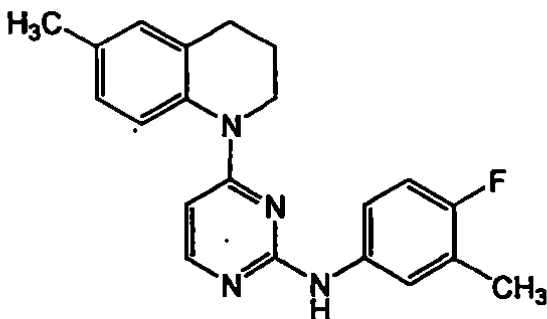
Example 12 [4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

133
~~134~~m/z 321 (M+1)

- 5 Example 13 (6-Methoxy-pyridin-3-yl)-[4-(6-methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-amine.

m/z 348 (M+1)

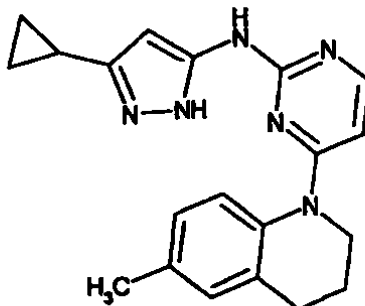
- 10 Example 14 (4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-[4-(6-methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-amine.

m/z 349 (M+1)

660577-289109

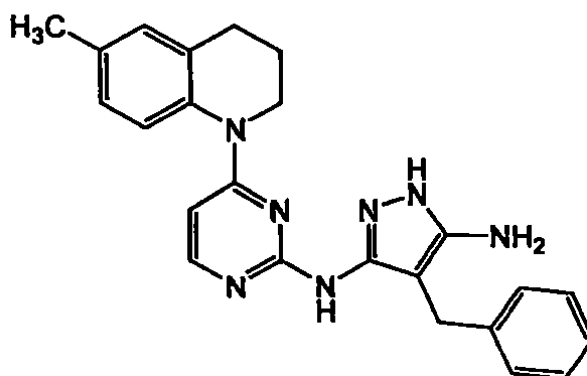
134
~~134~~

Example 15 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(6-methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-amine.

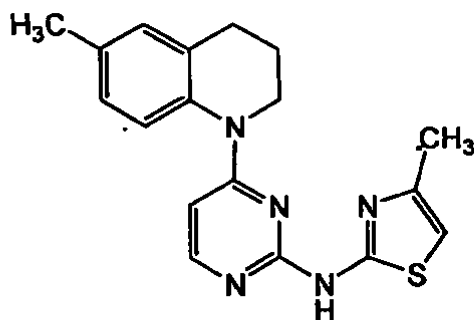


m/z 347 (M+1)

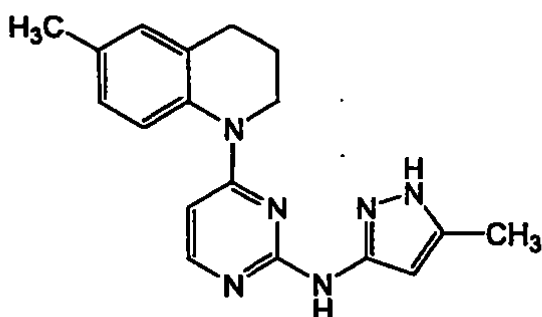
Example 16 4-Benzyl-N-[4-(6-methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-1H-pyrazole-3,5-diamine.



Example 17 [4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-[4-methyl-thiazol-2-yl]-amine.

135
~~200~~m/z 338 (M+1)

- 5 **Example 18** [4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine.

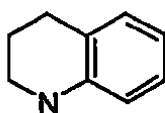
m/z 321 (M+1)

10

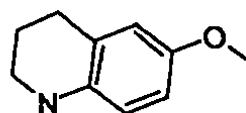
Example 19 Additional examples of preferred, substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinoline groups.

- 15 Although the above examples describe use of the 6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline group as a reactant, it will be immediately apparent that numerous additional substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinoline groups, or related groups, are useful in the practice of the invention, and may be prepared by recognized chemical pathways or obtained from commercial sources. Representative examples include

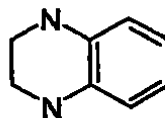
~~136~~



1,2,3,4-tetrahydroquinoline

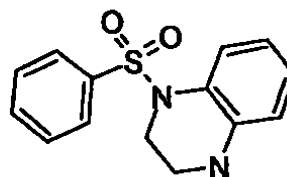


6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

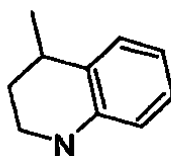


5

1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline

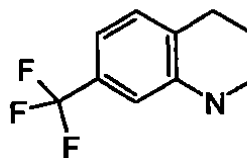


1-phenylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline

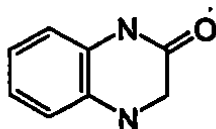


10

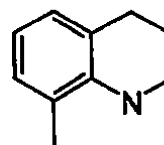
4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline



7-(trifluoromethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

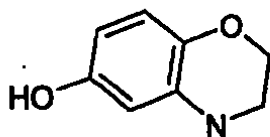


2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline

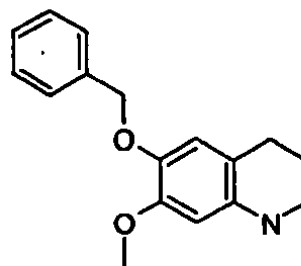


8-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

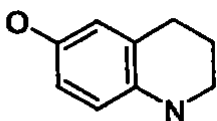
15



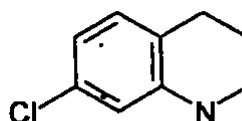
3,4-dihydro-2H-benzo(1,4)oxazin-6-ol



6-benzyloxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

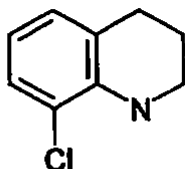
137
~~137~~

6-hydroxy-1,2,3,4- tetrahydroquinoline

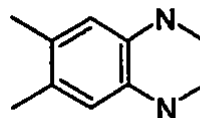


7-chloro-1,2,3,4- tetrahydroquinoline

5



8-chloro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline



6,7-dimethyl-1,2,3,4- tetrahydroquinoxaline

10

The capability of the compounds of formula (I) to downregulate immune system function is demonstrated by the following further examples.

Example 20 Short term whole cell assay for compounds that inhibit *lck*, ZAP-70 and *itk* enzymes.

15

The present assay measures interleukin-2 (IL-2) secreted from stimulated T-cells following binding to the cells (at the TcR) by known agonists, anti-CD3 and anti-CD28 antibodies. PTK-inhibitory compounds prevent downstream signalling and activation of the target cells by inhibiting phosphorylation of T-cell polypeptides that is necessary for the downstream signalling events (following binding to TcR) that otherwise result from antigen binding.

20

In the assay, Jurkat cells are incubated with candidate drug for one hour, and then stimulated with anti-CD3 and anti-CD28 antibodies provided on recoverable magnetic beads. After 18 hours of stimulation, cell supernatants are assayed for interleukin 2 by immunoassay. The following reagents are used in the assay:

25

(a) Dynabeads® M-450 coated with sheep-antimouse IgG (Dynal Co., product No. 110.02);

(b) anti-CD3 monoclonal antibody such as "OKT3", that is capable of

650111-1289109

138
X55

signaling through the T-cell receptor complex when crosslinked;

(c) anti-CD28 monoclonal antibody, that is capable of signaling through the T-cell receptor complex when crosslinked;

(d) RPMI medium (Gibco);

5 (e) supplemented RPMI, to which 10% fetal calf serum, non essential amino acids (Gibco # 00467, final conc. is 1/100 that of stock), sufficient penicillin/streptomycin and ,optionally, % (w/w) of L-glutamine have been added;

(f) human IL-2 assay kit, (R&D Systems, catalog No. D2050);

(g) dimethylsulfoxide (DMSO), Sigma Chemical Co., catalog No. D2650;

10 (h) 96 well flat bottom plates (Costar, catalog No. 3596); and

(i) 96-well polypropylene plates (U-bottom, Costar Catalog No. 3365).

The Dynabeads® are prepared for assay by adding 6 micrograms of the anti-CD28 antibody and 120micrograms of the anti-CD3 antibody to 4×10^8 beads, in a 1 ml
15 volume of Supplemented RPMI solution, followed by incubation for 1-3 hours at room temperature with gentle rocking. The fully complexed beads are then washed 3 times with 1 ml of RPMI medium, and then diluted to a bead density of 2.5×10^7 /ml in supplemented RPMI. The beads may be stored at 4°C. It will be appreciated that the human CD3 and CD28 glycoprotein surface antigens have may epitopes against
20 which monoclonal antibodies can be generated, and which possess sufficient affinity to permit proper running of the assay. Generally, it is preferred that the antibodies have a K_A of about 10^8 or lower. Additional anti-human CD3 and anti-CD28 antibodies are known in the art, and/or are available for purchase.

Prior to assay, drug dilution plates must also be prepared. Test compounds are
25 serially diluted (in triplicate) from 960 micromolar to 960 nanomolar on 96-well polypropylene plates using $\frac{1}{2}$ log dilutions. The diluting solutions contain DMSO at concentrations appropriate to ensure that test compounds are maintained at 9.6% DMSO (v/v) during the dilutions. The assay itself is inhibited by DMSO and it is essential that concentration of DMSO be kept constant.

30 The test protocol is then as follows. In a typical assay, 5 microliters of test compound (the concentration range in the final dilution plates is between 960

60158224-113099

139
140

micromolar and 960 nanomolar) is transferred from the final dilution plate to a Jurkat cell test plate (96-well flat bottom plate) which is brought up to 150 microliters final volume with Supplemented RPMI. At the resultant dilution of 1 to 30, the final DMSO concentration is 0.32% (v/v). 1.25x10⁵ Jurkat cells are then added to each well (via 125 microliters of Supplemented RPMI medium containing the cells at a density therein of 1x10⁶/ml). The cells are incubated with the test inhibitor compounds for 1 hour at 37°C.

Following this incubation, a 20 microliter quantity of the fully complexed bead suspension (at a bead density of 2.5 x10⁷/ml in supplemented RPMI) is added to each test well (as a result, 5x10⁵ beads/well are used), and the incubation is continued for 18 hours at 37°C. The supernatants from each well are transferred to 96-well V-bottom plates in order to pellet the cells and beads. The supernatants are then assayed for interleukin-2 with the human IL-2 kit (R&D, #D2050) according to instructions contained therein.

The assay does not specifically discriminate between inhibition of T-cell activation caused by inhibition of *lck*, ZAP-70 and *tk* PTK enzymes, or any combination thereof, but serves as a useful screen of promising compounds.

Data are analyzed by polynomial regression and analyzed using a MACRO program.

Example 21 Screen for immunosuppressive compounds that inhibit the kinase activity of *lck* enzyme

In the following assay, the potency of a test compound is determined as an IC₅₀ value, that is, the concentration of compound needed, under assay conditions, to inhibit 50% of *lck* phosphorylation activity. In the present assay, the *lck* substrate is "PGT", poly(glu-tyr) as sodium salt. The following reagents are used in the assay:

- (a) DMSO (Sigma, catalog No. D2650);
- (b) Dulbecco's medium diluted 1:1 with PBS (Sigma, catalog No. 14190—136);
- (c) Tween-20 detergent (Sigma, catalog No. P1379);
- (d) bovine serum albumin (Sigma, catalog No. A-7030);
- (e) ATP (Sigma, catalog No. A5394);

660E11-113099

140
X

(f) PGT (Sigma, catalog No. P-0275);

(g) Nunc Maxisorp plates (Van Waters & Rogers, catalog No. 62409-004);

(h) *lck*-GST enzyme (a fusion protein of *lck*/glutathione-S-transferase, expressed from a *Baculovirus* vector system, and purified on a glutathione affinity column);

(i) plate coating buffer (100 µg/ml PGT in PBS);

(j) blocking buffer (3% bovine serum albumin in PBS);

(k) phosphorylation buffer (50mM Hepes, pH 7.4, 125 mM NaCl, 24 mM MgCl₂);

(l) assay buffer (0.3 µM ATP in buffer (k));

(m) wash buffer (0.05% Tween-20 in PBS);

(n) for the detection antibody, the anti-phosphotyrosine antibody, PY-20, provided as a horseradish peroxidase ("HRP") conjugate (ICN catalog No. 69-151-1);

(o) TMB Microwell Peroxidase substrate (Kirkegaard and Perry, catalog No.

50-76-05);

(p) stop solution (0.09M H₂SO₄); and

(q) 96-well polypropylene plates (Costar, U-bottom, catalog No. 3365)

Serial Dilution of Test Compounds on Plates

The test compounds are solubilized in DMSO (100%) and brought to 10mM as stock solutions. In this representative design, each 96-well polypyrrolene drug dilution plate contains 3 compounds which are serially diluted 8 times, with a dilution factor of four for each dilution. The dilutions are performed in 50% DMSO, and set up such that each serial dilution is done in triplicate.

Prior to dilution 1, the test compound is present at 250µM (prepared by adding 5 µl of 10mM compound to 195µl of 50% DMSO). From this point, consecutive four-fold dilutions are made. For example, dilution 2 is made by mixing 25µl from dilution 1 with 75µl of 50% DMSO, and dilution 3 is made by mixing 25µl from dilution 2 with 75µl DMSO, and the like. Thus, consecutive serial four-fold dilutions will be made at 250µM, 62.5µM, 15.6µM, 3.9µM, 0.98µM, 0.24µM, 0.06µM, and 0.015µM. Accordingly, for test compound 1, the consecutive serial dilutions proceed from wells A(1-3), to A(4-6), to A(7-9), to A(10-12), to B(1-3), to B(4-6), to B(7-9).

6606TT-42289T09

141
X

to B(10-12). For test compound 2, consecutive serial dilutions proceed from wells C(1-3), to C(4-6), to C(7-9), to C(10-12), to D(4-6), to D(10-12), to E(1-3), to E(4-6). For test compound 3, consecutive serial dilutions proceed from wells E(7-9), to E(10-12), to F(1-3), to F(4-6), to F(7-9), to F(10-12), to G(1-3), to G(4-6). Additionally, wells D(1-3) and D(7-9) contain 50% DMSO only (no compound) and are used as positive and negative controls. All other wells on the plate, G(7-12) and H(1-12) are left unused. Then, an additional 25-fold dilution is accomplished when resultant test compound samples (5µl) are transferred from the drug dilution plate to the assay plate wells (see below), each containing 120µl of assay components. Thus, the concentrations of test compounds in the present assay are 10µM, 2.5µM, 0.625µM, 0.156µM, 0.039µM, 0.0098µM, 0.0024µM, and 0.0006µM. Following the above preparations, the assay itself is performed as follows.

The Maxisorp assay plates are coated with 100µl of plate coating buffer, covered to prevent evaporation, and incubated overnight at 37°C. It should be noted that the concentration of PGT used is saturating. Following the overnight incubation, the assay plates are rinsed 3 times with wash buffer (350µl/rinse).

From the test compound plate, 5µl samples of test compound solution are added to the appropriate wells. Then 100µl of assay buffer is added to each well (assay buffer is prepared by adding ATP to the phosphorylation buffer just prior to assay). Finally, an appropriate amount of LCK, determined by titration, is added to each well in a volume of 20µl (generally, the LCK level should be near the top of the linear response range, i.e., about 80% thereof). The loaded assay plates are then shaken gently (covering is not necessary) at room temperature for 30 minutes, after which the plates are again washed three times with wash buffer.

To each plate well, 150µl of blocking buffer is then added, and blocking is performed for 30 minutes at 37°C, during which time the plates are shaken and covered to prevent evaporation. The plates are again washed 3 times with wash buffer.

The detection antibody stock solution is then diluted 1:2000 in blocking buffer, and a 50µl quantity thereof is added to each well, after which the plates are

660877-42289709
50168224-113099

AZ
~~10~~

again shaken (at room temperature for 25 min), but with no covering needed. The procedure of washing the wells with wash buffer, three times, is repeated.

- 50 μ l of TMB Microwell Peroxidase Substrate is then added to each well, and blue color is allowed to develop (about 1-5 minutes) until the OD value for the
- 5 positive control (450 nm) is about 1.0. At this point, 50 μ l of stop solution is added to each well and the plate is read on a plate reader (Softmax Pro) at 450nm.

IC₅₀ values are determined by polynomial regression and analyzed using a MACRO program.

660ET-4289T09

H4
X45

- C_{10} arylaminocarbonyl, (C_3-C_9) heteroaryl(C_6-C_{10})arylaminocarbonyl, (C_3-C_9) heteroarylaminocarbonyl, (C_6-C_{10}) aryl(C_3-C_9)heteroarylaminocarbonyl, (C_3-C_9) heteroaryl(C_3-C_9)heteroarylaminocarbonyl, (C_6-C_{10}) arylcarbonyl, (C_6-C_{10}) aryl(C_6-C_{10})arylcarbonyl, (C_3-C_9) heteroaryl(C_6-C_{10})arylcarbonyl, (C_3-C_9) heteroarylcarbonyl,
- 5 (C_6-C_{10}) aryl(C_3-C_9)heteroarylcarbonyl, (C_3-C_9) heteroaryl(C_3-C_9)heteroarylcarbonyl, (C_6-C_{10}) aryloxy carbonyl, (C_6-C_{10}) aryl(C_6-C_{10})aryloxy carbonyl, (C_3-C_9) heteroaryl(C_6-C_{10})aryloxy carbonyl, (C_3-C_9) heteroaryloxy carbonyl, (C_6-C_{10}) aryl(C_3-C_9)heteroaryloxy carbonyl, (C_3-C_9) heteroaryl(C_3-C_9)heteroaryloxy carbonyl,
- 10 (R^5) carbonyl, (R^5) oxy carbonyl, (R^5) aminocarbonyl, (C_6-C_{10}) aryl(R^5)carbonyl, (C_6-C_{10}) aryl(R^5)oxy carbonyl, (C_6-C_{10}) aryl(R^5)aminocarbonyl, (C_3-C_9) heteroaryl(R^5)carbonyl, (C_3-C_9) heteroaryl(R^5)oxy carbonyl, (C_3-C_9) heteroaryl(R^5)aminocarbonyl,

- wherein R^5 is selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, or (C_2-C_6) alkynyl, wherein the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are
- 15 optionally substituted by hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy(C_2-C_6)alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) acyloxy, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, (C_1-C_6) acylamino, cyano, nitro, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_1-C_6) acylamino, cyano(C_1-C_6)alkyl, trifluoromethyl(C_1-C_6)alkyl, $(C_1-C_3)alkyl(difluoromethylene)(C_1-C_3)alkyl$, or nitro(C_1-C_6)alkyl; R^5 is (C_3-C_{10}) cycloalkyl wherein the cycloalkyl group is optionally substituted by hydroxy,
- 20 halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy(C_2-C_6)alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) acyloxy, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, (C_1-C_6) acylamino, cyano, nitro, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_1-C_6) acylamino, cyano(C_1-C_6)alkyl, trifluoromethyl(C_1-C_6)alkyl, $(C_1-C_3)alkyl(difluoromethylene)(C_1-C_3)alkyl$, or
- 25 nitro(C_1-C_6)alkyl; or R^5 is (C_3-C_{10}) heterocycloalkyl wherein the heterocycloalkyl group is optionally substituted by hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy(C_2-C_6)alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) acyloxy, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino, (C_1-C_6) acylamino, cyano, nitro, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_1-C_6) acylamino, cyano(C_1-C_6)alkyl, trifluoromethyl(C_1-C_6)alkyl, $(C_1-C_3)alkyl(difluoromethylene)(C_1-C_3)alkyl$, or
- 30 $(C_3)alkyl(difluoromethylene)(C_1-C_3)alkyl$, or nitro(C_1-C_6)alkyl; and

60168224.113099

145
X 46

wherein any of said of (C₆-C₁₀)aryl or (C₅-C₉)heteroaryl groups of R¹ may be optionally substituted by one to five groups selected from:

- (a) hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, carboxy, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)acylamino, cyano, nitro, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)acylamino, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, or nitro(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₃)alkyl(difluoromethylene)(C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acylamino, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, piperazinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylthio(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylthio(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylsulfinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl(difluoromethylene), (C₁-C₃)alkyl(difluoromethylene)(C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)acyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₅-C₉)heteroaryl, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₆-C₁₀)aryl, (C₆-C₁₀)aryl(C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₁₀)heterocycloalkyl, (C₃-C₁₀)heterocycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, hydroxy(C₂-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₂-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₂-C₆)alkyl, piperazinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylthio(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylthio(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylsulfinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl;
- (b) R⁶OCO(C₁-C₆)alkyl wherein R⁶ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl; or
- (c) R⁷(C₂-C₆)alkyl wherein R⁷ is selected from the group consisting of piperazino, (C₁-C₆)acylpiperazino, (C₆-C₁₀)arylpiperazino, (C₅-C₉)heteroarylpiperazino, (C₁-C₆)alkylpiperazino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkylpiperazino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-

60168274-113066

146
X/A

- C₆)alkylpiperazino, morpholino, (C₁-C₆)acylmorpholino, (C₆-C₁₀)arylmorpholino, (C₅-C₉)heteroarylmorpholino, (C₁-C₆)alkylmorpholino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkylmorpholino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkylmorpholino, thiomorpholino, (C₁-C₆)acylthiomorpholino, (C₆-C₁₀)arylthiomorpholino, (C₅-C₉)heteroarylthiomorpholino,
- 5 (C₁-C₆)alkylthiomorpholino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkylthiomorpholino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkylthiomorpholino, piperidino, (C₁-C₆)acylpiperidino, (C₆-C₁₀)arylpiperidino, (C₅-C₉)heteroarylpiperidino, (C₁-C₆)alkyl piperidino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)piperidino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkylpiperidino, pyrrolidino, (C₁-C₆)acylpyrrolidino, (C₆-C₁₀)aryl pyrrolidino, (C₅-C₉)heteroaryl pyrrolidino, (C₁-C₆)alkylpyrrolidino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)pyrrolidino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkylpyrrolidino, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₆-C₁₀)aryl, and ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)acyl;

R² represents one to four optional substituents (2^a to 2^d), each being independently selected from the group consisting of:

- 15 (a) deuterium, halo, hydroxy, carboxy, amino, trifluoromethyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, cyanoalkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₃-C₁₀)heterocycloalkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkoxy, (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, amino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy-CO-NH-(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-, (C₁-C₆)alkylamino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH-(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-CO-NH- carboxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino-CO-, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acyl, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)acyl(C₁-C₆)alkylamino, (C₁-C₆)alkoxyacyl, (C₁-C₆)alkylaminoacyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂aminoacyl, amino(C₁-C₆)acyl, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, trihalomethyl, trihalomethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyldihalomethylene, (C₁-C₃)alkyl(dihalomethylene)(C₁-C₃)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acyloxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino(C₁-C₆)alkyl,
- 20
- 25
- 30

60168224.113099

147
X/2

- (C₁-C₆)alkylthio(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfinyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino, (C₁-C₆)alkylsulfonylamino(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)CO(C₁-C₆)alkyl, or
- 5 (b) (C₆-C₁₀)aryl, (C₅-C₉)heteroaryl, (C₆-C₁₀)aryl(C₆-C₁₀)aryl, (C₆-C₁₀)aryl(C₅-C₉) heteroaryl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₅-C₉)heteroaryl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₆-C₁₀)aryl, (C₆-C₁₀)arylsulfinyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₆-C₁₀)arylsulfinyl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₆-C₁₀)arylsulfinyl, (C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₆-C₁₀)arylsulfonyl, (C₅-C₉)heteroarylsulfinyl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₅-C₉)heteroarylsulfinyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₅-C₉)heteroarylsulfinyl, (C₅-C₉)heteroarylsulfonyl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₅-C₉)heteroarylsulfonyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₅-C₉)heteroarylsulfonyl, (R⁵)sulfinyl, (R⁵)sulfonyl, (C₆-C₁₀)aryl(R⁵)sulfinyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₆-C₁₀)aryl(R⁵)sulfinyl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₆-C₁₀)aryl(R⁵)sulfinyl, (C₆-C₁₀)aryl(R⁵)sulfonyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₆-C₁₀)aryl(R⁵)sulfonyl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₆-C₁₀)aryl(R⁵)sulfonyl, (C₅-C₉)heteroaryl(R⁵)sulfinyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₅-C₉)heteroaryl(R⁵)sulfinyl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₅-C₉)heteroaryl(R⁵)sulfinyl, (C₅-C₉)heteroaryl(R⁵)sulfonyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₅-C₉)heteroaryl(R⁵)sulfonyl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₅-C₉)heteroaryl(R⁵)sulfonyl, (C₆-C₁₀)arylamino carbonyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₆-C₁₀)arylamino carbonyl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₆-C₁₀)arylamino carbonyl, (C₅-C₉)heteroarylaminocarbonyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₅-C₉)heteroarylaminocarbonyl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₅-C₉)heteroarylaminocarbonyl, (C₆-C₁₀)arylcarbonyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₆-C₁₀)arylcarbonyl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₆-C₁₀)arylcarbonyl, (C₅-C₉)heteroarylcarbonyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₅-C₉)heteroarylcarbonyl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₅-C₉)heteroarylcarbonyl, (C₆-C₁₀)aryloxy carbonyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₆-C₁₀)aryloxy carbonyl, (C₅-C₉)heteroaryl(C₆-C₁₀)aryloxy carbonyl, (C₅-C₉)heteroaryloxy carbonyl, (C₆-C₁₀)aryl(C₅-C₉)heteroaryloxy carbonyl, (R⁵)carbonyl, (R⁵)oxycarbonyl, (R⁵)aminocarbonyl, (C₆-C₁₀)aryl(R⁵)carbonyl, (C₆-C₁₀)aryl(R⁵)oxycarbonyl, (C₆-C₁₀)aryl(R⁵)aminocarbonyl, (C₅-C₉)heteroaryl(R⁵)carbonyl, (C₅-C₉)heteroaryl(R⁵)oxycarbonyl, (C₅-C₉)heteroaryl(R⁵)aminocarbonyl,
- 10
15
20
25
30

60168224-1130 9

15

25

30

149

- C_{10} arylthio(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfinyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylsulfinyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl (difluoromethylene), (C_1-C_3)alkyl(difluoromethylene)(C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)acyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)acyl, ((C_1-C_6)alkyl)₂amino(C_1-C_6)acyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_5-C_9)heteroaryl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_6-C_{10})aryl, (C_6-C_{10})aryl(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_{10})heterocycloalkyl, (C_3-C_{10})heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_2-C_6)alkyl, (C_1-C_6)acyloxy(C_2-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_2-C_6)alkyl, piperazinyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)acylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylthio(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfinyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylsulfinyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkyl)₂amino(C_1-C_6)alkyl;
- 5 (ii) $R^6OCO(C_1-C_6)$ alkyl wherein R^6 is selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl; or
- 10 (iii) $R^7(C_2-C_6)$ alkyl wherein R^7 is selected from the group consisting of piperazino, (C_1-C_6)acylpiperazino, (C_6-C_{10})arylpiperazino, (C_5-C_9)heteroarylpiperazino, (C_1-C_6)alkylpiperazino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylpiperazino, (C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylpiperazino, morpholino, (C_1-C_6)acylmorpholino, (C_6-C_{10})arylmorpholino, (C_5-C_9)heteroarylmorpholino, (C_1-C_6)alkylmorpholino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylmorpholino, (C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylmorpholino, thiomorpholino, (C_1-C_6)acylthiomorpholino, (C_6-C_{10})arylthiomorpholino, (C_5-C_9)heteroarylthiomorpholino, (C_1-C_6)alkylthiomorpholino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylthiomorpholino, (C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylthiomorpholino, piperidino, (C_1-C_6)acylpiperidino, (C_6-C_{10})arylpiperidino, (C_5-C_9)heteroarylpiperidino, (C_1-C_6)alkyl piperidino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)piperidino, (C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylpiperidino, pyrrolidino, (C_1-C_6)acylpyrrolidino, (C_6-C_{10})aryl pyrrolidino, (C_5-C_9)heteroaryl pyrrolidino, (C_1-C_6)alkylpyrrolidino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)pyrrolidino, (C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylpyrrolidino, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)acyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_6-C_{10})aryl, and
- 20 ((C_1-C_6)alkyl)₂amino(C_1-C_6)acyl;
- 25
- 30

60168224-113099

130
25

- (c) represents R^3 , or R^3Y , where R^3 is selected from the group consisting of piperazino, (C₆-C₁₀)aryl piperazino, (C₅-C₉)heteroaryl piperazino, (C₁-C₆)alkyl piperazino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl piperazino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl piperazino, morpholino, (C₆-C₁₀)aryl morpholino, (C₅-C₉)heteroaryl morpholino, (C₁-C₆)alkyl morpholino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl morpholino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl morpholino, thiomorpholino, (C₆-C₁₀)aryl thiomorpholino, (C₅-C₉)heteroaryl thiomorpholino, (C₁-C₆)alkyl thiomorpholino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl thiomorpholino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl thiomorpholino, piperidino, (C₆-C₁₀)aryl thiopiperidino, (C₅-C₉)heteroaryl thiopiperidino, (C₁-C₆)alkyl thiopiperidino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl thiopiperidino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl thiopiperidino, pyrrolidino, (C₆-C₁₀)aryl thiopyrrolidino, (C₅-C₉)heteroaryl thiopyrrolidino, (C₁-C₆)alkyl thiopyrrolidino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl thiopyrrolidino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl thiopyrrolidino, and Y, if present, is selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, amino, oxygen, thio, sulfinyl, sulfonyl, halo(C₁-C₆)alkyl, and hydroxy(C₂-C₆)alkyl;

- (d) represents ZR^3 , where R^3 is selected from the group consisting of piperazino, (C₆-C₁₀)aryl piperazino, (C₅-C₉)heteroaryl piperazino, (C₁-C₆)alkyl piperazino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl piperazino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl piperazino, morpholino, (C₆-C₁₀)aryl morpholino, (C₅-C₉)heteroaryl morpholino, (C₁-C₆)alkyl morpholino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl morpholino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl morpholino, thiomorpholino, (C₆-C₁₀)aryl thiomorpholino, (C₅-C₉)heteroaryl thiomorpholino, (C₁-C₆)alkyl thiomorpholino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl thiomorpholino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl thiomorpholino, piperidino, (C₆-C₁₀)aryl thiopiperidino, (C₅-C₉)heteroaryl thiopiperidino, (C₁-C₆)alkyl thiopiperidino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl thiopiperidino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl thiopiperidino, pyrrolidino, (C₆-C₁₀)aryl thiopyrrolidino, (C₅-C₉)heteroaryl thiopyrrolidino, (C₁-C₆)alkyl thiopyrrolidino, (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl thiopyrrolidino, (C₅-C₉)heteroaryl(C₁-C₆)alkyl thiopyrrolidino, and Z is selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-

60168224-113099

15/10

C₆)alkynyl, amino, oxygen, thio, sulfinyl, sulfonyl, halo(C₁-C₆)alkyl, and hydroxy(C₂-C₆)alkyl;

- (e) two or more of R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} and R^{2d}, when vicinal, together to form one or more further rings of 4, 5, 6 or 7 member atoms selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolyl, pteridinyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]thiophenyl, 5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolin-3-yl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, thianaphthenyl, isothianaphthenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indoliziny, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, quinoxaliny, quinazolinyl, benzoxazinyl, and wherein said rings are optionally substituted by one or more (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, amino, halo, hydroxy, carboxy, thiol, nitro, cyano, sulfonic, halo(C₁-C₆)alkyl, and hydroxy(C₂-C₆)alkyl;

(f) two or more of R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} and R^{2d}, when vicinal, together to form one or more further rings of 3, 4, 5, 6 or 7 member atoms selected from the group consisting of:

- (i) (C₃-C₁₀)cycloalkyl, containing zero to three levels of unsaturation, selected from the group consisting of cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, 1,3-cyclobutadienyl, 1,3-cyclopentadienyl, 1,3-cyclohexadienyl, 1,4-cyclohexadienyl, 1,3-cycloheptadienyl, 1,4-cycloheptadienyl, 1,3,5-cycloheptatrienyl, bicyclo[3.2.1]octane, bicyclo [2.2.1] heptane and the norborn-2-ene unsaturated form thereof, wherein said rings are optionally substituted by hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy(C₂-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)acylamino, cyano, nitro, carboxy, thiol, sulfonyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)acylamino, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-

60168224-113099

152

C₆alkyl, (C₁-C₃)alkyl(difluoromethylene)(C₁-C₃)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl and nitro(C₁-C₆)alkyl; or

(ii) (C₃-C₁₀)heterocycloalkyl selected from the group consisting of pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, thiopyranyl, aziridinyl, oxiranyl, methylenedioxy, isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, chromenyl, chromanyl, where said rings are optionally substituted by hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy(C₂-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)acylamino, cyano, nitro, carboxy, thiol, sulfonyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)acylamino, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₃)alkyl(difluoromethylene)(C₁-C₃)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl or nitro(C₁-C₆)alkyl; and

wherein any (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl or (C₃-C₁₀)heterocycloalkyl groups that are, or comprise a portion of, said one to four optional R² substituents (R^{2a} to R^{2d}) are themselves optionally substituted by deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)alkyl (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)acylamino, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₃-C₁₀)heterocycloalkyl, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro(C₁-C₆)alkyl, and (C₁-C₆)acylamino.

2. The compound of according to claim 1 wherein X is CH₂ and the compound contains a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline group.

3. The compound of according to claim 1 wherein X is oxo and the compound contains a 3,4-2H-2H-benzo(1,4)oxazin-6-ol group.

60168224.113099

153

4. The compound of according to claim 1 wherein X is NH, N-(C₁-C₆)alkyl, N-[1-(C₁-C₆)alkylsulfonyl], or N-(1-phenylsulfonyl), and the compound contains a 1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline group.

5. The compound according to claim 1, wherein R¹ is a (C₆-C₁₀)aryl group selected respectively from:

(i) phenyl and naphthyl, or

R¹ is a (C₅-C₉)heteroaryl group selected respectively from:

(ii) furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolyl, pteridinyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]thiophenyl, 5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolin-3-yl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, thianaphthenyl, isothianaphthenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indoliziny, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, benzoxazinyl, and a radical of 1,3-dihydrobenzoimidazole-2-one.

6. The compound according to claim 5 wherein an optional substituent on said R¹ (C₆-C₁₀)aryl or (C₅-C₉)heteroaryl group is selected from the group consisting of hydroxy, amino, halo, trihalomethyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)₂)dialkylamino, carboxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)acyloxy, and (C₁-C₆)acylamino.

7. The compound according to claim 5, wherein R¹ is a (C₅-C₉)heteroaryl group selected from the group consisting of pyridyl, thienyl, oxazolyl, isooxazolyl, thiazolyl, and isothiazolyl, and is optionally substituted by one or more groups, each independently selected from hydroxy, amino, halo, trihalomethyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)₂)dialkylamino, carboxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)acyloxy, and (C₁-C₆)acylamino.

66011-42289TDS

8. The compound of claim 5 wherein R^1 is phenyl, optionally substituted with one to five substituents, that are each independently selected from hydroxy, amino, halo, trihalomethyl, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkynyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)_2)$ dialkylamino, carboxy, (C_1-C_6) alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) acyloxy, and (C_1-C_6) acylamino.

9. The compound of claim 1 wherein R^1 is selected from the groups consisting of (C_6-C_{10}) arylsulfonyl, (C_6-C_{10}) aryl (C_6-C_{10}) arylsulfonyl, (C_3-C_9) heteroaryl (C_6-C_{10}) arylsulfonyl, (C_3-C_9) heteroarylsulfonyl, (C_3-C_9) heteroaryl (C_3-C_9) heteroarylsulfonyl, (C_6-C_{10}) aryl (C_3-C_9) heteroarylsulfonyl, (C_6-C_{10}) arylamino, (C_6-C_{10}) aryl (C_6-C_{10}) arylamino, (C_3-C_9) heteroaryl (C_6-C_{10}) arylamino, (C_3-C_9) heteroarylamino, (C_6-C_{10}) aryl (C_3-C_9) heteroarylamino, (C_3-C_9) heteroaryl (C_3-C_9) heteroarylamino, (C_3-C_9) heteroarylamino, (C_6-C_{10}) arylcarbonyl, (C_6-C_{10}) aryl (C_6-C_{10}) arylcarbonyl, (C_3-C_9) heteroaryl (C_6-C_{10}) arylcarbonyl, (C_3-C_9) heteroarylcarbonyl, (C_6-C_{10}) aryl (C_3-C_9) heteroarylcarbonyl, (C_3-C_9) heteroaryl (C_3-C_9) heteroarylcarbonyl, (C_6-C_{10}) aryloxycarbonyl, (C_6-C_{10}) aryl (C_6-C_{10}) aryloxycarbonyl, (C_3-C_9) heteroaryl (C_6-C_{10}) aryloxycarbonyl, (C_3-C_9) heteroaryloxycarbonyl, (C_6-C_{10}) aryl (C_3-C_9) heteroaryloxycarbonyl, (C_3-C_9) heteroaryl (C_3-C_9) heteroaryloxycarbonyl, optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, amino, halo, trihalomethyl, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkynyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)_2)$ dialkylamino, carboxy, (C_1-C_6) alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) acyloxy, and (C_1-C_6) acylamino

10. The compound of claim 1 wherein one or more of substituents R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} and R^{2d} are selected from the groups consisting of:

(a) (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkynyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)_2)$ dialkylamino, and halo; or

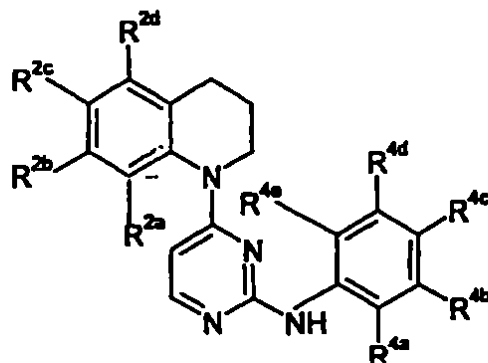
(b) phenylsulfonyl, phenylaminocarbonyl, (C_3-C_9) heteroarylsulfonyl, and (C_3-C_9) heteroarylamino, optionally substituted by one or more groups

660677-113099

155
X56

selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)₂)alkylamino, and halo.

11. A compound according to the formula



wherein R⁴ represents one to five optional substituents (^{4a} to ^{4f}), each being independently selected from the group consisting of:

(a) amino, hydroxy, halo, cyano, nitro, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂ amino, cyano(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)acylamino, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acyl, and (C₁-C₆)acyloxy; or

(b) two or more of R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d} and R^{4e}, when vicinal, together to form one or more further rings of 4, 5, 6 or 7 member atoms selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolinyl, pteridinyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]thiophenyl, 5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolin-3-yl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, thianaphthenyl, isothianaphthenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indoliziny, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, benzoxazinyl, and wherein said rings are optionally substituted by one or more (C₁-C₆)alkyl, (C₂-

60168224-113099

156
157

C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, amino, halo, hydroxy, carboxy, thiol, nitro, cyano, sulfonic, halo(C₁-C₆)alkyl, and hydroxy(C₂-C₆)alkyl; or

(c) two or more of R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d} and R^{4e}, when vicinal, together to form one or more further rings of 3, 4, 5, 6 or 7 member atoms selected from the group consisting of:

(i) (C₃-C₁₀)cycloalkyl, containing zero to three levels of unsaturation, selected from the group consisting of cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, 1,3-cyclobutadienyl, 1,3-cyclopentadienyl, 1,3-cyclohexadienyl, 1,4-cyclohexadienyl, 1,3-cycloheptadienyl, 1,4-cycloheptadienyl, 1,3,5-cycloheptatrienyl, bicyclo[3.2.1]octane, bicyclo[2.2.1]heptane and the norborn-2-ene unsaturated form thereof, wherein said rings are optionally substituted by hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy(C₂-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)acylamino, cyano, nitro, carboxy, thiol, sulfonyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)acylamino, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₃)alkyl(difluoromethylene)(C₁-C₃)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl and nitro(C₁-C₆)alkyl; or

(ii) (C₃-C₁₀)heterocycloalkyl selected from the group consisting of pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, thiopyranyl, aziridinyl, oxiranyl, methylenedioxy, isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, chromenyl, chromanyl, where said rings are optionally substituted by hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy(C₂-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)acylamino, cyano, nitro, carboxy, thiol, sulfonyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)acylamino, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-

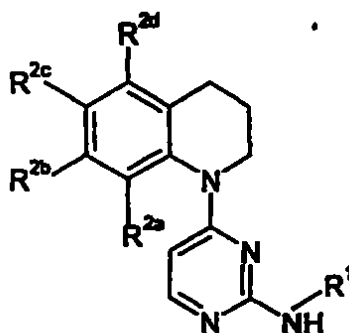
60168224-113099

157

C₆alkyl, (C₁-C₃)alkyl(difluoromethylene)(C₁-C₃)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl or nitro(C₁-C₆)alkyl; and

- wherein any (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl or (C₃-C₁₀)heterocycloalkyl groups that are, or comprise a portion of, said one to four optional R² substituents (R^{2a} to R^{2d}) are themselves optionally substituted by
- 5 deuterium, hydroxy, amino, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₆)acyloxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, (C₁-C₆)alkyl (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)acylamino, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₃-C₁₀)heterocycloalkyl, cyano(C₁-C₆)alkyl, trifluoromethyl(C₁-C₆)alkyl, nitro(C₁-C₆)alkyl, and (C₁-C₆)acylamino.
- 10

12. The compound of claim 1 according to the formula



15 wherein

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} and R^{2d} are each independently selected from the groups consisting of

- (a) (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)₂)dialkylamino, and halo; or
- 20 (b) phenylsulfonyl, phenylaminocarbonyl, (C₅-C₉)heteroarylsulfonyl, and (C₅-C₉)heteroarylaminocarbonyl, optionally substituted by one or more groups selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)₂)alkylamino, and halo;

and R¹ is phenyl, optionally substituted with one to five substituents, that are

25 each independently selected from hydroxy, amino, halo, trihalomethyl, (C₁-C₆)alkyl,

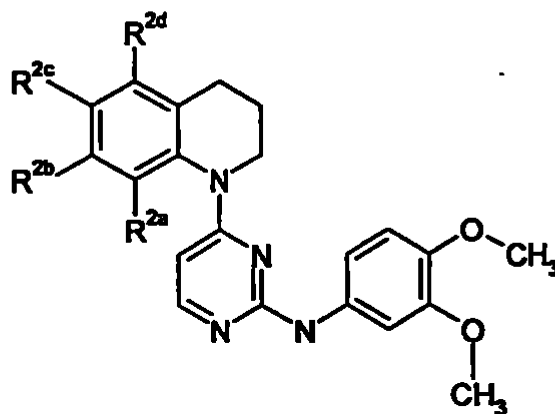
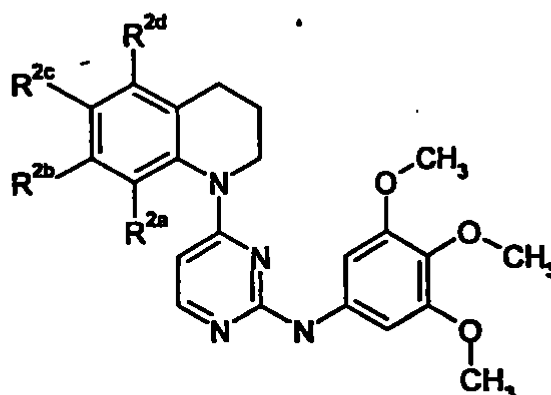
60168224.113099

158-9

(C₁-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)₂)dialkylamino, carboxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)acyloxy, and (C₁-C₆)acylamino.

13. The compound of claim 1 selected from the group consisting of:

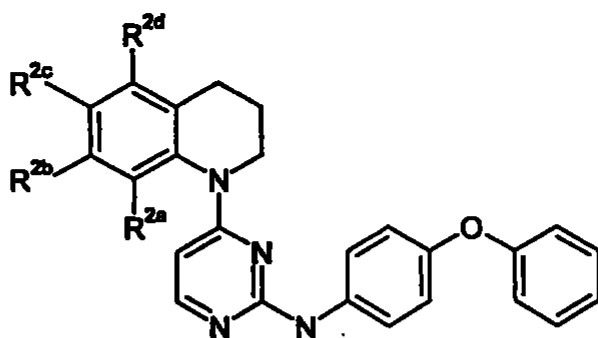
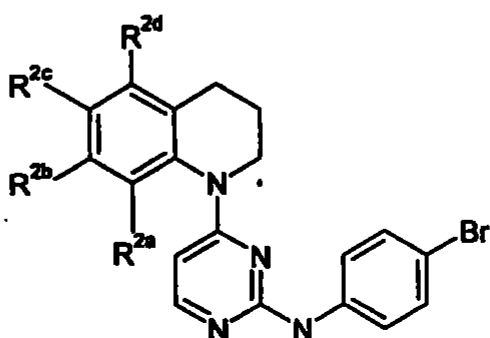
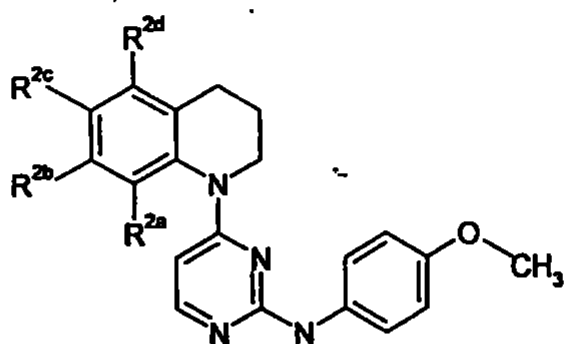
5



60168234-11309

159
~~160~~

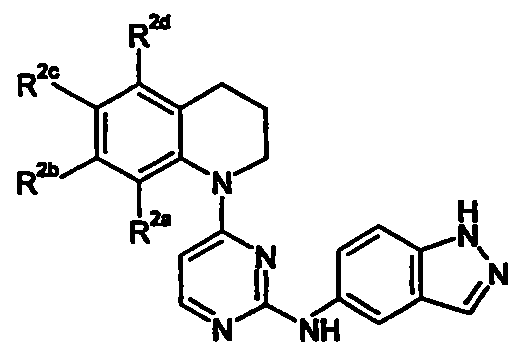
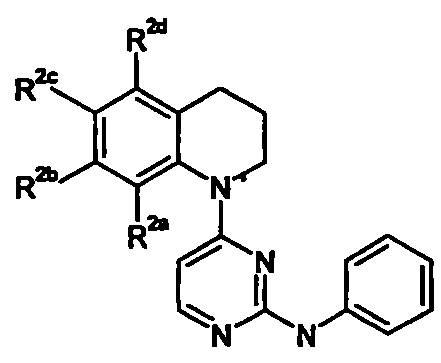
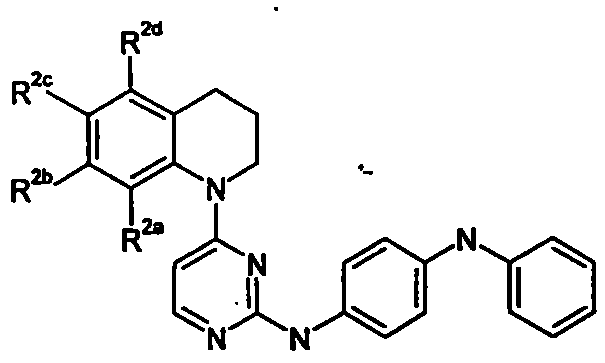
68



and

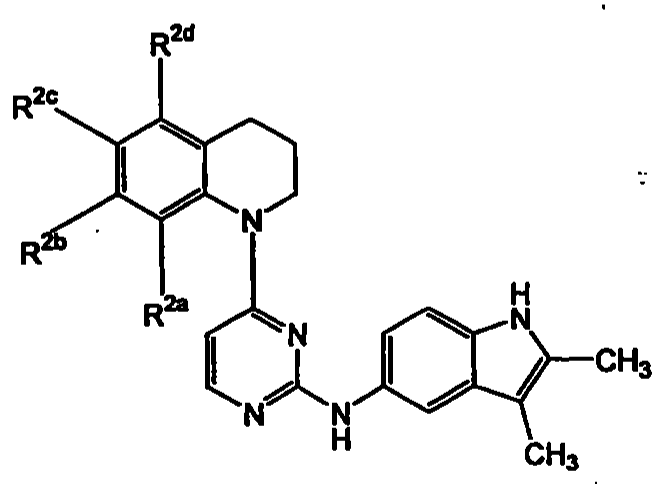
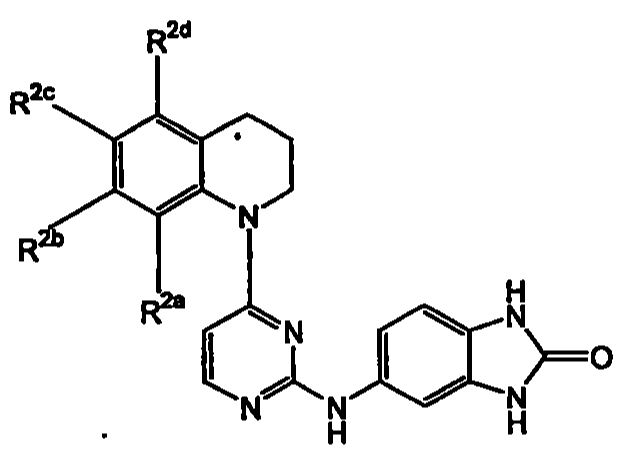
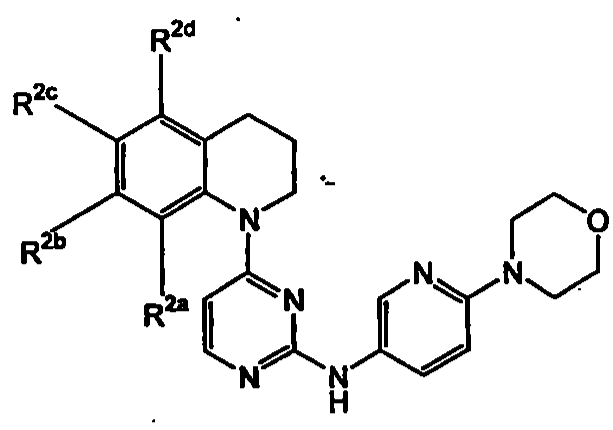
60168274-113099

160
~~16~~



60168874.113099

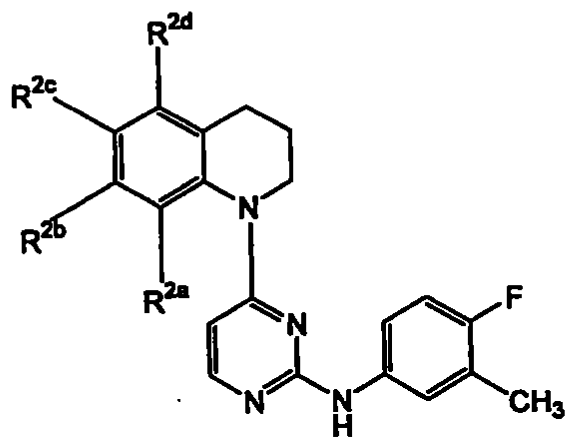
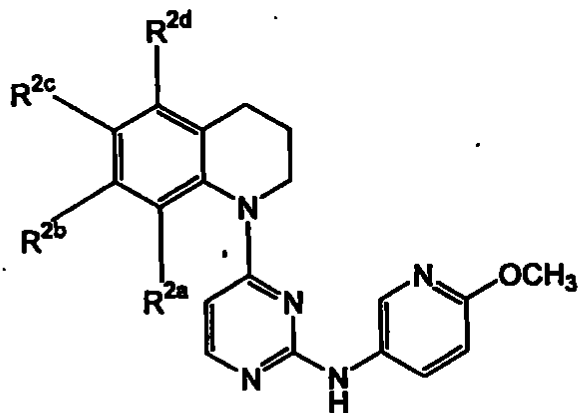
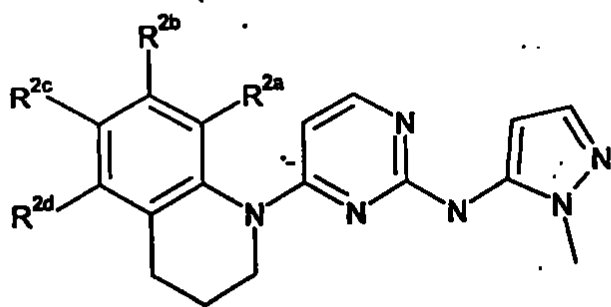
161
[Handwritten signature]



60168234.113099

162
~~163~~

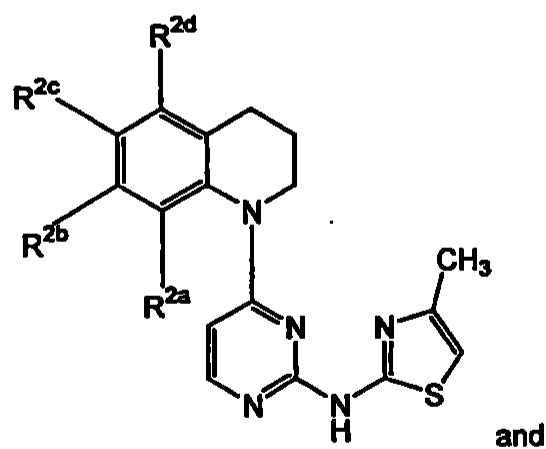
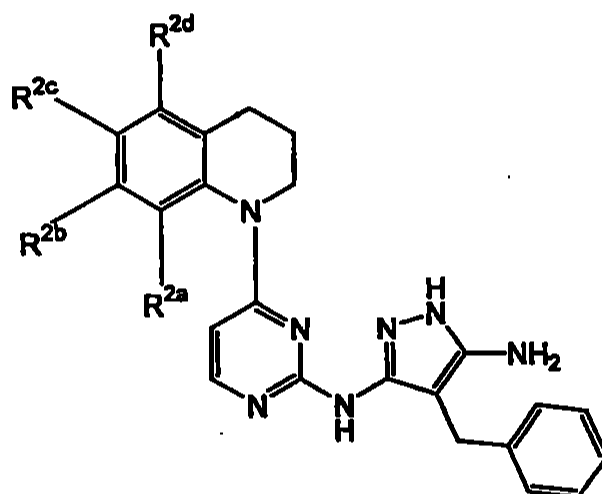
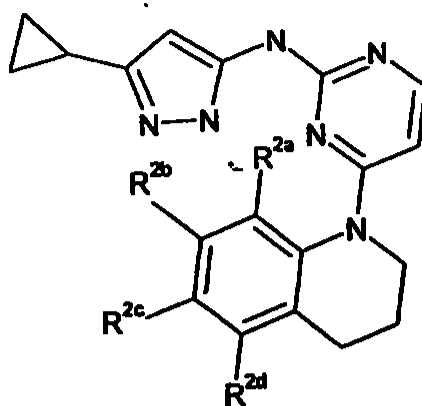
71



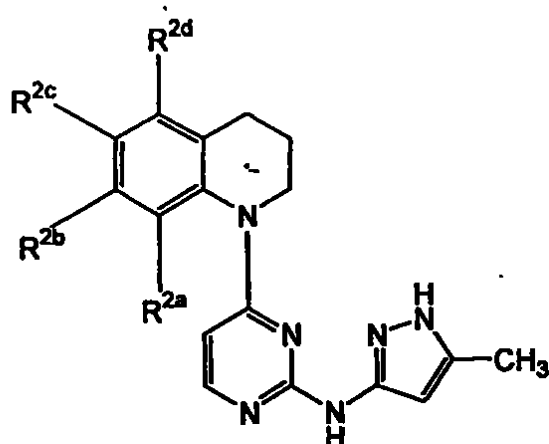
6608TT-422889T09

163
~~163~~

72



60168224-113099

164
16

14. The compound of claim 13 wherein R^{2c} is methyl.

5 15. The compound of claim 1 that is selected from the group consisting of:

- (a) 1-[(2-anilino)-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
- (b) 1-[2-[(4-bromophenyl)amino]-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
- (c) 1-[2-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
- 10 (d) 1-[2-[(1H-indazole-5-yl)]-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
- (e) 1-[2-[(4-phenoxyphenyl)amino]-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
- (f) 1-[2-[(3,4-dimethoxyphenyl)amino]-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
- 15 (g) 1-[2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
- (h) 1-[2-[(4,N-phenylaminophenyl)amino]-4-pyrimidinyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline;
- 20 (i) [4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amine;
- (j) 5-[4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-1,3-dihydro-benzimidazol-2-one;

60168234-113099

165
X66

- (k) (2,3-Dimethyl-1H-indol-5-yl)-[4-(6-methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-amine;
- (l) [4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine;
- 5 (m) (6-Methoxy-pyridin-3-yl)-[4-(6-methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-amine;
- (n) (4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-[4-(6-methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-amine;
- (o) (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(6-methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-amine;
- 10 (p) 4-Benzyl-N 3 -[4-(6-methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-1H-pyrazole-3,5-diamine;
- (q) [4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-(4-methyl-thiazol-2-yl)-amine; and
- 15 (r) [4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine.

16. A pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition of the immune system in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of claim 1, including a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof, effective against said disorder or condition, and a pharmaceutically acceptable carrier.

20

17. The pharmaceutical composition of claim 16 further comprising an additional agent which modulates the mammalian immune system or which is an anti-inflammatory agent.

25

18. The pharmaceutical composition of claim 16, wherein said disorder or condition is selected from the group consisting of organ or tissue transplant rejection, lupus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, psoriasis, complications from diabetes, type I diabetes, asthma, allergy, atopic dermatitis, an autoimmune thyroid disorder,

30

6018824-11309

166

ulcerative colitis, Crohn's disease, Alzheimer's disease, and additional conditions recognized as having an autoimmune or inflammatory component.

19. A pharmaceutical composition for inhibiting tyrosine kinase Lck in a
5 mammal, including a human, comprising an amount of a compound of claim 1,
including a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof, effective
against said disorder or condition, and a pharmaceutically acceptable carrier.

20. The pharmaceutical composition of claim 19 further comprising an
10 additional agent which modulates the mammalian immune system or which is an
antiinflammatory agent.

21. A method to inhibit protein tyrosine kinase Lck in a mammal,
including a human, that comprises administering to said mammal an effective amount
15 of a composition of claim 19.

22. A method to inhibit protein tyrosine kinase Lck in a mammal,
including a human, that comprises administering to said mammal an effective amount
of a composition of claim 19.

20

23. A method to inhibit protein tyrosine kinase Lck in a mammal,
including a human, that comprises administering to said mammal an effective amount
of a composition of claim 19, in combination with one or more additional agents that
modulate a mammalian immune response or which are antiinflammatory agents.

25

24. A method for treating or preventing a disorder or condition selected
from organ or tissue transplant rejection, lupus, multiple sclerosis, rheumatoid
arthritis, psoriasis, complications from diabetes, type I diabetes, asthma, allergy,
atopic dermatitis, an autoimmune thyroid disorder, ulcerative colitis, Crohn's disease,
30 Alzheimer's disease, additional autoimmune diseases, and additional conditions

60168224-113099

167

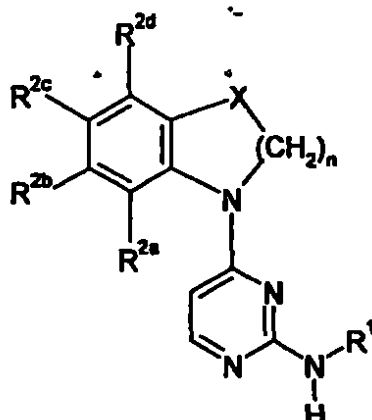

involving inflammatory components, comprising administering to said mammal an amount of a composition according to claim 19, effective in treating said condition.

25. A method for treating or preventing a disorder or condition selected
- 5 from organ or tissue transplant rejection, lupus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, psoriasis, complications from diabetes, type I diabetes, asthma, allergy, atopic dermatitis, an autoimmune thyroid disorder, ulcerative colitis, Crohn's disease, Alzheimer's disease, additional autoimmune diseases, and additional conditions
- 10 involving inflammatory components, comprising administering to said mammal a composition according to claim 16, alone or in combination with one or more additional agents which modulate a mammalian immune system or which are antiinflammatory agents, effective in treating said condition.

60168274-113099

168
XAbstract of the Disclosure

The invention provides a compound according to the formula



5

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or hydrate thereof; wherein X is CH₂, O, NH, -C=O, -NC(O)-NH₂, (C₁-C₄)alkylamino-, (C₁-C₄)alkylsulfonylamino-, phenylsulfonylamino-, or S(O)_y, where y is 0, 1 or 2; n in -(CH₂)_n- is 1, 2 or 3, and wherein R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} and R^{2d} are as described herein. Pharmaceutical

10 compositions including these compounds are described, as are methods for the treatment of autoimmune disease, chronic inflammation, allergy, rejection of organ, tissue or cell transplant, and other circumstances where administration of an immunosuppressive agent is of therapeutic benefit.

660877-113099

169
X/11

COMPUESTOS DE 2,4-DIAMINO-PIRIMIDINA ÚTILES COMO SUPRESORES DE INMUNIDAD

Campo del invento

5 El presente invento se refiere a la modulación terapéutica de procesos celulares mediados por células T. Las células T (células "derivadas del timo") son responsables de numerosas funciones inmunitarias mediadas por células, e indirectamente, por estimulación de células B, contribuyen a la producción de anticuerpos. La membrana celular de una célula T contiene numerosas moléculas de
10 receptores y proteínas accesorias que facilitan la activación de células T, la diferenciación de células T en diversos subtipos, y la interacción de células T con otras células o otros componentes de células.

Aunque las respuestas inmunitarias mediadas por células T comportan normalmente un gran beneficio, hay circunstancias en las que es apropiado suprimir o modular de otra manera una respuesta inmunitaria mediada por células T
15 activadas. Un ejemplo importante es el trasplante de órganos, tejidos o células, en que es esencial la supresión de una respuesta inmunitaria contra el trasplante (ya sea un alo-injerto o un xeno-injerto). Ejemplos adicionales incluyen el tratamiento de una alergia, de una enfermedad auto-inmunitaria y de estados morbosos que implican una inflamación. Puesto que las células T están implicadas en tan gran
20 número de procesos mediados por inmunidad, y dichos procesos implican generalmente un uso solapado de diversas proteínas de células T y funciones de señalización, ha resultado muy difícil modular solamente ciertas funciones de las células T, sin afectar desfavorablemente a otros deseables procesos celulares. El
25 presente invento se dirige a una clase de compuestos terapéuticos que interfieren selectivamente con ciertos sucesos de señalización que ocurren durante la activación de células T, permitiendo con ello la regulación selectiva de una respuesta inmunitaria.

30

Desarrollos informados

Las células T se diferencian y proliferan como respuesta al reconocimiento de antígenos (generalmente, macromoléculas ajenas) con el fin de llevar a cabo diversos procesos inmunitarios mediados por células T. A este reconocimiento de un antígeno, seguido por cambios funcionales y morfológicos en la célula T, se le
35 denomina activación. Entre las funciones llevadas a cabo por células T diferenciadas se encuentran (1) la aniquilación de células propias infectadas por virus, (2) la aniquilación de células ajenas, (3) la activación de células (por ejemplo, macrófagos)

HO
17

que son capaces de engolfar (absorber) partículas ajenas (tales como bacterias y virus), y a su vez tratar sus macromoléculas para la presentación a, y la activación de, células T adicionales, (4) la supresión de una respuesta inmunitaria de células B y células T a un antígeno, que, por ejemplo, puede actuar para establecer una tolerancia inmunitaria, (5) la activación de otras células T, y (6) una vez que estas mismas han sido activadas por un antígeno, ayudar a las células B para que respondan a los antígenos ajenos de manera tal que se puedan producir anticuerpos. En algunos casos, estos efectos se llevan a cabo por contacto directo de células T con sus dianas, y en otros casos, las células T segregan una diversidad de sustancias (denominadas genéricamente linfoquinas) con el fin de activar células dianas a una cierta distancia, o pueden estar implicados ambos mecanismos.

Como antes se ha mencionado, una enfermedad auto-inmunitaria, el rechazo de un trasplante, una alergia y una inflamación representan estados morbosos en los que la indeseada activación de células T específicas para un antígeno aparece como necesaria para la inducción y/o la progresión del estado clínico indeseado. Por ejemplo, la necesaria liberación de algunas linfoquinas (tales como γ -interferón) por células T puede dar lugar a que las células de macrófagos no solamente emigren a un sitio de infección o daño para un tejido, sino que además liberen otros factores solubles que lentamente desencadenen una indeseada inflamación (por ejemplo, en una hipersensibilidad de tipo retardado). Correspondientemente, se espera que los compuestos farmacéuticos que interrumpan la activación de células T, o específicos sucesos de señalización corriente abajo, sean de un gran valor terapéutico. Véase, por ejemplo, la cita de J.H. Hanke y colaboradores, *Inflammation Research*, 44, páginas 357-371, 1995.

Las células T reconocen a un antígeno a través de los receptores de glicoproteínas de membranas, denominados TcR, que son, en parte, similares en cuanto a estructura y secuencias a los anticuerpos de células B. Los elementos genéticos a partir de los que se expresan las dos clases de proteínas son indudablemente de origen común. En general, las células T solamente reconocen a un antígeno que ha sido presentado a ellas, en forma tratada, sobre la superficie de otras células. De modo parecido a las células B productoras de anticuerpos, cada célula T progenitora individual solamente reconoce a una secuencia particular de aminoácidos o hidratos de carbono y/o a otra estructura molecular (a la que se denomina un epítipo) en el antígeno tratado, cuya estructura es usualmente singular para el antígeno. Dicho reconocimiento específico permite una respuesta contra una amplia gama de macromoléculas ajenas, y es una característica necesaria de mecanismos con los que se evitan normalmente respuestas inmunitarias frente a

171
X

moléculas propias.

A continuación de la fijación de un antígeno a la superficie de una célula T, deben ocurrir numerosos sucesos en la membrana de la célula y dentro de la célula T para completar su activación. Como se ha recopilado en la cita de Hanke y colaboradores, la activación de la célula T implica una asociación de otras glicoproteínas de membranas celulares, tales como las tomadas entre CD4, CD8, CD3 y CD28, con el TcR, y también la fosforilación de residuos del aminoácido tirosina en estas proteínas (véase C.H. June y colaboradores, *Journal of Immunology*, 144, páginas 1.591-1.599 (1990), y D.B. Strauss y colaboradores, *Cell*, 70, páginas 585-593, 10 1992). La fosforilación de residuos del aminoácido tirosina se lleva a cabo por una clase de enzimas que son conocidas como quinasas de tirosina de proteínas (PTK's de *protein tyrosine kinases*). Se ha mostrado que la inhibición de la fosforilación quinasas de tirosina modula la activación de células T, y numerosos procesos inmunitarios mediados por células T (véase, por ejemplo, C.H. June y colaboradores, 15 *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 87, páginas 7.722-7.726, 1990). Correspondientemente, ha presentado un interés particular la regulación de la activación de células T (o de subsiguientes sucesos de transducción de señales) por inhibición selectiva de PTK's particulares.

Sin embargo, la fosforilación de residuos de tirosina en proteínas fijadas a 20 membranas y citoplasmáticas es un mecanismo general. Ésta desempeña un cometido importante en numerosas rutas de señalización, no meramente en las confinadas al sistema inmunitario. La fosforilación de tirosina se produce, por ejemplo, como respuesta a la fijación de factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas 25 (PDGF), el factor de crecimiento nervioso (NGF), y también insulina. Dada la presencia de un gran número de procesos celulares dependientes de la fosforilación de tirosina, resultará inmediatamente evidente que se deberán diseñar compuestos preferidos para la inhibición de la activación de células T, y/o subsiguientes sucesos de señalización del sistema inmunitario, para inhibir solamente a una de las tirosina- 30 quinasas (o a lo sumo a muy pocas de ellas), para evitar de esta manera interferir con una amplia gama de otras rutas metabólicas celulares.

Adicionalmente, puesto que no se puede ensayar prácticamente la especificidad de un compuesto inhibidor particular contra todas las tirosina-quinastas, y desde luego quedan por descubrir numerosas quinasas, es sumamente preferido 35 proporcionar compuestos que son altamente específicos para una tirosina-quinasa particular. Una discusión en términos generales acerca de quinasas de tirosina de proteínas, que se conoce que están asociadas con la activación de células T, se

172
/ 7/11

proporciona en la cita de J.H. Hanke y colaboradores, 1995. Las quinasas de tirosina (PTK's) implicadas en la regulación de la activación de células T incluyen:

- (a) *lck* (una proteína de peso molecular (P.M.) 56.000, también conocida como p56^{lck}) que está asociada con el complejo de TcR, y que se encuentra en la familia de las src-quinasas;
- (b) *fyn* que se encuentra también en la familia de las src-quinasas;
- (c) Zap-70 y syk, que comparten una homología limitada con src-quinasas;
- (d) la quinasa *itk*, que puede ser asociada con el receptor de CD28; y
- (e) las quinasas similares a csk, y que pueden regular también negativamente la función de otras PTK's.

Una evidencia considerable apoya a la implicación de la *lck* en la activación de células T, y sugiere que la inhibición de la actividad de *lck* es un punto importante de intervención terapéutica. D.B. Strauss y colaboradores, en 1992, determinaron que células Jurkat mutantes (JcaM1) que no habían sido capaces de mostrar un aumento en los niveles de calcio como continuación de la estimulación de receptores, carecían de expresión de la tirosina-quinasa *lck* funcional. T.J. Molina y colaboradores, *Nature*, 357, páginas 161-164, 1992, generaron una mutación nula de *lck* por recombinación homóloga en células madre embrionarias murinas. Ratones deficientes en *lck* evidenciaron una pronunciada atrofia tímica, y se detectaron pocos timocitos CD4+, CD8+, o CD4+/CD8+. Adicionalmente F.D. Goldman y colaboradores, en *Journal of Clinical Investigation*, 102, páginas 421-429, 1998, han informado de un paciente infantil que presentaba un fenotipo de SCID (de *severe combined immune deficiency* = deficiencia inmunitaria combinada grave) en que las quinasas p59^{fyn} y ZAP-70 eran expresadas a niveles normales, aunque se observaba una señalada disminución en el nivel de *lck*. De modo interesante, fue identificado en el paciente un transcrito de *lck* alternativamente empalmado, que carecía del dominio de codificación de quinasa, proporcionado por el exón 7 del gen de *lck*.

Existen informes en la bibliografía científica de compuestos que modulan la función inmunitaria mediada por células T, y/o que inhiben a tirosina-quinasas (PTK's) de los tipos de receptor y no receptor. Por ejemplo, los documentos de solicitudes de patentes internacionales publicadas WO 98/54156 y WO 98/54157 describen compuestos de quinolina y quinoxalina que inhiben al factor de crecimiento derivado de plaquetas PTK y/o *lck*, y son útiles para afectar a la activación y la proliferación de células T. Adicionalmente, el documento WO 97/40019 describe compuestos de 5-amino-pirazol que son útiles como inhibidores selectivos de *lck*. La descripción dada en el documento WO 98/11095 cita a 2-pirimidino-aminas sustituidas, y a su uso

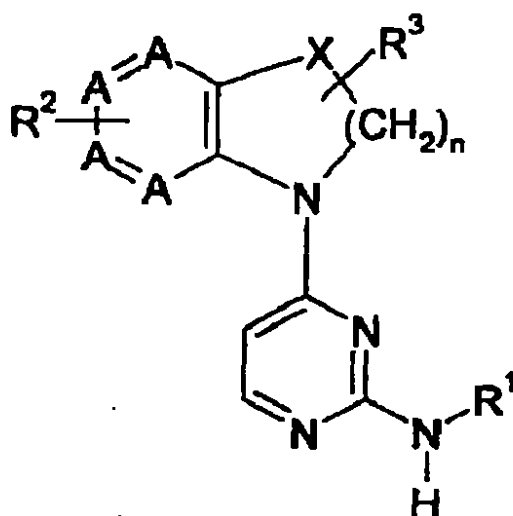
113
113

como inhibidores de proteína-quinasas tales como ZAP-70, la proteína-quinasa C y *lck*. Los compuestos se describen como útiles con respecto a enfermedades o condiciones que implican al sistema inmunitario o a la hiper-proliferación celular. Publicaciones adicionales que se han de señalar incluyen los documentos WO 99/724035, WO 98/41525, WO 97/19065, WO 98/28281 y WO 98/18782.

El presente invento proporciona compuestos farmacéuticos útiles para el tratamiento de condiciones clínicas que implican a la activación inapropiada de células T. En particular, se describen inhibidores altamente específicos de la tirosina-quinasa *lck*.

Sumario del invento

De acuerdo con la práctica del invento, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I



(fórmula I)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en que cada aparición de A se selecciona independiente entre CH ó N;

X se selecciona entre el grupo que consta de -CH₂-, -O-, -NH-, alquil (C₁-C₆)-amino, alquil (C₁-C₆)-amino-carbonil-amino, alquil (C₁-C₆)-carbonil-amino, alquil (C₁-C₆)-sulfonil-amino, fenil-sulfonil-amino, -NH-C(O)-, N-alquil (C₁-C₆), S(O)_y, en que y es 0, 1 ó 2;

n en -(CH₂)_n- es 1, 2 ó 3;

R¹ se selecciona entre los grupos que consisten en arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-heteroarilo (C₁-C₆), heteroaril (C₁-C₆)-heteroarilo (C₁-C₆), heteroaril (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-sulfinilo, heteroaril (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₀)-sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-sulfonilo, heteroaril (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₀)-sulfonilo, heteroaril

174
26

- (C₁-C₉)-sulfinilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-sulfinilo, heteroaril (C₁-C₉)-sulfonilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-sulfonilo, (R⁴)-sulfinilo, (R⁴)-sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)-sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)-sulfinilo, heteroaril (C₁-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)-sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)-sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)-sulfonilo, heteroaril (C₁-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)-sulfonilo, heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)-sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)-sulfinilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)-sulfinilo, heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)-sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)-sulfonilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)-sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-amino-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-amino-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-amino-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-amino-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-amino-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-amino-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-oxi-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-oxi-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-oxi-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-oxi-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-oxi-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-oxi-carbonilo, (R⁴)-carbonilo, (R⁴)-oxi-carbonilo, (R⁴)-amino-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)-oxi-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)-amino-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)-oxi-carbonilo, y heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)-amino-carbonilo,

en que R⁴ se selecciona entre los grupos que constan de

- (a) alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), o alquinilo (C₂-C₈), en que los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxilo-alquilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-oxi, alquil (C₁-C₈)-amino, (alquil (C₁-C₈))₂-amino, acil (C₁-C₈)-amino, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), acil (C₁-C₈)-amino, ciano-alquilo (C₁-C₈), trifluorometil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₃)-(difluorometilen)-alquilo (C₁-C₃), o nitro-alquilo (C₁-C₈);

- (b) cicloalquilo (C₃-C₁₀), en que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxilo-alquilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-oxi, alquil (C₁-C₈)-amino, (alquil (C₁-C₈))₂-amino, acil (C₁-C₈)-amino, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), acil (C₁-C₈)-amino, ciano-alquilo (C₁-C₈), trifluorometil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₃)-(difluorometilen)-alquilo (C₁-C₃), o nitro-alquilo (C₁-C₈); o

- (c) heterocicloalquilo (C₃-C₁₀), en que el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxilo-alquilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-oxi, alquil (C₁-C₈)-amino, (alquil (C₁-C₈))₂-amino,

175

acil (C_1-C_6)-amino, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_3)-(difluorometilen)-alquilo (C_1-C_3), o nitro-alquilo (C_1-C_6); y

en que cualquiera de dichos grupos arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo (C_1-C_9) de R^1

5 puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados entre:

(a) deuterio, hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, carboxi, alcoxi (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, acil (C_1-C_6)-amino, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), o nitro-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_3)-(difluorometilen)-alquilo (C_1-C_3), acil (C_1-C_6)-amino-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)-acil (C_1-C_6)-amino, amino-acilo (C_1-C_6), amino-acil (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-amino-acilo (C_1-C_6), (alquil (C_1-C_6))₂-amino-acilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_{10})-alquilo (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi-alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_2-C_6)-alquilo (C_1-C_6), piperazinil-alquilo (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-amino-alquilo (C_1-C_6), aril (C_6-C_{10})-alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6),
15 heteroaril (C_1-C_9)-alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-tio-alquilo (C_1-C_6), aril (C_6-C_{10})-tio-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-sulfinil-alquilo (C_1-C_6), aril (C_6-C_{10})-sulfinil-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-sulfonil-alquilo (C_1-C_6), aril (C_6-C_{10})-sulfonil-alquilo (C_1-C_6), amino-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-amino-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(difluorometileno), alquil (C_1-C_3)-(difluorometilen)-alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_6)-acilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-amino-acilo (C_1-C_6), (alquil (C_1-C_6))₂-amino-acilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_9), aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_6), heteroaril (C_1-C_9)-alquilo (C_1-C_6), aril (C_6-C_{10})-arilo (C_6-C_{10}), aril (C_6-C_{10})-aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}), cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_6), heterocicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquil (C_3-C_{10})-alquilo (C_1-C_6), hidroxil-alquilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi-alquilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_2-C_6), piperazinil-alquilo (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-amino-alquilo (C_1-C_6),
25 aril (C_6-C_{10})-alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), heteroaril (C_1-C_9)-alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-tio-alquilo (C_1-C_6), aril (C_6-C_{10})-tio-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-sulfinil-alquilo (C_1-C_6), aril (C_6-C_{10})-sulfinil-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-sulfonil-alquilo (C_1-C_6), aril (C_6-C_{10})-sulfonil-alquilo (C_1-C_6), amino-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-amino-alquilo (C_1-C_6), (alquil (C_1-C_6))₂-amino-alquilo (C_1-C_6);

(b) R^5 OCO-alquilo (C_1-C_6) en que R^5 está seleccionado entre el grupo que consta de hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_6), heteroaril (C_1-C_9)-alquilo (C_1-C_6); o

(c) R^6 -alquilo (C_6-C_{10}) en que R^6 se selecciona entre el grupo que consta
35 de piperazino, acil (C_1-C_6)-piperazino, aril (C_6-C_{10})-piperazino, heteroaril (C_1-C_9)-piperazino, alquil (C_1-C_6)-piperazino, aril (C_6-C_{10})-alquil (C_1-C_6)-piperazino, heteroaril (C_1-C_9)-alquil (C_1-C_6)-piperazino, morfolino, acil (C_1-C_6)-morfolino, aril (C_6-C_{10})-

176
X 70

morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-morfolino, alquil (C₁-C₈)-morfolino, aril (C₈-C₁₀)-alquil (C₁-C₈)-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₈)-morfolino, tio-morfolino, acil (C₁-C₈)-tio-morfolino, aril (C₈-C₁₀)-tio-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-tio-morfolino, alquil (C₁-C₈)-tio-morfolino, aril (C₈-C₁₀)-alquil (C₁-C₈)-tio-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₈)-tio-morfolino, piperidino, acil (C₁-C₈)-piperidino, aril (C₈-C₁₀)-piperidino, heteroaril (C₁-C₉)-piperidino, alquil (C₁-C₈)-piperidino, aril (C₈-C₁₀)-alquil (C₁-C₈)-piperidino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₈)-piperidino, pirrolidino, acil (C₁-C₈)-pirrolidino, aril (C₈-C₁₀)-pirrolidino, heteroaril (C₁-C₉)-pirrolidino, alquil (C₁-C₈)-pirrolidino, aril (C₈-C₁₀)-alquil (C₁-C₈)-pirrolidino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₈)-pirrolidino, alcoxi (C₁-C₈)-acilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-arilo (C₈-C₁₀), y (alquil (C₁-C₈))₂-amino-acilo (C₁-C₈);

R² representa de uno a cuatro sustituyentes opcionales, estando seleccionado cada uno de ellos independientemente entre los miembros de los grupos (a) hasta (f)

(a) deuterio, halo, hidroxilo, carboxi, amino, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino, (alquil (C₁-C₈))₂-amino, cianoalquilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalcoxi (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₈)-tio, alquil (C₁-C₈)-sulfinilo, alquil (C₁-C₈)-sulfonilo, amino-CO-NH, alcoxi (C₁-C₈)-CO-NH, alquil (C₁-C₈)-CO-NH, alquil (C₁-C₈)-CO-NH-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-CO-NH-alcoxi (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈)-carbonil-alcoxi (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈)-CO-NH-alcoxi (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-CO-NH, alquil (C₁-C₈)-amino-CO-NH-alquilo (C₁-C₈), (alquil (C₁-C₈))₂-amino-CO-NH-alquilo (C₁-C₈), (alquil (C₁-C₈))₂-amino-CO-NH, carboxi, carboxi-alquilo (C₁-C₈), carboxi-alcoxi (C₁-C₈), bencil-oxi-carbonil-alcoxi (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-CO, acil (C₁-C₈)-amino, alcoxi (C₁-C₈), acilo (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-oxi, acil (C₁-C₈)-alquil (C₁-C₈)-amino, alcoxi (C₁-C₈)-acilo, alquil (C₁-C₈)-amino-acilo, (alquil (C₁-C₈))₂-amino-acilo, amino-acilo (C₁-C₈), amino-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈)-carbonil-amino, alcoxi (C₁-C₈)-carbonil-alquilo (C₁-C₈), aril (C₈-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₈)-carbonil-amino, trihalometilo, trihalometil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-dihalometileno, alquil (C₁-C₃)-(dihalometilen)-alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₈), hidroxil-alquilo (C₁-C₈), acil (C₁-C₃)-oxi-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈)-alquilo (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-amino-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-tio-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈)-carbonilo, alquil (C₁-C₈)-sulfinil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-sulfonil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-sulfonilo, alquil (C₁-C₈)-sulfonil-amino, alquil (C₁-C₈)-sulfonil-amino-alquilo (C₁-C₈), amino-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-alquilo (C₁-C₈), (alquil (C₁-C₈))₂-amino-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-CO-alquilo (C₁-C₈);

(b) arilo (C₈-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₉), aril (C₈-C₁₀)-arilo (C₈-C₁₀), aril (C₈-C₁₀)-heteroarilo (C₁-C₉), heteroaril (C₁-C₉)-heteroarilo (C₁-C₉), heteroaril (C₁-C₉)-arilo

(C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-sulfinilo, heteroaril (C₁-C₉)-aril
 (C₆-C₁₀)-sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-sulfonilo, heteroaril
 (C₁-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-sulfonilo, heteroaril (C₁-C₉)-sulfinilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril
 (C₁-C₉)-sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-sulfinilo, heteroaril (C₁-C₉)-sulfonilo,
 5 heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-sulfonilo,
 (R⁴)sulfinilo, (R⁴)sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)
 sulfinilo, heteroaril (C₁-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)sulfonilo, aril
 (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)sulfonilo, heteroaril (C₁-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)sulfonilo,
 heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)sulfinilo, heteroaril
 10 (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)sulfinilo, heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-
 heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)sulfonilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)sulfonilo, aril
 (C₆-C₁₀)-amino-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-amino-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-
 aril (C₆-C₁₀)-amino-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-amino-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-
 heteroaril (C₁-C₉)-amino-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-amino-
 15 carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-
 aril (C₆-C₁₀)-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-
 carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-oxi-carbonilo, aril
 (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-oxi-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-oxi-carbonilo,
 heteroaril (C₁-C₉)-oxi-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-oxi-carbonilo, heteroaril
 20 (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-oxi-carbonilo, (R⁴)carbonilo, (R⁴)oxi-carbonilo, (R⁴)amino-
 carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)oxi-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)
 amino-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)oxi-carbonilo,
 heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)amino-carbonilo, en que R⁴ es como antes se ha definido, y en
 que cualquiera de dichos grupos arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₁-C₉) R² puede estar
 25 opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados independientemente
 entre:

(i) hidroxil, halo, amino, trifluorometilo, carboxil, alcoxi (C₁-C₆), acil
 (C₁-C₆)-oxi, alquil (C₁-C₆)-amino, (alquil (C₁-C₆))₂-amino, acil (C₁-C₆)-amino, ciano,
 nitro, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), acil (C₁-C₆)-amino, ciano-
 30 alquilo (C₁-C₆), trifluorometil-alquilo (C₁-C₆), o nitro-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₃)-
 (difluorometilen)-alquilo (C₁-C₃), acil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-acil
 (C₁-C₆)-amino, amino-acilo (C₁-C₆), amino-acil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-
 amino-acilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂-amino-acilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₁₀)-alquilo
 (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-oxi-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₂-C₆)-alquilo (C₁-C₆), piperazinil-alquilo
 35 (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
 heteroaril (C₁-C₉)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-tio-alquilo (C₁-C₆), aril
 (C₆-C₁₀)-tio-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfinil-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-sulfinil-

178


- alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(difluorometileno), alquil (C₁-C₃)-(difluorometilen)-alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₆)-acilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-acilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂-amino-acilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₉), aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₁-C₉)-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquil (C₃-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), hidroxil-alquilo (C₂-C₆), acil (C₁-C₆)-oxi-alquilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₂-C₆), piperazinil-alquilo (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₁-C₉)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-tio-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-tio-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂-amino-alquilo (C₁-C₆);
- 15 (ii) R⁵OCO-alquilo (C₁-C₆) en que R⁵ está seleccionado entre el grupo que consta de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₁-C₉)-alquilo (C₁-C₆);
- (iii) R⁶-alquilo (C₂-C₆) en que R⁶ se selecciona entre el grupo que consta de piperazino, acil (C₁-C₆)-piperazino, aril (C₆-C₁₀)-piperazino, heteroaril (C₁-C₉)-piperazino, alquil (C₁-C₆)-piperazino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, morfolino, acil (C₁-C₆)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-morfolino, alquil (C₁-C₆)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, tio-morfolino, acil (C₁-C₆)-tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-tio-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-tio-morfolino, alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, piperidino, acil (C₁-C₆)-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-piperidino, heteroaril (C₁-C₉)-piperidino, alquil (C₁-C₆)-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-piperidino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₆)-piperidino, pirrolidino, acil (C₁-C₆)-pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-pirrolidino, heteroaril (C₁-C₉)-pirrolidino, alquil (C₁-C₆)-pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-pirrolidino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₆)-pirrolidino, alcoxi (C₁-C₆)-acilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-arilo (C₆-C₁₀), y (alquil (C₁-C₆))₂-amino-acilo (C₁-C₆);
- 25 (c) R⁷, ó R⁷Y, en que R⁷ se selecciona entre el grupo que consta de piperazino, aril (C₆-C₁₀)-piperazino, heteroaril (C₁-C₉)-piperazino, alquil (C₁-C₆)-piperazino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, morfolino, aril (C₆-C₁₀)-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-morfolino, alquil (C₁-C₆)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₆)-morfolino;
- 30
- 35

179
21

(C₁-C₆)-morfolino, tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-tio-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-tio-morfolino, alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, piperidino, aril (C₆-C₁₀)-tio-piperidino, heteroaril (C₁-C₉)-tio-piperidino, alquil (C₁-C₆)-tio-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-piperidino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-piperidino, pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-tio-pirrolidino, heteroaril (C₁-C₉)-tio-pirrolidino, alquil (C₁-C₆)-tio-pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-pirrolidino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-pirrolidino, e Y, si está presente, se selecciona entre el grupo que consta de alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), amino, oxígeno, tio, sulfinilo, sulfonilo, halo-alquilo (C₁-C₆), e hidroxi-alquilo (C₂-C₆);

(d) ZR⁸, en que R⁸ se selecciona entre el grupo que consta de piperazino, aril (C₆-C₁₀)-piperazino, heteroaril (C₁-C₉)-piperazino, alquil (C₁-C₆)-piperazino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, morfolino, aril (C₆-C₁₀)-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-morfolino, alquil (C₁-C₆)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-tio-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-tio-morfolino, alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, piperidino, aril (C₆-C₁₀)-tio-piperidino, heteroaril (C₁-C₉)-tio-piperidino, alquil (C₁-C₆)-tio-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-piperidino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-piperidino, pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-tio-pirrolidino, heteroaril (C₁-C₉)-tio-pirrolidino, alquil (C₁-C₆)-tio-pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-pirrolidino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₆)-tio-pirrolidino, y Z se selecciona entre el grupo que consta de alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), amino, oxígeno, tio, sulfinilo, sulfonilo, halo-alquilo (C₁-C₆) e hidroxi-alquilo (C₂-C₆);

(e) dos o más de los R², cuando son vecinos, forman conjuntamente uno o más anillos adicionales de 4, 5, 6 ó 7 átomos miembros seleccionados entre el grupo que consta de fenilo, naftilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]pirindinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizinilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzooxazolinilo, y en que dicho(s) anillo(s) está(n) opcionalmente sustituido(s) con uno o más grupos alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), amino, halo, hidroxi,

180
XZV

carboxi, tiol, nitro, ciano, sulfónico, halo-alquilo (C_1-C_8) e hidroxi-alquilo (C_2-C_8); y

(f) dos o más de los R^2 , cuando son vecinos, forman conjuntamente uno o más anillos adicionales de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos miembros seleccionados entre el grupo que consta de:

- 5 (i) cicloalquilo (C_3-C_{10}), que contiene de cero a dos niveles de insaturación, seleccionado entre el grupo que consta de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, 1,3-ciclobutadienilo, 1,3-ciclopentadienilo, 1,3-ciclohexadienilo, 1,4-ciclohexadienilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,4-cicloheptadienilo, 10 biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.1]heptano, la forma insaturada norborn-2-eno de éste, y similares, en que dicho anillo está opcionalmente sustituido con hidroxi, halo, amino, trifluorometilo, hidroxi-alquilo (C_2-C_8), alcoxi (C_1-C_8), acil (C_1-C_8)-oxi, alquil (C_1-C_8)-amino, (alquil (C_1-C_8))₂-amino, acil (C_1-C_8)-amino, ciano, nitro, carboxi, tiol, sulfonilo, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), acil (C_1-C_8)-amino, ciano-alquilo 15 (C_1-C_8), trifluorometil-alquilo (C_1-C_8), alquil (C_1-C_3)-(difluorometilen)-alquilo (C_1-C_3), halo-alquilo (C_1-C_8) o nitro-alquilo (C_1-C_8); y

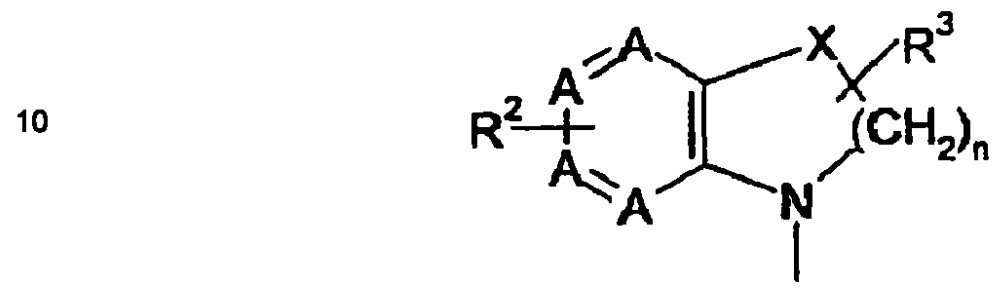
- (ii) heterocicloalquilo (C_3-C_{10}) seleccionado entre el grupo que consta de pirrolidinilo, tetrahydro-furanilo, dihydro-furanilo, tetrahydro-piranilo, piranilo, tio-piranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilendioxilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 20 isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tio-morfolinilo, 1,2-tetrahydro-tiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydro-tiazin-3-ilo, tetrahydro-tiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahydro-diazin-2-ilo, 1,3-tetrahydro-diazin-1-ilo, tetrahydro-azepinilo, piperazinilo, cromanilo, en que dicho anillo está opcionalmente sustituido con hidroxi, halo, amino, trifluorometilo, hidroxi-alquilo (C_2-C_8), alcoxi 25 (C_1-C_8), acil (C_1-C_8)-oxi, alquil (C_1-C_8)-amino, (alquil (C_1-C_8))₂-amino, acil (C_1-C_8)-amino, ciano, nitro, carboxi, tiol, sulfonilo, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), acil (C_1-C_8)-amino, ciano-alquilo (C_1-C_8), trifluorometil-alquilo (C_1-C_8), alquil (C_1-C_3)-(difluorometilen)-alquilo (C_1-C_3), halo-alquilo (C_1-C_8) o nitro-alquilo (C_1-C_8);

- en que cualquiera de los grupos alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo 30 (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_{10}) o heterocicloalquilo (C_3-C_{10}) que son, o comprenden una porción de, dichos uno a cuatro sustituyentes R^2 opcionales, están por sí mismos opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxi, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxi (C_1-C_8), acil (C_1-C_8)-oxi, alquil (C_1-C_8)-amino, (alquil (C_1-C_8))₂-amino, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), acil (C_1-C_8)-amino, cicloalquilo 35 (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_{10}), ciano-alquilo (C_1-C_8), trifluorometil-alquilo (C_1-C_8), nitro-alquilo (C_1-C_8) y acil (C_1-C_8)-amino; y

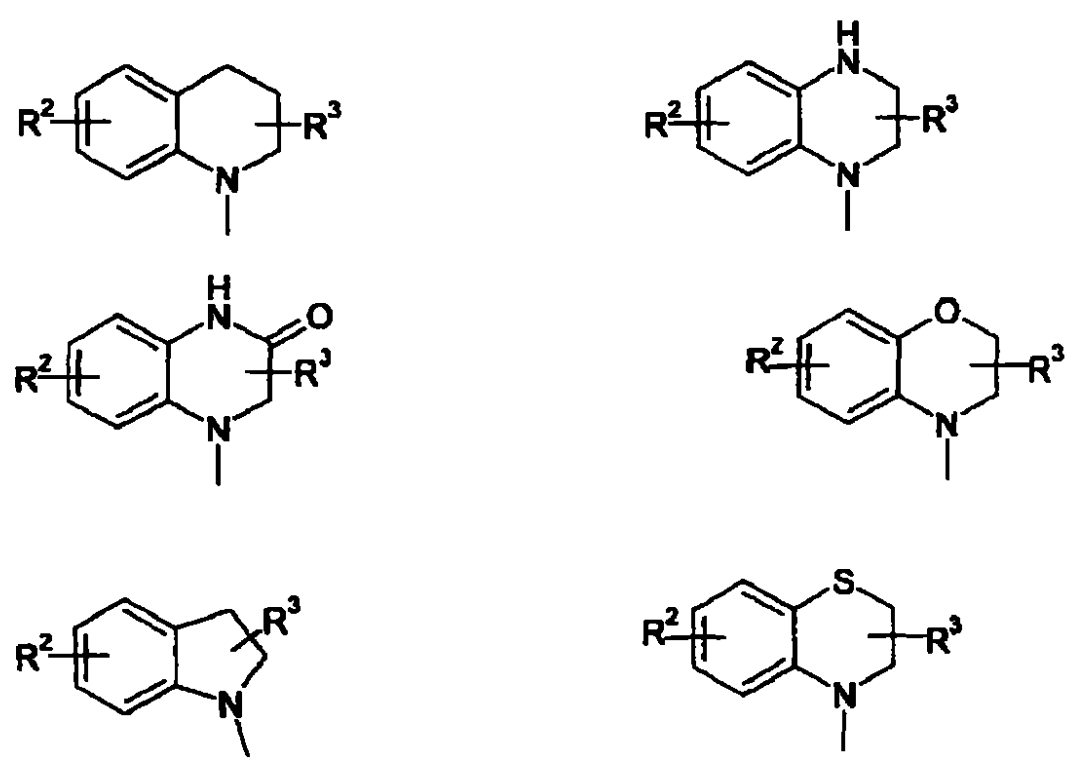
R^3 representa uno o más sustituyentes opcionales en un átomo de carbono

de anillo, inclusive junto a X cuando X es -CH₂-, seleccionado entre los grupos que constan de alquilo (C₁-C₆), trihalo-alquilo (C₁-C₆) que es preferiblemente trifluorometilo, deuterio, y flúor.

- 5 De acuerdo con la práctica del invento, con respecto al componente estructural de compuestos de fórmula (I) que se representa por



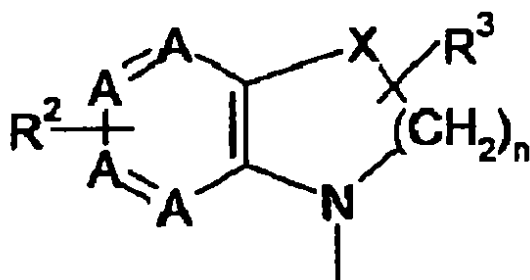
- 15 ejemplos preferidos incluyen aquéllos en los que la estructura anular es aportada por 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina; 3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (a la que también se denomina 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina); 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina; 2,3-dihidro-1H-indol; y 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina, respectivamente, como se describen seguidamente



182
/ 28

Ejemplos preferidos de las seis anteriores estructuras incluyen 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 8-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 6-benciloxi-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina; 1-fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina; 6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina; 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol; 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina; y 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol.

En realizaciones adicionales del invento, la estructura



es definida, por ejemplo, por

2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina; 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridina; 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina; 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridina; 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina; 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,2-d][1,2,3]triazina; 6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d][1,2,3]triazina; 1,4,5,7-tetraaza-indano; 1,4,6,7-tetraaza-indano; 6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-c]piridazina; 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-d]piridazina; 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,2-c]piridazina; 6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-b]pirazina; 6,7-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pteridina; 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-b]pirazina; 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]pirazina; 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]pirazina; 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-b]pirazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pirazino[2,3-c]piridazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pteridina; 1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[2,3-d]piridazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pirazino[2,3-c]piridazina; 1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[2,3-b]pirazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pirazino[2,3-e][1,2,4]triazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pirazino[2,3-e][1,2,4]triazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pirazino[2,3-d][1,2,3]triazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pirazino[2,3-d][1,2,3]triazina; 2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftaleno; 2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-naftaleno; 3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,6-diaza-naftaleno; 3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,5-diaza-naftaleno; 7,8-dihidro-6H-5-oxa-1,2,8-triaza-naftaleno; 3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,6,7-triaza-naftaleno; 6,7-dihidro-5H-8-oxa-1,2,5-triaza-naftaleno; 3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,5,8-triaza-naftaleno; 7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b]

183
X 25

[1,4]oxazina; 6,7-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazina; 6,7-dihidro-5H-8-oxa-1,2,3,5-tetraaza-naftaleno; 6,7-dihidro-5H-8-oxa-1,2,4,5-tetraaza-naftaleno; 7,8-dihidro-6H-5-oxa-1,2,3,8-tetraaza-naftaleno; 6,7-dihidro-5H-8-oxa-1,2,4,5-tetraaza-naftaleno; 2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]tiazina; 2,3-dihidro-1H-4-tia-1,6-diaza-naftaleno; 3,4-dihidro-2H-1-tia-4,6-diaza-naftaleno; 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina; 7,8-dihidro-6H-5-tia-1,2,8-triaza-naftaleno; 3,4-dihidro-2H-1-tia-4,6,7-triaza-naftaleno; 6,7-dihidro-5H-8-tia-1,2,5-triaza-naftaleno; 6,7-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]tiazina; 7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]tiazina; 3,4-dihidro-2H-1-tia-4,5,8-triaza-naftaleno; 6,7-dihidro-5H-8-tia-1,2,4,5-tetraaza-naftaleno; 7,8-dihidro-6H-5-tia-1,2,4,8-tetraaza-naftaleno; 7,8-dihidro-6H-5-tia-1,2,3,8-tetraaza-naftaleno; 6,7-dihidro-5H-8-tia-1,2,3,5-tetraaza-naftaleno; 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,2-d]pirimidina; 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]piridazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-b]pirazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,2-e][1,2,4]triazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,2,4]triazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,2-d][1,2,3]triazina; y 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d][1,2,3]triazina.

15

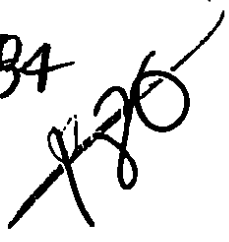
Se prefiere adicionalmente que uno o más de los sustituyentes R^2 se seleccione entre los grupos que constan de

(a) alquilo (C_1-C_6), alquinilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), trihalo-alquilo (C_1-C_6) que es preferiblemente trifluorometilo, alquil (C_1-C_6)-amino, dialquil ($(C_1-C_6)_2$)-amino, amino, ciano, y halo; y

(b) bencil-oxi, fenil-sulfonilo, fenil-amino-carbonilo, heteroaril (C_1-C_6)-sulfonilo, y heteroaril (C_1-C_6)-amino-carbonilo, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consta de alquilo (C_1-C_6), alquinilo (C_2-C_6), trihalo-alquilo (C_1-C_6) que es preferiblemente trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-amino, alquil ($(C_1-C_6)_2$)-amino, y halo.

De acuerdo con la práctica del invento, ejemplos preferidos de R^1 incluyen arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_1-C_6) en que dicho grupo R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre hidroxilo, halo, amino, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), trihalo-alquilo (C_1-C_6) que es preferiblemente trifluorometilo, alquinilo (C_2-C_6), alquil (C_1-C_6)-amino, dialquil ($(C_1-C_6)_2$)-amino, carboxi, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, acil (C_1-C_6)-oxi, y acil (C_1-C_6)-amino.

En una realización preferida del invento, R^1 es un grupo heteroarilo (C_1-C_6) seleccionado entre el grupo que consta de piridilo, indazolilo, indolilo, 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona, tienilo, oxazolilo, 2H-pirazolilo, 1H-pirazolilo, isooxazolilo, tiazolilo (fijo, nombre), e isotiazolilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre hidroxilo, halo, amino, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), trihalo-alquilo (C_1-C_6) que es preferiblemente

184


trifluorometilo, alquinilo (C_2-C_6), alquil (C_1-C_6)-amino, dialquil ($(C_1-C_6)_2$)-amino, carboxi, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, acil (C_1-C_6)-oxi, y acil (C_1-C_6)-amino.

En una realización adicionalmente preferida del invento, R^1 es fenilo, opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes, que se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre hidroxilo, halo, amino, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), trihalo-alquilo (C_1-C_6) que es preferiblemente trifluorometilo, alquinilo (C_2-C_6), alquil (C_1-C_6)-amino, dialquil ($(C_1-C_6)_2$)-amino, carboxi, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, acil (C_1-C_6)-oxi, y acil (C_1-C_6)-amino.

Ejemplos particularmente preferidos de R^1 incluyen 3,4,5-trimetoxi-fenilo; 2,3-dimetil-1H-indol-5-ilo; 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo; y 6-morfolin-4-il-piridin-3-ilo.

Compuestos representativos del invento incluyen:

- (a) 1-[(2-anilino)-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- (b) 1-[2-[(4-bromo-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- (c) 1-[2-[(4-metoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- 15 (d) 1-[2-[(1H-indazol-5-il)]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- (e) 1-[2-[(4-fenoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- (f) 1-[2-[(3,4-dimetoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- (g) 1-[2-[(3,4,5-trimetoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- 20 (h) 1-[2-[(4,N-fenil-amino-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
- (i) [4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina;
- 25 (j) 5-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il-amino]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
- (k) (2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- (l) [4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina;
- 30 (m) (6-metoxi-piridin-3-il)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- (n) (4-fluoro-3-metil-fenil)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- 35 (o) (5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- (p) 4-bencil-N 3-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-1H-pirazol-

185
X 28

3,5-diamina;

(q) [4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina;
y

(r) [4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-
5 amina.

Compuestos preferidos adicionales del invento incluyen [4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-amina; (1-ciclopentil-1H-indol-6-il)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina; [4-(6-metil-3,4-dihidro-
10 2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-oxazol-4-il-amina; (3,4-dicloro-fenil)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina; y [4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-isotiazol-3-il-amina.

Compuestos preferidos adicionales del invento incluyen:

15 2-({5-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-pirimidin-2-il-amino]-piridin-2-il}-metil-amino)-etanol;

N-{5-[4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-pirimidin-2-il-amino]-piridin-2-il}-acetamida;

3-cloro-N-[4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-pirimidin-2-il]-
20 benzamida;

[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]tiazin-4-il)-pirimidin-2-il]-oxazol-4-il-amina;

N-[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-benceno-sulfonamida;

[4-(5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-pirimidin-2-il]-(2-trifluorometil-fenil)-
25 amina;

6-metoxi-1-[2-(piridazin-3-il-amino)-pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona;

2-{5-[4-(3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-pirimidin-2-il-amino]-indol-1-il}-etanol;

(2H-pirazol-3-il)-[4-(7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-
amina;

30 1-[4-(3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-il)-pirimidin-2-il]-3-etil-urea;

1-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-pirimidin-2-il]-3-(2-etoxi-etil)-urea;

éster terc.-butilico de ácido [4-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-pirimidin-2-il]-carbámico;

3-ciano-N-[4-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-il)-pirimidin-2-il]-
35 benzamida;

isoxazol-4-il-[4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina;

186
X 28

(3,4-dicloro-fenil)-[4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazepin-5-il)-pirimidin-2-il]-amina;

(6-aziridin-1-il-piridin-3-il)-[4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidro-indol-1-il)-pirimidin-2-il]-amina

5 N²-ciclopropil-N⁵-[4-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-piridina-2,5-diamina; y

[4-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amida de ácido benzo-[1,3]dioxol-5-dicarboxílico.

10 Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de este invento incluyen todos los isómeros de conformación de compuestos de la fórmula I (p.ej., isómeros cis y trans, indiferentemente que impliquen o no dobles enlaces). Los compuestos del invento incluyen todos los isómeros ópticos de los compuestos de la fórmula I (p.ej., enantiómeros y diastereoisómeros), así como mezclas racémicas, diastereoisoméricas
15 cas y de otros tipos de todos dichos isómeros. Este invento se refiere además a tautómeros y estereoisómeros de los compuestos de la fórmula (I) y mezclas de cualquiera de las formas antes mencionadas.

El presente invento se refiere también a las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (I). Los ácidos que se
20 usan para preparar las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos bases antes mencionados de este invento, son los que forman sales por adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido,
25 tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metano-sulfonato, etano-sulfonato, benceno-sulfonato, p-tolueno-sulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

El presente invento se refiere también a las sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (I). Las bases químicas
30 que se pueden usar como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I que son de naturaleza ácida, son las que forman sales de bases no tóxicas con dichos compuestos. Tales sales de bases no tóxicas incluyen, pero no se limitan a, las que se derivan de cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (p.ej., potasio y sodio) y
35 cationes de metales alcalino-térreos (p.ej., calcio y magnesio), amonio o sales por adición de aminas solubles en agua tales como N-metil-glucamina (meglumina), y las sales de alcohol inferior-amonio y otras sales de bases de aminas orgánicas

187


farmacéuticamente aceptables.

El invento en cuestión incluye también compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la fórmula (I), excepto por el hecho de que uno o más átomos se han reemplazado por un átomo que tiene una masa atómica o un número atómico diferente de la masa atómica o del número atómico que usualmente se encuentra en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos del invento, incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos del presente invento, sus profármacos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos, están dentro del alcance de este invento. Ciertos compuestos marcados isotópicamente del presente invento, por ejemplo aquéllos en los que se han incorporado isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en análisis de distribución de fármacos y substratos en tejidos. Los isótopos tritiados, es decir, con ^3H , y con carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semi-vida *in vivo* aumentada o requisitos reducidos de dosificación y, por lo tanto, se pueden preferir en ciertas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I) de este invento y de sus profármacos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y en las Preparaciones que se presentan más adelante, reemplazando a un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente que esté fácilmente disponible.

En la práctica del invento, de modo preferible el paciente mamífero es un ser humano, pero el invento es aplicable en términos amplios al tratamiento de otros mamíferos, tales como animales de granja y animales de compañía.

El presente invento se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de condiciones en un paciente mamífero, en las que se consigue un beneficio terapéutico regulando en sentido descendente una respuesta inmunitaria mediada por células T, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, y un vehículo farmacéutico.

El presente invento se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención del rechazo de un trasplante en un mamífero, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, y un

188
XSD

vehículo farmacéutico.

El presente invento se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad auto-inmunitaria en un mamífero, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, y un
5 vehículo farmacéutico.

El presente invento se refiere también a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, y un vehículo farmacéutico.

10 El presente invento se refiere también a una composición farmacéutica para el tratamiento de una alergia en un mamífero, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, y un vehículo farmacéutico.

El presente invento se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de leucemias de células T y linfomas de células T en un mamífero, que
15 comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, y un vehículo farmacéutico.

El presente invento se refiere también a una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades en un mamífero, en las que este tratamiento se puede efectuar inhibiendo la activación de células T, o los resultados de dicha.
20 activación, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, y un vehículo farmacéutico.

El presente invento se refiere a un método para tratar o prevenir el rechazo de un trasplante en un mamífero.

El presente invento se refiere además a un método para tratar o prevenir una
25 enfermedad auto-inmunitaria en un mamífero.

El presente invento se refiere además a un método para tratar o prevenir una enfermedad alérgica en un mamífero.

El presente invento se refiere además a un método para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria en un mamífero.

30 El presente invento se refiere además a la inhibición de una respuesta inmunitaria mediada por células T en un paciente mamífero, en que esto es beneficioso para el mamífero a pesar de que dicha función inmunitaria estaba dentro del margen normal.

En la práctica de dichos métodos, se administra una composición farmacéutica del invento que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I, y un
35 vehículo farmacéutico.

Una realización adicional del invento incluye un compuesto de fórmula (I), o

una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, o un hidrato de cualquiera de dichos compuestos, en combinación con uno o más agentes adicionales que tienen un efecto anti-inflamatorio, o que por sí mismos pueden modular a uno o más componentes o procesos del sistema inmunitario de un mamífero.

5

Definiciones

En conexión con la práctica del invento, se aplicarán en términos generales las siguientes definiciones.

El término "tratar", como se usa en el presente contexto, se refiere a invertir, 10 aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o la condición a que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o de dicha condición. El término "tratamiento", como se usa en el presente contexto, se refiere al acto de tratar, tal como se ha definido "tratar" inmediatamente arriba.

El término "trasplante" se refiere a células, tejidos, y órganos o porciones de 15 órganos, que se han trasplantado. El término "trasplante" se refiere también a macromoléculas que normalmente están asociadas con las células, los tejidos, y los órganos, que se han trasplantado, indiferentemente de que sean de naturaleza intracelular, asociada a membranas, o extracelular. A este respecto, una categoría de macromoléculas que presenta un interés particular se refiere a las que están 20 asociadas con la matriz extracelular de un tejido trasplantado. Una respuesta inmunitaria mediada por células T contra dichas macromoléculas puede causar el fallo del trasplante como un todo. El "trasplante" incluye tanto alo-injertos como xeno-injertos.

El término "alquilo", como se usa en el presente contexto, a menos que se 25 indique otra cosa distinta, incluye radicales hidrocarbilo monovalentes saturados que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos, o sus combinaciones. Similarmente, los términos "alquenilo" y "alquinilo" definen radicales hidrocarbilo que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos en los que está presente por lo menos un doble 30 enlace, o por lo menos un triple enlace, respectivamente. Dichas definiciones se aplican también cuando el grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está presente dentro de otro grupo tal como alcoxi o alquil-amino.

El término "alcoxi", como se usa en el presente contexto, incluye grupos O-alquilo en los que "alquilo" es como se ha definido anteriormente.

El término "halo", como se usa en el presente contexto, a menos que se 35 indique otra cosa distinta, incluye fluoro, cloro, bromo o yodo.

Un grupo "arilo" como se usa en el presente contexto, a menos que se indique

190
XPS

otra cosa distinta, incluye un radical orgánico que se deriva de un compuesto hidrocarburo aromático (C_6-C_{10}) monocíclico o bicíclico por eliminación de un radical de hidrógeno desde un carbono de anillo del compuesto arílico. Un grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes en los que, a menos que se indique otra cosa distinta, la selección de cada sustituyente opcional es independiente de la selección de cualesquiera otros sustituyentes opcionales, y preferiblemente el número de los sustituyentes opcionales está comprendido entre 0 y 3, más preferiblemente entre 0 y 2. Se apreciará que el número preferido de los sustituyentes es determinado en parte por la facilidad de síntesis. Grupos arilo representativos son fenilo y naftilo.

Un grupo "heteroarilo" como se usa en el presente contexto, a menos que se indique otra cosa distinta, incluye un radical orgánico que se deriva de un compuesto heterocíclico aromático (C_1-C_9) monocíclico o bicíclico por eliminación de un radical de hidrógeno desde un átomo de anillo del compuesto heteroarílico, permaneciendo inalterado dicho átomo de anillo en dicho compuesto. Un grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes en los que, a menos que se indique otra cosa distinta, la selección de cada sustituyente opcional es independiente de la selección de cualesquiera otros sustituyentes opcionales, y preferiblemente el número de los sustituyentes opcionales está comprendido entre 0 y 3, más preferiblemente entre 0 y 2. Se apreciará que el número preferido de los sustituyentes es determinado en parte por la facilidad de síntesis. Grupos heteroarilo representativos incluyen furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]pirindinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizinilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, y benzooxazinilo; y otros similares.

Un grupo "cicloalquilo" como se usa en el presente contexto, a menos que se indique otra cosa distinta, incluye un radical orgánico que se deriva de un compuesto cicloalquilico (C_3-C_{10}) monocíclico, por eliminación de un radical de hidrógeno desde un carbono de anillo del compuesto cicloalquilico. Un grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes en los que, a menos que se indique otra cosa distinta, la selección de cada sustituyente opcional es independiente de la selección de cualesquiera otros sustituyentes opcionales, y preferiblemente

191
XG3

el número de los sustituyentes opcionales está comprendido entre 0 y 3, más preferiblemente entre 0 y 2. Se apreciará que el número preferido de los sustituyentes es determinado en parte por la facilidad de síntesis. Grupos cicloalquilo representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 5 ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, 1,3-ciclobutadienilo, 1,3-ciclopentadienilo, 1,3-ciclohexadienilo, 1,4-ciclohexadienilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,4-cicloheptadienilo, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.1]heptano y la forma insaturada norborn-2-eno de éste. Así, el término cicloalquilo incluye también grupos cicloalquenilo que tienen uno o dos dobles enlaces.

10 Un grupo "heterocicloalquilo" como se usa en el presente contexto, a menos que se indique otra cosa distinta, incluye un radical orgánico que se deriva de un compuesto heterocicloalquílico (C_3 - C_{10}) monocíclico por eliminación de un radical de hidrógeno desde un átomo de anillo del compuesto heterocicloalquílico. Un grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes en los 15 que, a menos que se indique otra cosa distinta, la selección de cada sustituyente opcional es independiente de la selección de cualesquiera otros sustituyentes opcionales, y preferiblemente el número de los sustituyentes opcionales está comprendido entre 0 y 3, más preferiblemente entre 0 y 2. Se apreciará que el número preferido de los sustituyentes es determinado en parte por la facilidad de 20 síntesis. Grupos heterocicloalquilo representativos incluyen pirrolidinilo, tetrahydro-furanilo, dihydro-furanilo, tetrahydro-piranilo, piranilo, tio-piranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilendioxilo, cromenilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tio-morfolinilo, 1,2-tetrahydro-tiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydro-tiazin-3-ilo, tetrahydro-tiadiazinilo, morfolinilo, 1,2- 25 tetrahydro-diazin-2-ilo, 1,3-tetrahydro-diazin-1-ilo, tetrahydro-azepinilo, piperazinilo, y cromanilo.

En conexión con los términos de grupo "arilo", grupo "heteroarilo", grupo "cicloalquilo" y grupo "heterocicloalquilo", como aquí se definen, el término "opcionalmente sustituido" significa que uno o más grupo(s) funcional(es) química y 30 farmacéuticamente aceptable(s) puede(n) estar unido(s) a ellos. Dicho grupo contribuye con propiedades útiles para la producción, el almacenamiento, o el uso de los compuestos del invento como compuestos farmacéuticos, o al menos no anula sustancialmente su actividad farmacológica. Dichos sustituyentes apropiados se pueden determinar por las personas expertas en el sector de la técnica. Ejemplos 35 ilustrativos de sustituyentes apropiados incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, carboxi, alcoxi (C_1 - C_6), acil (C_1 - C_6)-oxi, alquil (C_1 - C_6)-amino, (alquil (C_1 - C_6))₂-amino, acil (C_1 - C_6)-amino, ciano, nitro, alquilo (C_1 - C_6), alquenilo

142

- (C₂-C₈), alquínilo (C₂-C₈), acil (C₁-C₈)-amino, ciano-alquilo (C₁-C₈), trifluorometil-alquilo (C₁-C₈), nitro-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₃)-(difluorometilen)-alquilo (C₁-C₃), acil (C₁-C₈)-amino-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈)-acil (C₁-C₈)-amino, amino-acilo (C₁-C₈), amino-acil (C₁-C₈)-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-acilo (C₁-C₈), (alquil (C₁-C₈))₂-amino-acilo (C₁-C₈), cicloalquil (C₃-C₁₀)-alquilo (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-oxi-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₂-C₈)-alquilo (C₁-C₈), piperazinil-alquilo (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-amino-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₈)-alquilo (C₁-C₈), heteroaril (C₁-C₈)-alcoxi (C₁-C₈)-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-tio-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-tio-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-sulfinil-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-sulfinil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-sulfonil-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-sulfonil-alquilo (C₁-C₈), amino-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-(difluorometileno), alquil (C₁-C₃)-(difluorometilen)-alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₈)-acilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-acilo (C₁-C₈), (alquil (C₁-C₈))₂-amino-acilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₈), heteroaril (C₁-C₈)-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquil (C₃-C₁₀)-alquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), acil (C₁-C₈)-oxi-alquilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈)-alquilo (C₂-C₈), piperazinil-alquilo (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-amino-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₈)-alquilo (C₁-C₈), heteroaril (C₁-C₈)-alcoxi (C₁-C₈)-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-tio-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-tio-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-sulfinil-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-sulfinil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-sulfonil-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-sulfonil-alquilo (C₁-C₈), amino-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-alquilo (C₁-C₈), y (alquil (C₁-C₈))₂-amino-alquilo (C₁-C₈).

- 25 El presente invento, y realizaciones adicionales del mismo, se describen adicionalmente en la descripción detallada del invento que sigue directamente.

Descripción detallada del invento

Práctica del invento

- 30 Caracterizado en su sentido más amplio, el presente invento se refiere al reconocimiento de condiciones en las que se puede conseguir un beneficio terapéutico regulando en sentido descendente una respuesta inmunitaria mediada por células T. Dependiendo de la condición clínica implicada, una respuesta inmunitaria que se regula en sentido descendente puede ser normal o anormal, o beneficiosa por lo demás. En una realización preferida del invento, la modulación
- 35 terapéutica de procesos mediados por células T se consigue en un paciente mamífero por medio de la administración de compuestos que interfieren con, o modifican de otra manera a, la activación de células T, y/u otras funciones de células

193
X

T que resultan de tal activación. Hablando en términos generales, dichos sucesos implican la fijación de un antígeno (inclusive un auto-antígeno) a una célula T.

Las respuestas inmunitarias mediadas por células T están implicadas, por ejemplo, en una hipersensibilidad de tipo retardado, la lisis de células de tumores o de células que expresan antígenos víricos, resistencia a patógenos intracelulares, dermatitis alérgica por contacto, rechazo de alo-injertos y xeno-injertos, reacciones de injerto frente a hospedante, ciertas enfermedades auto-inmunitarias, y diversos tipos de alergias. El recurso de prevenir la activación de células T representa por tanto un importante punto de intervención para respuestas inmunitarias mediadas por células, cuando esto es terapéuticamente apropiado.

Con finalidades de descripción, las condiciones clínicas que se pueden tratar de acuerdo con la práctica del presente invento, se pueden dividir en tres categorías:

(1) la prevención del rechazo de un trasplante, cuando se han trasplantado a un paciente células, tejidos u órganos (o partes de ellos), y se debe evitar la respuesta inmunitaria normal y apropiada por lo demás, contra el trasplante;

(2) el tratamiento de diversos estados morbosos en los que una acción "normal" del sistema inmunitario conduce, directa o indirectamente, a manifestaciones clínicas que no se desean, por ejemplo en circunstancias que implican una inflamación dañina, y una alergia; y

(3) diversos estados morbosos, caracterizados en su totalidad o en parte como enfermedades auto-inmunitarias, en las que se monta una respuesta inmunitaria contra los tejidos propios del cuerpo.

El presente invento se practica con respecto a todas las enfermedades, condiciones clínicas, y similares, que se debaten a continuación.

Desde luego, dada la compleja naturaleza de muchos estados morbosos o condiciones clínicas, más de una de las categorías anteriores pueden ser relevantes en circunstancias particulares. Se debe poner énfasis en que estas categorías son arbitrarias y meramente descriptivas. Por ejemplo, con respecto a la diabetes dependiente de insulina (juvenil/del tipo I) (véase más adelante), el tratamiento al comienzo es caracterizado óptimamente como una prevención de la enfermedad auto-inmunitaria, mientras que la supresión de la inmunidad en la enfermedad madura puede realizarse con la finalidad de proteger a células beta pancreáticas trasplantadas.

Una categoría adicional se refiere a la supresión de una respuesta inmunitaria contra una macromolécula terapéutica que es administrada a (o expresada en) un paciente, en que dicha molécula es por lo demás ajena al paciente. Ejemplos de ésta incluyen proteínas expresadas procedentes de una terapia génica y proteínas

144
156

modificadas covalentemente, tales como proteínas modificadas con radicales PEG ("PEGiladas). Deberá señalarse que, en alguna ocasión, puede producirse también una respuesta inmunitaria incluso contra una proteína que tenga una secuencia de aminoácidos que sea idéntica a la codificada por el genoma propio de un paciente.

- 5 En estas circunstancias, la proteína puede haber sido expresada en el cuerpo a niveles, o en sitios, que sean atípicos, o en una combinación atípica con otras macromoléculas, o la respuesta inmunitaria puede producirse por razones desconocidas.

10 En una elaboración de estas categorías demostrativas, ejemplos de circunstancias en las que es apropiado evitar la activación de células T, y/o regular en sentido descendente una respuesta inmunitaria mediada por células T, son como sigue.

- (1) Los trasplantes de órganos, tejidos y células entre individuos de la misma especie (trasplantes de alo-injertos) constituyen un procedimiento médico importante para el que frecuentemente no existe ningún sustitutivo, puesto que no se pueden reproducir (duplicar) las complicadas funciones del riñón, del corazón, de la médula ósea, de los pulmones o del hígado, por ejemplo. Desafortunadamente, los trasplantes entre individuos terminan con mucha frecuencia en el rechazo del trasplante. Por ejemplo, si un alo-injerto de piel de un donante se coloca en una zona extirpada de un paciente receptor, el injerto al principio se vascularizará y proliferará satisfactoriamente. Sin embargo, después de un breve período de tiempo (posiblemente 7-10 días), el sitio resulta típicamente sujeto a graves inflamaciones, y la piel trasplantada se marchita y se muda. Un trasplante repetido procedente del mismo donante está sujeto a un rechazo más rápido. Es bien conocido que tales sucesos son mediados por antígenos de trasplante que incluyen al complejo de histocompatibilidad principal de glicoproteínas (MHC, que también se denomina HLA en seres humanos) que son expresados a partir de posiblemente 20 genes. Los productos de proteínas de HLA, cuando se expresan en superficies celulares, desempeñan un cometido principal en presentar fragmentos de péptidos de un antígeno a células T junto a sus receptores específicos para el antígeno, los TcR. Las glicoproteínas de HLA varían tremendamente de un individuo a otro, y cuando han sido reconocidas por células T receptoras, son responsables de un rechazo típicamente completo del tejido del donante. El recurso de interferir con la activación de las células T permitirá que se realice satisfactoriamente una variedad más amplia de procedimientos de trasplante.

Los trasplantes de xeno-injertos están sujetos también a rechazo. Ejemplos importantes de trasplantes de este tipo incluyen los de "primate a ser humano" y de

145
107

"cerdo a ser humano", e implican a numerosos órganos y tejidos que incluyen, sin limitación, al corazón y a la válvula cardíaca, al riñón, a la piel, al páncreas, y a otros órganos similares.

(2) Es bien conocido que los antígenos pueden producir respuestas inflamatorias que tienen una intensidad que no necesariamente se correlaciona con el nivel de anticuerpos circulantes. Las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH de *delayed-type hypersensitivity*) son un ejemplo de tales respuestas, en las que participan células T activadas.

En un sentido general, una inflamación es una respuesta protectora a una lesión local o a otra condición anormal, e implica a vasos sanguíneos, a células que circulan en los vasos sanguíneos, y al tejido conjuntivo cercano. La fase temprana de una respuesta inflamatoria comienza típicamente con hiperemia, edema, y marginación de glóbulos blancos circulantes. Los glóbulos blancos (inclusive leucocitos fagocíticos, y linfocitos) penetran entonces entre las células endoteliales de la pared de los vasos sanguíneos, y entran en el tejido. El derrame de agua y proteína dentro de la zona dañada (= edema) permite también la entrada de anticuerpos, facilita la eliminación por lavado de sustancias tóxicas y desechos, y permite el contacto directo de glóbulos blancos defensores, inclusive células fagocíticas, con agentes infecciosos. Las respuestas inflamatorias locales están asociadas también con cambios sistémicos que incluyen fiebre, y un aumento del número de leucocitos circulantes.

Un gran número de componentes celulares adicionales participan en una respuesta inflamatoria. A este respecto, se deberá mencionar el sistema del complemento. El complemento consta de aproximadamente 25-30 proteínas, algunas de las cuales circulan en el plasma sanguíneo, y algunas otras de las cuales están fijadas a membranas. Algunas proteínas del complemento se fijan, en una sucesión ordenada, a complejos de antígenos y anticuerpos en células dianas, facilitando la lisis de células. Otras proteínas del complemento facilitan el aclaramiento de complejos de anticuerpos y antígenos desde el cuerpo, otras de ellas impiden una lisis celular o una inflamación excesiva, mientras que los fragmentos de péptidos de otras proteínas del complemento estimulan una inflamación.

Actividades pro-inflamatorias particulares de proteínas activadas del complemento (y de sus fragmentos) incluyen: liberar histamina y otros mediadores vaso-activos desde células cebadas para aumentar la permeabilidad de los capilares en un sitio afectado; atraer leucocitos polimorfonucleares y macrófagos a sitios de inflamación e intensificar la actividad de éstos; lisar bacterias gram-negativas, y dañar a las membranas de muchos otros tipos de células puestas como dianas, inclusive

196
102

células propias, que son portadoras de antígenos ajenos; y facilitar la adherencia de leucocitos y macrófagos a la superficie de células puestas como dianas para ingestión (tales como bacterias y virus, o células propias) a través de complejos de antígenos y anticuerpos.

- 5 Las inter-relaciones generales entre el sistema inmunitario, el sistema del complemento y las condiciones inflamatorias han sido bien reconocidas en el sector de la técnica. Por ejemplo, es conocido que las células T CD4+ liberan linfoquinas, tales como λ -interferón, que estimulan a los macrófagos a liberar sustancias que aumentan una inflamación en un sitio afectado, permitiendo la destrucción de
- 10 patógenos invasores. Por lo tanto, es evidente que la respuesta inflamatoria, y procesos inmunitarios mediados por células, reflejan un complejo conjunto de mecanismos inter-relacionados, que permiten una respuesta a una lesión, y una infección. Desafortunadamente, las rutas componentes de este sistema complejo trabajan ocasionalmente de maneras desfavorables para el cuerpo, impidiendo una
- 15 respuesta apropiada a estados morbosos, o causando realmente los estados morbosos propiamente dichos. Como resultado, la especificidad de los compuestos del invento contribuye a su valor terapéutico.

- Enfermedades inflamatorias particulares, que se pueden tratar de acuerdo con la práctica del invento, incluyen psoriasis, y enfermedades inflamatorias del tracto
- 20 gastrointestinal, tales como colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn.

- Una categoría adicional de una respuesta inmunitaria inapropiada incluye los procesos que implican a reacciones de hipersensibilidad (de tipo intermedio) mediadas por anticuerpos (las cuales típicamente implican a anticuerpos IgE), y que con frecuencia se denominan alergias. Hablando en términos generales, una alergia
- 25 o hipersensibilidad se puede definir como un estado alterado, inducido por un antígeno, en el que se pueden producir subsiguientemente reacciones patológicas por exposición a ese antígeno, o a sustancias estructuralmente similares. Ejemplos representativos incluyen asma, fiebre del heno, urticaria, eczema infantil, dermatitis atópica y perturbaciones gastrointestinales. Las células T activadas están implicadas
- 30 también en estas respuestas inmunitarias inapropiadas.

- (3) Un número considerable de estados morbosos implican circunstancias en las que un individuo produce anticuerpos y células T reactivas contra sus propias proteínas o células. Tales circunstancias constituyen una importante excepción del principio general de auto-tolerancia, según el cual las moléculas propias no
- 35 desencadenan una respuesta inmunitaria. Se ha reconocido un número importante de mecanismos mediante los cuales se puede desencadenar una respuesta auto-inmunitaria a un auto-antígeno. Los auto-antígenos pueden representar proteínas

197
~~198~~

propias que son desnaturalizadas o modificadas de otra manera después de haber sido producidas en ribosomas, exponiendo de esta manera nuevos epítopos (dominios reconocidos inmunitariamente, típicamente cortas secuencias de péptidos o hidratos de carbono) que luego son recogidos y tratados por células presentadoras de antígenos y puestos a disposición para células T receptoras. La pérdida de función del tiroides como continuación de una inflamación crónica del tiroides (enfermedad de Hashimoto) puede implicar a dicha ruta auto-inmunitaria. Otra patología del tiroides, una tiroiditis seguida por un hipertiroidismo, se puede explicar por reconocimiento inmunitario del receptor de superficie de células para la hormona estimuladora del tiroides, pero con el resultado menos típico de que la fijación de un anticuerpo a las células reconocidas da como resultado su estimulación, no su muerte.

Similarmente, una respuesta auto-inmunitaria puede ser montada contra una distribución alterada de un auto-antígeno. Por ejemplo, un auto-antígeno procedente de un órgano puede ser expuesto solamente después de una lesión grave, y una inflamación mediada por inmunidad (véase más adelante) puede entonces intensificar y perpetuar la respuesta primaria. Las infecciones víricas persistentes pueden desencadenar también una enfermedad de tipo auto-inmunitario. No es desacostumbrado que anticuerpos hospedantes se fijen a partículas víricas sin neutralizarlas, y es posible que los resultantes complejos de virus y anticuerpos puedan dar como resultado, a lo largo del tiempo, la producción de lo que aparecen ser anti-anticuerpos propios. Adicionalmente, se considera que ciertas células T denominadas Células Supresoras (T_s) pueden actuar suprimiendo una respuesta inmunitaria a auto-antígenos particulares. La producción defectuosa de dichas células T_s podría permitir la activación de células T auto-reactivas cuya acción necesaria ser suprimida por una intervención terapéutica.

Finalmente, muchas de las enfermedades auto-inmunitarias más propagadas y graves pueden tener su origen en el fenómeno del mimetismo antigénico. Los epítopos (dominios reconocidos inmunitariamente) de antígenos de bacterias y virus infecciosos/os pueden guardar una considerable semejanza con motivos estructurales similares (por ejemplo secuencias de péptidos) en proteínas de mamíferos. Por lo tanto, una respuesta inmunitaria que se pretenda sea específica contra características estructurales de un patógeno invasor puede desafortunadamente dirigirse como dianas a elementos estructurales macromoleculares idénticos o casi idénticos de proteínas propias.

Las infecciones con algunos virus están asociadas estadísticamente con el comienzo de miastenia grave y la diabetes dependiente de insulina (juvenil/del tipo I). En una enfermedad diabética del tipo I, se destruyen selectivamente las células

198
999

beta pancreáticas (islotes) que producen insulina. La enfermedad humana manifiesta depender de células T CD4+ activadas y se correlaciona con la presencia heredada en los pacientes de alelos de HLA específicos (por ejemplo, los homocigotos de DR3 ó DR4 y los heterocigotos de DR4/DR3 tienen una alta probabilidad de contraer la enfermedad). Aunque se desconocen los exactos auto-antígenos y epítipo(s) de auto-antígenos de células beta, se sospecha una homología con la proteína del virus de Coxsackie B. Se ha propuesto que en individuos susceptibles, que tienen alelos de HLA particulares, la presentación de un antígeno vírico a células T conduce desafortunadamente al reconocimiento cruzado de proteínas de superficie de células beta por el sistema inmunitario, con el resultado de la muerte gradual de toda la población de células beta.

Así, según va progresando la enfermedad del tipo I, el paciente se vuelve dependiente de insulina. Sin embargo, se conocen en el sector de la técnica procedimientos de diagnóstico en cuanto a la susceptibilidad a una enfermedad del tipo I, y el paciente sometido a riesgo se puede someter a un programa de supresión de la inmunidad a lo largo de toda su vida para impedir el pleno comienzo de la enfermedad auto-inmunitaria (protegiendo de esta manera a las células pancreáticas productoras de insulina, sobrevivientes). En los casos en los que no sobrevivan células productoras de insulina (plena enfermedad del tipo I), la enfermedad se puede tratar por trasplante de células de islotes pancreáticos. En tal caso, el enfoque del presente invento es caracterizado óptimamente como una prevención del rechazo de un trasplante.

Los mecanismos de provocación y progresión de una artritis reumatoide parecen compartir características en común con los de la diabetes del tipo I. En una artritis reumatoide, las membranas sinoviales que encierran a espacios de articulaciones están sujetas a una infiltración muy pronunciada por linfocitos, macrófagos y otras células. En comparación con una población testigo, los pacientes de artritis reumatoide tienden a expresar con alta frecuencia los haplo-tipos de HLA DR4, DR1 y DRw10. Es nuevamente probable que la presentación de un péptido propio por las moléculas de HLA de superficie particulares a células T receptoras sea esencial para el desarrollo de la enfermedad. Consiguientemente, la supresión de la activación resultante de células T, y de sucesos de señalización corriente abajo, es una estrategia importante para una intervención terapéutica. Enfermedades auto-inmunitarias adicionales, que pueden ser tratadas de acuerdo con la práctica del invento, incluyen un lupus (inclusive el lupus eritematoso sistémico y el lupus nefrítico), el pénfigo vulgar (en que el auto-antígeno reconocido es encontrado en células epidérmicas), la púrpura trombocitopénica (en que el nivel de plaquetas

189
201

funcionales desciende a niveles muy bajos), y la esclerosis múltiple (en que una actividad desmielinizante puede resultar de una infección del sistema nervioso por un virus, poniendo al apropiado antígeno en contacto con células T).

5 El presente invento proporciona inhibidores altamente específicos de la tirosina-quinasa *lck* de células T. La administración de dichos compuestos interfiere con la activación de células T, y con subsiguientes sucesos de señalización, proporcionando de este modo unos medios eficaces de intervención en las respuestas inmunitarias mediadas por células, antes identificadas.

10 El presente invento proporciona también un método para tratar o prevenir leucemias de células T, linfomas de células T, y otras malignidades de células T, indiferentemente de que las células afectadas sean primariamente circulantes o no circulantes. En esta realización del invento, no es necesario que sean activadas las células T implicadas.

15 El presente invento proporciona también un método para tratar la patología con múltiples facetas de la enfermedad de Alzheimer, y sus complicaciones.

Formulaciones farmacéuticas

20 Los compuestos del presente invento que son de naturaleza básica, son capaces de formar una amplia diversidad de diferentes sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales, con frecuencia es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto del presente invento a partir de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable y luego simplemente convertir esta última de retomo en el compuesto base libre por tratamiento con un

25 reactivo alcalino y subsiguientemente convertir a esta última base libre en una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales por adición de ácidos de los compuestos básicos de este invento se preparan con facilidad, por ejemplo, por tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido inorgánico u orgánico escogido en un medio disolvente acuoso o en un

30 disolvente orgánico apropiado, tal como metanol o etanol. Después de cuidadosa evaporación del disolvente, se obtiene con facilidad la deseada sal sólida. La deseada sal de ácido se puede precipitar también a partir de una solución de la base libre en un disolvente orgánico añadiendo a esta solución un ácido inorgánico u orgánico apropiado.

35 Los compuestos del presente invento que son de naturaleza ácida, son capaces de formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de dichas sales incluyen las sales de metales alcalinos o de

200
202

metales alcalino-térreos y, particularmente, las sales de sodio y potasio. Estas sales se preparan todas ellas por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de este invento son las que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos de carácter ácido del presente invento. Tales sales de bases no tóxicas incluyen las que se derivan de cationes farmacológicamente aceptables, tales como los de sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales se pueden preparar con facilidad tratando los correspondientes compuestos de carácter ácido con una solución acuosa que contiene los deseados cationes farmacológicamente aceptables, y luego evaporando la solución resultante hasta sequedad, preferiblemente bajo presión reducida. Alternativamente, estas sales se pueden preparar también mezclando conjuntamente soluciones alcohólicas inferiores de los compuestos de carácter ácido y el deseado alcóxido de metal alcalino, y luego evaporando la solución resultante hasta sequedad de la misma manera que anteriormente. En cualquiera de los casos, se emplean preferiblemente cantidades estequiométricas de reactivos con el fin de asegurar la compleción de la reacción y rendimientos máximos del producto final deseado.

Las composiciones del presente invento se pueden formular de una manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, los compuestos activos del invento se pueden formular para administración por vía oral, bucal, intranasal, parenteral (p.ej., intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal, o en una forma apropiada para su administración por inhalación o insuflación. Los compuestos activos del invento se pueden formular también para un suministro prolongado.

Para la administración por vía oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, tabletas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p.ej., almidón de maíz previamente gelatinizado, poli(vinil-pirrolidona) o hidroxipropil-metil-celulosa); materiales de carga y relleno (p.ej., lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (p.ej., estearato de magnesio o sílice); desintegrantes (p.ej., almidón de patata o almidón-glicolato de sodio); o agentes humectantes (p.ej., lauril-sulfato de sodio). Las tabletas pueden ser revestidas por métodos bien conocidos en el sector de la técnica. Las preparaciones líquidas para administración por vía oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo apropiado antes del uso. Tales preparaciones líquidas se pueden producir por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes suspendedores (p.ej., jarabe de sorbitol, metil-



celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (p.ej., lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (p.ej., aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (p.ej., los p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

- 5 Para administración por vía bucal, la composición puede tomar la forma de tabletas o pastillas rómbicas formuladas de una manera convencional.

- Los compuestos activos del invento se pueden formular para administración por vía parenteral por inyección, inclusive usando técnicas convencionales de cateterización o una infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar
- 10 en una forma de dosificación unitaria, p.ej., en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes suspendedores, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar
- 15 en forma de un polvo para su reconstitución con un vehículo apropiado, p.ej., agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso.

- Los compuestos activos del invento se pueden formular también en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, que, p.ej., contienen bases convencionales para supositorios, tales como manteca de cacao u
- 20 otros glicéridos.

- Para administración por vía intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos del invento se suministran convenientemente en la forma de una solución o suspensión a partir de un recipiente de proyección con bomba, que es exprimido o bombeado por el paciente en una presentación de proyección de
- 25 aerosoles a partir de un recipiente puesto a presión o un nebulizador, con el uso de un agente propulsor apropiado, p.ej., dicloro-difluoro-metano, tricloro-fluoro-metano, dicloro-tetrafluoro-etano, dióxido de carbono u otro gas apropiado. En el caso de un aerosol puesto a presión, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad dosificada. El recipiente puesto a
- 30 presión o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y los cartuchos (que se hacen, por ejemplo, de gelatina) para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular de manera que contengan una mezcla de polvos de un compuesto del invento y una base en polvo apropiada, tal como lactosa o almidón.

- 35 Una dosis propuesta de los compuestos activos del invento para su administración por vía oral, parenteral o bucal a un ser humano adulto de término medio para el tratamiento de las condiciones antes citadas (p.ej., artritis reumatoide)

es de 0,1 a 1.000 mg del ingrediente activo por dosis unitaria, que se podrían administrar, por ejemplo, de 1 a 4 veces por día.

Las formulaciones de aerosoles para tratamiento de las condiciones antes citadas (p.ej., asma) en un ser humano adulto de término medio están dispuestas preferiblemente de manera tal que cada dosis medida o "bocanada" de aerosol contenga de 20 µg a 1.000 µg del invento. La dosis diaria global con un aerosol estará dentro del margen de 0,1 mg a 1.000 mg. La administración puede efectuarse varias veces por día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, dando, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

Como se reconoce bien, la dosis exacta, y el método así como la temporización de la administración de ésta, son capaces de determinación por los expertos en el sector de la técnica, y dependen de numerosos factores inclusive la actividad del compuesto terapéutico, las propiedades de la formulación de éste, la naturaleza y situación del tejido diana, y las particularidades del estado morbozo como el que existe en un paciente particular.

Un compuesto de fórmula (I) administrado en una forma farmacéuticamente aceptable o bien a solas o en combinación con uno o más agentes adicionales que modulan el sistema inmunitario de un mamífero, o con uno o más agentes anti-inflamatorios. Tales agentes adicionales pueden incluir, pero no se limitan a, ciclosporina A (p.ej. Sandimmune® o Neoral®), rapamicina, FK-506 (Tacrolimus), leflunomida, CD40L Ab, metotrexato, FTY720, desoxi-espergualina y sus compuestos análogos, micofenolato (p.ej. Cellcept®), azatioprine (p.ej. Imuran®), daclizumab (p.ej. Zenapax®), OKT3 (p.ej. Orthocolone®), AtGam, aspirina, acetaminofén, ibuprofén, naproxén, piroxicam, y esteroides anti-inflamatorios (p.ej. prednisolona o dexametasona). Dichos agentes se pueden administrar como parte de las mismas formas de dosificación o de formas de dosificación separadas, a través de las mismas o diferentes rutas de administración, y según los mismos o diferentes esquemas de administración de acuerdo con una práctica farmacéutica clásica.

Como ejemplos, el FK506 (Tacrolimus) se puede administrar por vía oral a razón de 0,10-0,15 mg/kg de peso corporal, cada 12 horas, dentro de las primeras 48 horas después de una operación quirúrgica, por ejemplo. La dosis se vigila por medición del Tacrolimus en suero a través de los niveles.

La ciclosporina A (formulación oral o intravenosa de Sandimmune®, o solución oral o cápsulas de Neoral®) se puede administrar por vía oral a razón de 5 mg/kg de peso corporal, cada 12 horas dentro de las 48 horas después de una operación quirúrgica. La dosis se vigila por medición de la ciclosporina A en sangre a través de los niveles.

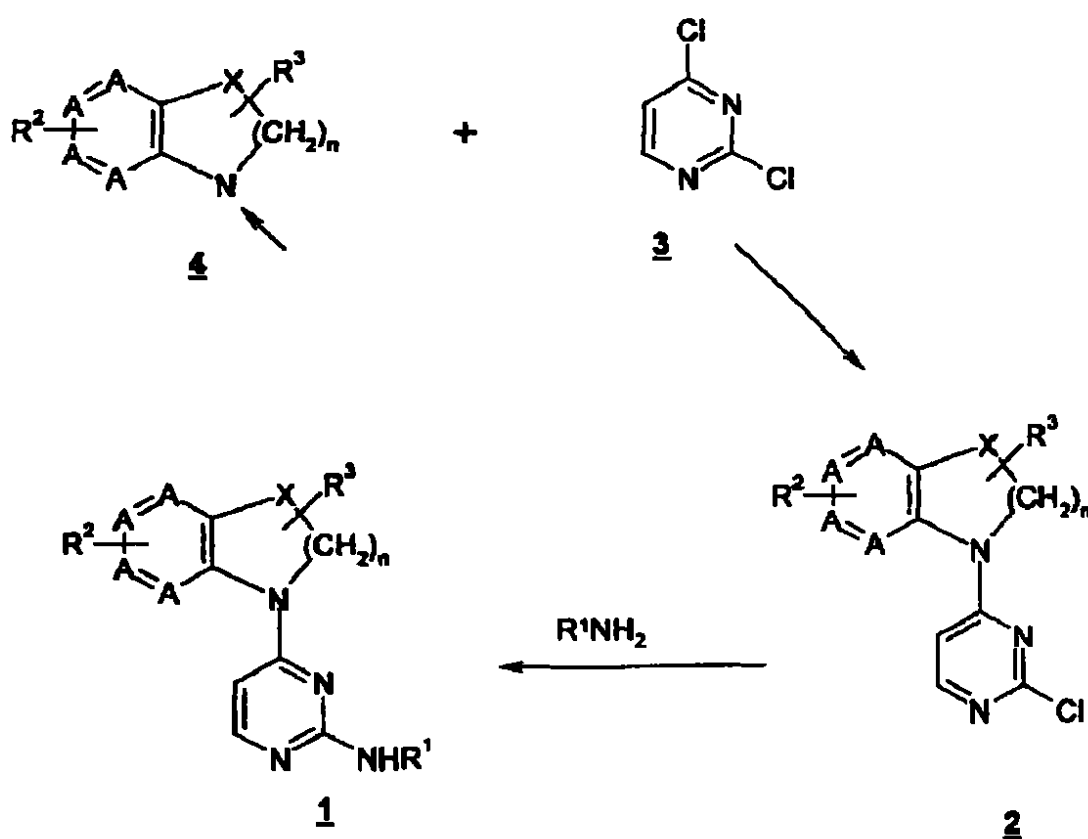
Los compuestos del presente invento se pueden formular para suministro prolongado de acuerdo con métodos bien conocidos por los que poseen experiencia ordinaria en el sector de la técnica. Ejemplos de dichas formulaciones se pueden encontrar en las patentes de los Estados Unidos de América 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742 y 3.492.397. Adicionalmente, los compuestos del presente invento se pueden formular usando tecnologías que proporcionan una dosificación continua a través del tracto digestivo incluyendo, por ejemplo, sistemas osmóticos, tal como se describen en la patente de los Estados Unidos de América 4.612.008.

10 Síntesis de compuestos del invento

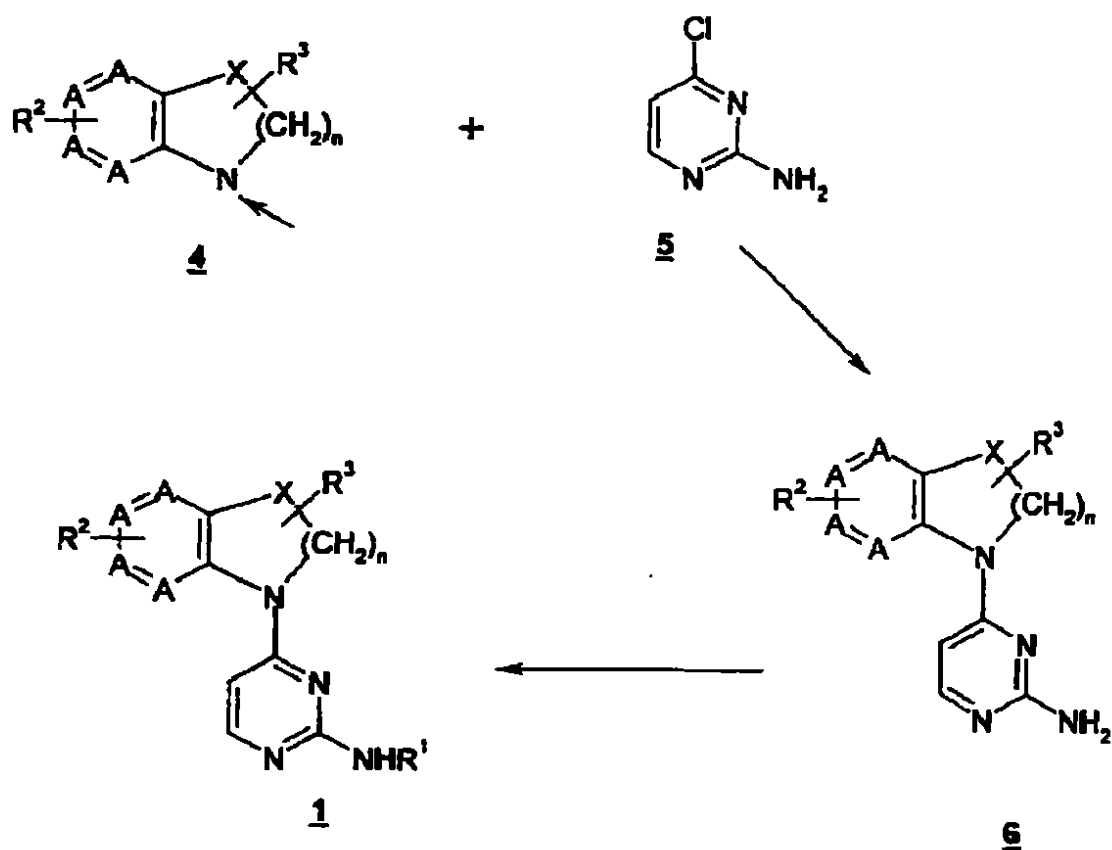
Los siguientes esquemas de reacciones ilustran la preparación de compuestos del presente invento.

Esquema I

15



Esquema II

**Condiciones generales de reacción**

- 5 Hablando en términos generales, los compuestos del invento se preparan en un procedimiento de dos etapas. En primer lugar, el átomo de nitrógeno reactivo del compuesto **4** (indicado arriba por una flecha) desplaza de modo preferente al grupo 4-cloro de la 2,4-dicloro-pirimidina (compuesto **3**) en condiciones básicas para formar el compuesto **2**. En una segunda etapa, generalmente en la presencia de un
- 10 catalizador ácido, el compuesto **2** se trata con una amina para formar el compuesto **1**, en el que el nitrógeno amínico desplaza al átomo de cloro en posición 2 de la pirimidina.

- La reacción de los compuestos **4** y **3** se realiza óptimamente en condiciones básicas (alcalinas). Ejemplos de condiciones apropiadas incluyen poner a reflujo con
- 15 una trialkil-amina en el seno de un disolvente del tipo de alcohol, tal como etanol. Como antes se menciona, el grupo 4-cloro en la 2,4-dicloro-pirimidina es desplazado selectivamente en la formación de los compuestos **2**.

205
207

El tratamiento subsiguiente de un compuesto 2 con una amina proporciona el compuesto 1 como producto. La selección de la amina apropiada es determinada por la requerida estructura del producto. El disolvente para la reacción se escoge de modo que se faciliten tanto la solubilidad de la amina, como su subsiguiente reacción.

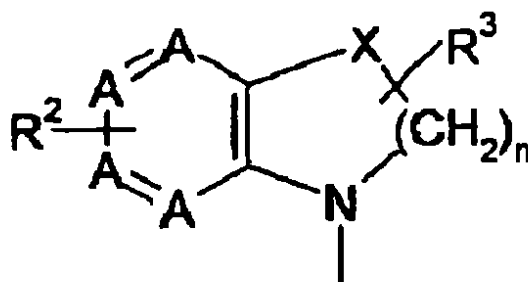
- 5 Por ejemplo, en el caso de la anilina o de anilinas sustituidas, la amina se puede disolver en una solución en acetona y agua en la presencia de una cantidad catalítica de HCl, seguido por calentamiento durante 18 horas a 50°C, por ejemplo. Las mezclas de THF (tetrahidrofurano) y agua proporcionan también combinaciones de disolventes y condiciones de reacción que son generalmente útiles. Se determinan
10 con facilidad las condiciones adecuadas para la reacción de cualquier amina en particular.

- Algunos compuestos del invento se preparan en un procedimiento de dos etapas mostrado en el Esquema II en el que, en la primera etapa, el nitrógeno reactivo de un compuesto 4 desplaza al grupo 4-cloro de la 2-amino-4-cloro-
15 pirimidina (compuesto 5) en condiciones básicas para formar el compuesto 6. En una segunda etapa, opcionalmente en la presencia de una base del tipo de amina terciaria tal como trietil-amina, el compuesto 6 se trata con un agente apropiado, tal como un agente acilante o sulfonante para dar el compuesto 1. Ejemplos de adecuados agentes acilantes incluyen, pero no se limitan a, cloruros de ácidos,
20 cloruros de sulfonilo tales como cloruros de aril- o heteroaril-sulfonilo, cloruros de carbamilo, cloroformatos, e isocianatos, o un ácido carboxílico en la presencia de un apropiado agente de acoplamiento tal como hidrocioruro de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etil-carbodiimida en un apropiado disolvente tal como THF. A este respecto, se entiende que el agente acilante se escoge de manera tal que se suministre el R¹
25 de acuerdo con la fórmula general I.

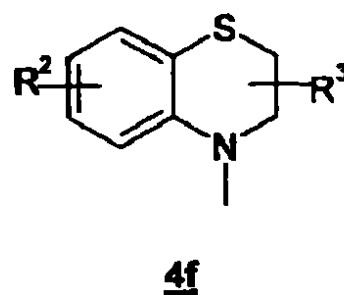
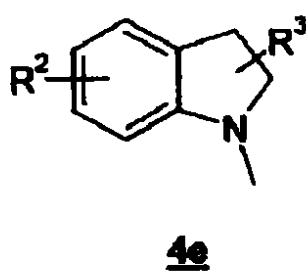
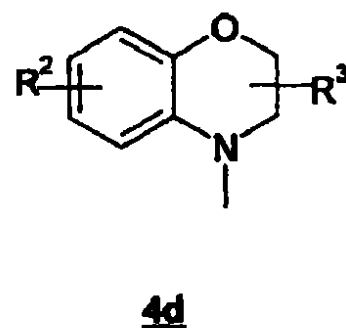
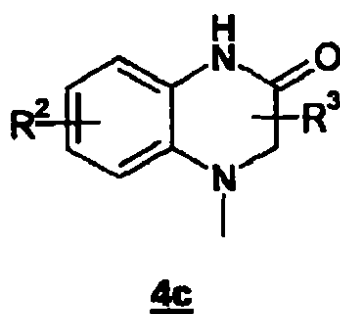
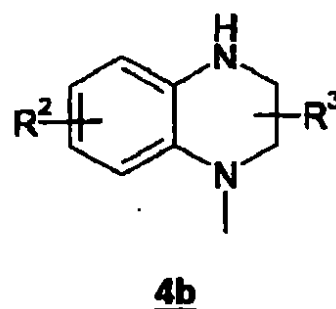
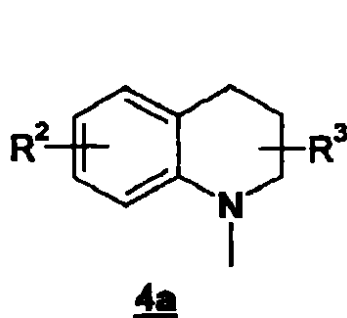
Tanto el compuesto 3 (2,4-dicloro-pirimidina) como el compuesto 5 (2-amino-4-cloro-pirimidina) se preparan fácilmente y están disponibles comercialmente.

- Los compuestos 4 se preparan también fácilmente, o están disponibles comercialmente, y pueden contener uno o más sustituyentes R² opcionales, y uno o
30 más sustituyentes R³ opcionales (cuando se entienda que el grupo R³ está unido a un carbono de anillo (inclusive en X, si X es un grupo metileno), como se indica seguidamente.

5



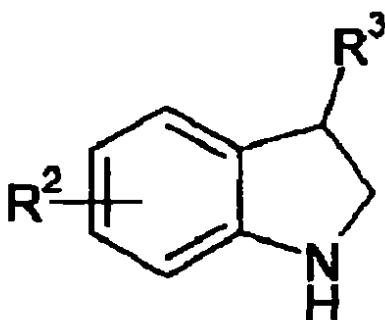
Estructuras anulares representativas para el compuesto 4 incluyen las de
 10 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina; 3,4-dihidro-1H-quinoxalin-
 2-ona (= 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina); 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (=
 3,4-2H-2H-benzo(1,4)oxazin-6-ol); 2,3-dihidro-1H-indol; y 3,4-dihidro-2H-benzo-
 [1,4]tiazina. respectivamente, como se muestra seguidamente.



Las estructuras 4a hasta 4f anteriores, por ejemplo, están disponibles comercialmente en los casos de que R^2 y R^3 sean hidrógeno. Especies químicas adicionales que están fácilmente disponibles en el comercio, incluyen 7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona; 6-metoxi-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona; 2-metil-2,3-dihidro-1H-indol; 2,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol; 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol; 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol; 5-metanosulfinil-2,3-dihidro-1H-indol; 5-metanosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol; y 2,3-dihidro-benzotiazol.

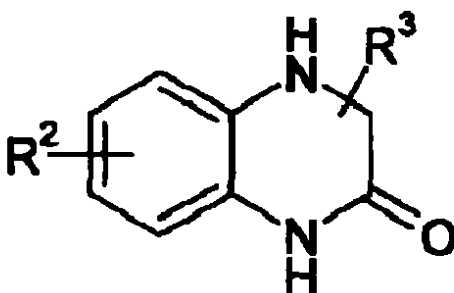
Con respecto a estructuras del tipo 4, enfoques de síntesis adicionales incluyen lo siguiente:

- (1) con respecto a la síntesis del sistema anular de 2,3-dihidro-1H-indol



se describen métodos en la cita de E.C. Taylor y colaboradores, Tetrahedron, 43, página 5.145 (1987).

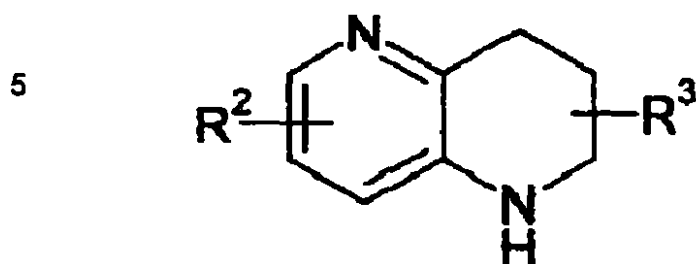
- (2) con respecto a la síntesis del sistema anular de 3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona



se describen métodos en las citas de R.W. Holley, y colaboradores, J.A. Chem Soc., 74, página 3.069, 1952 y de R.E. TenBrink, J. Med. Chem. 37, página 758, 1994;

208
210

(3) con respecto a la síntesis del sistema anular de 1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridina



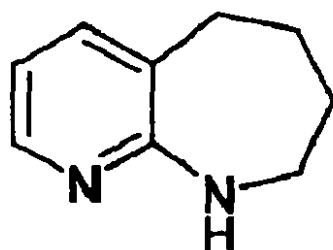
10

se describen métodos en la cita de C. E. Neipp y colaboradores, Tetrahedron Letters, 38, página 7.499, 1997;

(4) con respecto a la síntesis del sistema anular de 6,7,8,9-tetrahidropirido[2,3-b]azepina

15

20

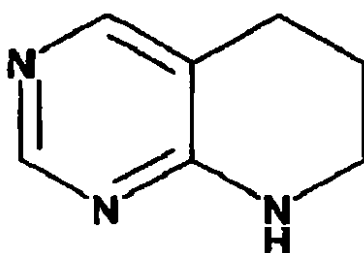


se describen métodos en la cita de E.M. Hawes y colaboradores, Tetrahedron, 10, página 39, 1973;

25

(5) con respecto a la síntesis del sistema anular de 5,6,7,8-tetraahidropirido[2,3-d]pirimidina

30

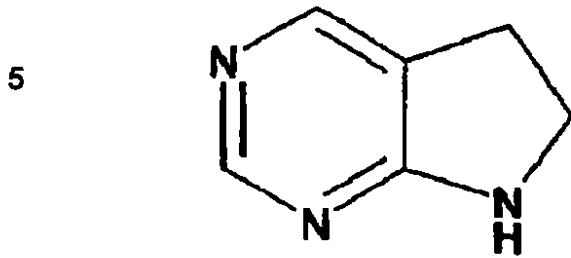


35

se describen métodos en la cita de S. Kobayashi, Bull. Chem. Soc. Jpn., 46, página 2.835, 1973, e implican a la reacción de δ -valero-lactama con formamida;

209
2/11

(6) con respecto a la síntesis del sistema anular de 5,6,7,8-tetrahidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina

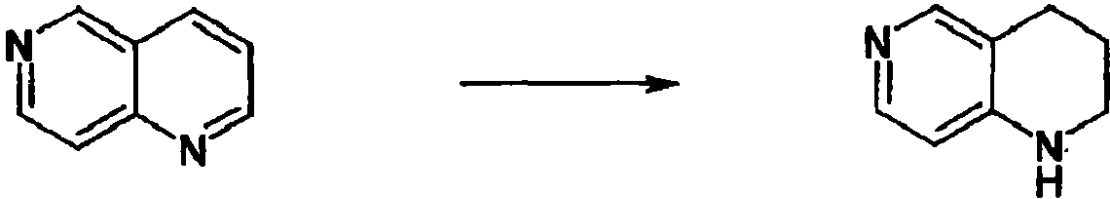


10

se describen métodos en la cita de S. Kobayashi, Bull. Chem. Soc. Jpn., 46, página 2.835, 1973, e implican a la reacción de γ -butiro-lactama con formamida;

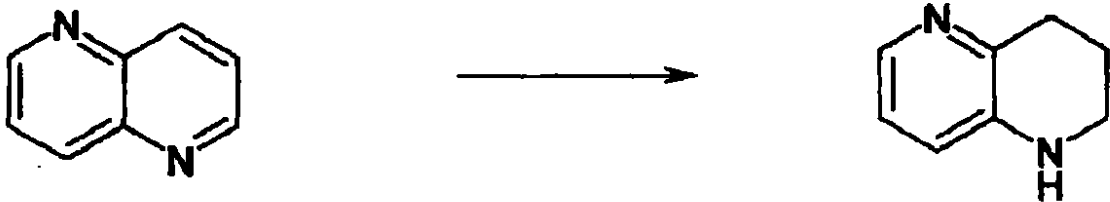
(7) están disponibles comercialmente una amplia serie de piridopirinas que se pueden reducir para dar las correspondientes aminas cíclicas usando métodos conocidos de reducción inclusive los que se citan en N. Inekawa, y colaboradores, Chem. Pharm. Bull. 6, página 408, 1958; W.L. Armarego, J. Chem. Soc. (C) VIOL?, página 377, 1967, y H. Rapoport y colaboradores, J. Org. Chem., página 1.753, 1963. Por ejemplo,

20



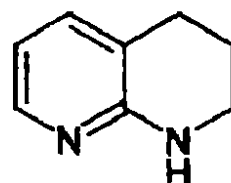
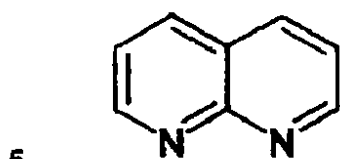
25

1,2,3,4-tetrahidro-[1,6]naftiridina

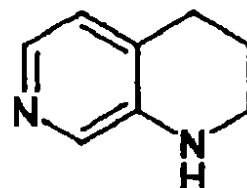
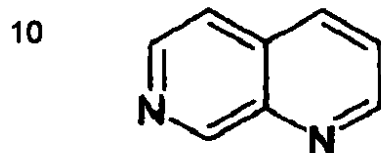


1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridina

210
~~210~~



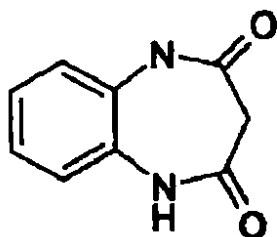
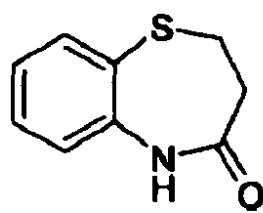
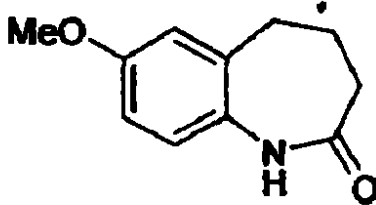
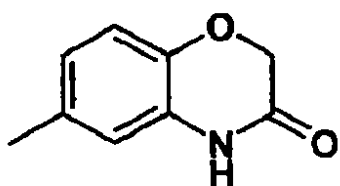
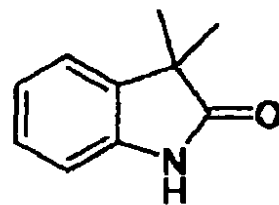
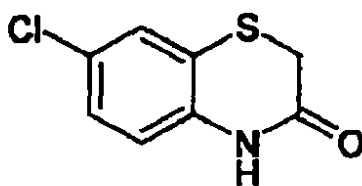
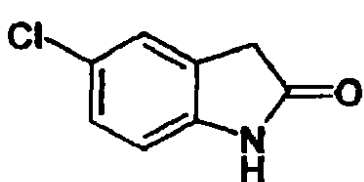
1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naftiridina, y



15

1,2,3,4-tetrahydro-[1,7]naftiridina

(8) están disponibles comercialmente una amplia serie de amidas y diamidas cíclicas que se pueden reducir con hidruro de litio y aluminio, u otros agentes reductores apropiados como se reconocen en el sector de la técnica, para dar las correspondientes aminas. Por ejemplo,



y

211
23

Como antes se ha mencionado, los grupos R^3 preferidos incluyen halo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_6) y bencil-oxi, por ejemplo, y los compuestos **4** en los Esquemas I y II, que los contienen, están comercialmente disponibles o se sintetizan con facilidad.

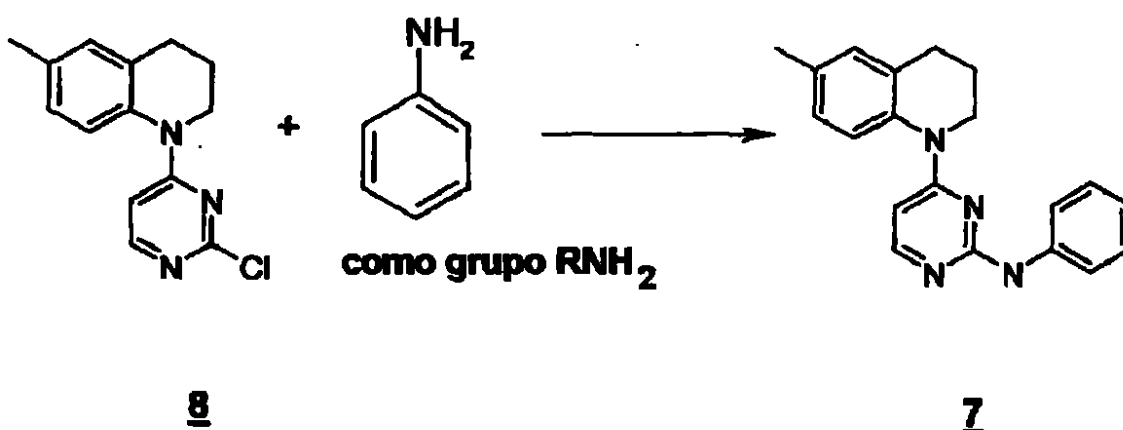
- 5 Adicionalmente, en el caso en que el compuesto **4** sea una 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina (**4b**), uno de sus átomos de nitrógeno de anillo se puede reemplazar por alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6)-sulfonilo, o fenil-sulfonilo, y similares. En tales casos se puede preferir el recurso de unir este sustituyente después de la compleción de todas las otras operaciones químicas, usando por ejemplo un bromuro de alquilo
- 10 (C_1-C_6), cloruro de alquil (C_1-C_6)-sulfonilo, o cloruro de fenil-sulfonilo.

El presente invento es evidenciado por los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1 Preparación de 1-[(2-anilino)-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.

- 15 Se añadió 6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (33,7 mmol) a una mezcla de 2,4-dicloro-pirimidina (33,5 mmol) y trietil-amina (37 mmol) en EtOH (62 ml). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 3 h, se enfrió a la temperatura ambiente, y los materiales volátiles se eliminaron por evaporación rotatoria. El sólido
- 20 remanente se extrajo con una mezcla de EtOAc y H_2O . Las capas de EtOAc se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y los materiales volátiles se eliminaron luego por evaporación rotatoria. El sólido residual se recrystalizó en una mezcla de EtOAc y hexano para dar el compuesto **6**, que se describe seguidamente, 1-(2-cloro-pirimidin-4-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina. [^1H -NMR ($DMSO-d_6$):
- 25 8,87 (d, $J=6$, 1H) 7,28 (d, $J=8$, 1H) 7,04 (s, 1H) 7,00 (d, $J=8$, 1H) 6,93 (d, $J=6$, 1H) 3,79 (m, 2H) 2,65 (m, 2H) 1,85 (m, 2H): m/z 260 ($M+1$)]. El grupo 4-cloro existente en la 2,4-dicloro-pirimidina fue desplazado selectivamente.



212
214

El tratamiento subsiguiente del compuesto **8** con la apropiada amina (en este caso anilina) proporciona el producto **7**, en el que el átomo de cloro situado en posición 2 en la pirimidina ha sido reemplazado por el sustituyente pretendido. Se añadió anilina (0,173 mmol) a la 1-(2-cloro-pirimidin-4-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (0,154 mmol) en 3 ml de una mezcla de acetona, agua y ácido clorhídrico (10:15:0,2) y se calentó a 50°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y luego el sólido precipitado se filtró y recrystalizó en acetato de etilo para dar la 1-[(2-anilino)-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina [¹H-NMR (DMSO-d₆): 7,95 (d, J=8, 1H) 7,54 (d, J=8, 2H) 7,35 (m, 3H) 7,14 (m, 1H) 7,08 (m, 2H) 6,60 (d, J=8, 1H) 3,91 (m, 2H) 2,67 (m, 2H) 2,28 (s, 3H) 1,93 (m, 2H). m/z: 317 (M+1)].

En los Ejemplos 2-8 siguientes, los procedimientos de síntesis fueron muy similares, excepto en lo referente a la selección de la amina apropiada para que reaccione en la posición de 2-cloro en el anillo de pirimidina.

Ejemplo 2 1-[2-[(4-Bromo-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 7,96 (d, J=7, 1H) 7,53 (m, 4H) 7,31 (d, J=8, 1H) 7,09 (s, 1H) 7,07 (d, J=7, 1H) 6,60 (d, J=8, 1H) 3,90 (m, 2H) 2,66 (m, 2H) 2,28 (s, 3H) 1,91 (m, 2H). m/z: 395, 397 (M+1).

Ejemplo 3 1-[2-[(4-Metoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 7,88 (b, 1H) 7,41 (d, J=8, 2H) 7,30 (d, J=8, 1H) 7,09 (s, 1H) 7,06 (d, J=8, 1H) 6,95 (d, J=8, 2H) 6,55 (d, J=8, 2H) 3,89 (m, 2H) 3,74 (s, 3H) 2,67 (m, 2H) 2,28 (s, 3H) 1,91 (m, 2H). m/z: 347 (M+1).

Ejemplo 4 1-[2-[(1H-Indazol-5-il)]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,11 (s, 1H) 8,17 (s, 1H) 7,95 (d, J=6, 1H) 7,84 (s, 1H) 7,49 (d, J=8, 1H) 7,35 (d, J=8, 2H) 7,27 (d, J=8, 1H) 6,99 (s, 1H) 6,96 (d, J=8, 1H) 6,34 (d, J=7, 1H) 3,83 (m, 2H) 2,64 (m, 2H) 2,22 (s, 3H) 1,85 (m, 2H). m/z: 357 (M+1).

213
~~213~~

Ejemplo 5 1-[2-[(4-Fenoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,20 (s, 1H) 7,94 (d, J=8, 1H) 7,71 (d, J=9, 2H) 7,31 (m, 2H)
5 7,24 (d, J=8, 1H) 7,03 (t, J=8, 1H) 6,98 (s, 1H) 6,95 (d, J=8, 1H) 6,90 (m, 4H) 6,37
(d, J=7, 1H) 3,83 (m, 2H) 2,64 (m, 2H) 2,22 (s, 3H) 1,85 (m, 2H). m/z: 409 (M=1).

Ejemplo 6 1-[2-[(3,4-Dimetoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.

10

m/z: 377 (M+1)

Ejemplo 7 1-[2-[(3,4,5-Trimetoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.

15

m/z: 407 (M+1)

Ejemplo 8 1-[2-[(4,N-Fenil-amino-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.

20

m/z: 408 (M+1)

Ejemplo 9 [4-(6-Metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina.

25

m/z: 403 (M+1)

Ejemplo 10 5-[4-(6-Metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il-amino]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona.

30

m/z: 373 (M+1)

Ejemplo 11 (2,3-Dimetil-1H-indol-5-il)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina.

35

m/z: 384 (M+1)

2A
210

Ejemplo 12 [4-(6-Metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina.

m/z: 321 (M+1)

5

Ejemplo 13 (6-Metoxi-piridin-3-il)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina.

m/z: 348 (M+1)

10

Ejemplo 14 (4-Fluoro-3-metil-fenil)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina.

m/z: 349 (M+1)

15

Ejemplo 15 (5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina.

m/z: 347 (M+1)

20

Ejemplo 16 4-Bencil-N 3 -[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-1H-pirazol-3,5-diamina.

25

Ejemplo 17 [4-(6-Metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina.

m/z: 338 (M+1)

30

Ejemplo 18 [4-(6-Metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina.

m/z: 321 (M+1)

215
7/9

La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para regular en sentido descendente la función del sistema inmunitario se demuestra mediante los siguientes ejemplos adicionales.

5 **Ejemplo 19 Análisis de células enteras a corto plazo para compuestos que inhiben a las enzimas *lck*, ZAP-70 e *itk***

El presente análisis mide la interleuquina-2 (IL-2) segregada a partir de células T estimuladas como continuación de una fijación a las células (en el TcR) por agonistas conocidos, anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28. Los compuestos inhibidores de PTK impiden la señalización corriente abajo y la activación de las células dianas inhibiendo la fosforilación de polipéptidos de células T que es necesaria para los sucesos de señalización corriente abajo (como continuación de la fijación al TcR) que en caso contrario resultarían de la fijación del antígeno.

En el análisis, células Jurkat se incuban con el fármaco candidato durante una hora y luego se estimulan con anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28 proporcionados sobre perlas magnéticas recuperables. Después de estimulación durante 18 horas, los materiales sobrenadantes celulares se analizan en cuanto a interleuquina-2 por inmunoanálisis. Los siguientes reactivos se usan en el análisis:

(a) perlas Dynabeads® M-450 revestidas con IgG de cordero anti-ratón (Dynal Co., N° de producto 110.02);

(b) un anticuerpo monoclonal anti-CD3 tal como el "OKT3", que es capaz de señalizar a través del complejo con el receptor de células T cuando está reticulado;

(c) un anticuerpo monoclonal anti-CD28, que es capaz de señalizar a través del complejo con el receptor de células T cuando está reticulado;

(d) un medio RPMI (Gibco);

(e) un medio RPMI suplementado, al que se ha añadido un suero de ternero fetal al 10 %, aminoácidos no esenciales (Gibco # 00467, la concentración final es de 1/100 la del material de reserva), suficiente cantidad de penicilina/estreptomicina y, opcionalmente, % (p/p = peso/peso) de L-glutamina;

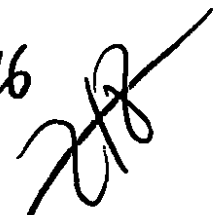
(f) estuche para análisis de IL-2 humana, (R&D Systems, N° de catálogo D2050);

(g) dimetil-sulfóxido (DMSO), Sigma Chemical Co., N° de catálogo D2650;

(h) placas de fondo plano con 96 pocillos (Costar, N° de catálogo 3596);

35 y

(i) placas de polipropileno con 96 pocillos (de fondo en U, Costar N° de catálogo 3365).

216


Las perlas Dynabeads® se preparan para análisis añadiendo 6 microgramos del anticuerpo anti-CD28 y 120 microgramos del anticuerpo anti-CD3 a 4×10^8 perlas, en un volumen de 1 ml de una solución del medio RPMI suplementado, seguido por incubación durante 1-3 horas a la temperatura ambiente con suave volteo. Las perlas
5 totalmente complejadas se lavan luego 3 veces con 1 ml del medio RPMI y luego se diluyen hasta una densidad de perlas de $2,5 \times 10^7$ /ml en el RPMI suplementado. Las perlas se pueden almacenar a 4°C. Se apreciará que los antígenos de superficie de las glicoproteínas CD3 y CD28 humanas pueden tener epítomos contra los que se pueden generar anticuerpos monoclonales, y que poseen afinidad suficiente para
10 permitir un desarrollo apropiado del análisis. Generalmente, se prefiere que los anticuerpos tengan una constante K_A de aproximadamente 10^6 o menor. Se conocen en el sector de la técnica y/o están disponibles para su adquisición, anticuerpos anti-CD3 humana y anti-CD28 adicionales.

Antes del análisis, se deben preparar también placas para diluciones del
15 fármaco. Los compuestos de ensayo son diluidos en serie (en triplicado) en concentraciones desde 960 micromolar a 960 nanomolar en placas de polipropileno con 96 pocillos usando diluciones de $\frac{1}{2}$ log. Las soluciones diluyentes contienen DMSO en concentraciones apropiadas para asegurar que los compuestos en ensayo sean mantenidos a 9,6 % de DMSO ($v/v = \text{volumen/volumen}$) durante las diluciones.
20 El análisis propiamente dicho es inhibido por DMSO y es esencial que la concentración de DMSO sea mantenida constante.

El protocolo de ensayo es luego como sigue. En un análisis típico, se transfieren 5 microlitros del compuesto de ensayo (el margen de concentraciones en las placas de dilución finales está situado en concentraciones desde 960 micromolar
25 a 960 nanomolar) desde la placa con la dilución final a una placa de ensayo de células Jurkat (placa de fondo plano con 96 pocillos) que se lleva hasta un volumen final de 150 microlitros con el RPMI suplementado. A la dilución resultante de 1 a 30, la concentración final de DMSO es de 0,32 % (v/v). Luego se añaden $1,25 \times 10^5$ células Jurkat a cada pocillo (a través de 125 microlitros del medio RPMI suplementado que contiene las células a una densidad en éste de 1×10^6 /ml). Las células se
30 incuban con los compuestos inhibidores de ensayo durante 1 hora a 37°C.

Después de esta incubación, se añade a cada pocillo de ensayo una cantidad de 20 microlitros de la suspensión de perlas (con una densidad de perlas de $2,5 \times 10^7$ /ml en el RPMI suplementado) plenamente complejadas (como resultado, se
35 usan 5×10^5 perlas/pocillo), y se continúa la incubación durante 18 horas a 37°C. Los materiales sobrenadantes procedentes de cada pocillo se transfieren a placas de fondo en V con 96 pocillos con el fin de sedimentar las células y las perlas. Luego los

217
~~219~~

materiales sobrenadantes se analizan en cuanto a interleuquina-2 con el estuche para IL-2 humana (R&D, # D2050) de acuerdo con las instrucciones allí contenidas.

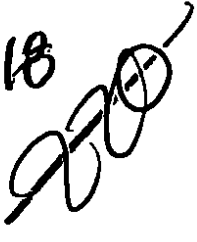
El análisis no discrimina específicamente entre una inhibición de la activación de células causada por inhibición de las enzimas PTK *lck*, ZAP-70 y *itk*, o cualquier combinación de ellas, pero sirve como un útil escrutinio de compuestos prometedoros.

Se analizan los datos por regresión polinómica y se analizan usando un programa MACRO.

10 **Ejemplo 20 Escrutinio en cuanto a compuestos supresores de inmunidad que inhiben la actividad como quinasa de la enzima *lck***

En el siguiente análisis, se determina la potencia de un compuesto de ensayo como un valor de CI_{50} , es decir, la concentración de compuesto que se necesita, en condiciones de análisis, para inhibir el 50 % de la actividad de fosforilación de *lck*. El presente análisis, el sustrato de *lck* es "PGT", poli(glu-tyr) en forma de la sal de sodio. En el análisis se usan los siguientes reactivos:

- (a) DMSO (Sigma, N° de catálogo D2650);
- (b) medio de Dulbecco diluido a 1:1 con PBS (Sigma, N° de catálogo 14.190-136);
- 20 (c) detergente Tween-20 (Sigma, N° de catálogo P1379);
- (d) albúmina de suero bovino (Sigma, N° de catálogo A-7030);
- (e) ATP (Sigma, N° de catálogo A5394);
- (f) PGT (Sigma, N° de catálogo P-0275);
- (g) placas Nunc Maxisorp (Van Waters & Rogers, N° de catálogo 62409-004);
- 25 (h) la enzima *lck*-GST (una proteína de fusión de *lck* y glutatión S-transferasa, expresada a partir de un sistema de vector de *Baculovirus*, y purificada en una columna de afinidad con glutatión);
- (i) tampón para revestimiento de placas (100 µg/ml de PGT en PBS);
- 30 (j) tampón para bloqueo (albúmina de suero bovino al 3 % en PBS);
- (k) tampón para fosforilación (Hepes 50 mM, de pH 7,4, NaCl 125 mM, $MgCl_2$ 24 mM);
- (l) tampón para análisis (ATP 0,3 µM en el tampón (k));
- (m) tampón para lavado (Tween-20 al 0,05 % en PBS);
- 35 (n) para el anticuerpo de detección, el anticuerpo anti-fosfotirosina, PY-20, proporcionado como un conjugado con peroxidasa de rábano rusticano ("HRP") (ICN, N° de catálogo 69-151-1);

218


- (o) sustrato TMB Microwell Peroxidase (Kirkegaard y Perry, N° de catálogo 50-76-05);
- (p) solución para detención (H_2SO_4 0,09 M); y
- (q) placas de polipropileno de 96 pocillos (Costar, fondo en U, N° de catálogo 3365).

Dilución en serie de compuestos de ensayo en placas

Los compuestos de ensayo se solubilizan en DMSO (al 100 %) y se llevan a 10 mM como soluciones de reserva. En este diseño representativo, cada placa para diluciones de fármaco, hecha de polipropileno, con 96 pocillos contiene 3 compuestos que son diluidos en serie 8 veces, con un factor de dilución de cuatro para cada dilución. Las diluciones se realizan en DMSO al 50 % y se ajustan de manera tal que cada dilución en serie se haga en triplicado.

Antes de la dilución 1, el compuesto de ensayo está presente a 250 μM (preparada añadiendo 5 μl del compuesto 10 mM a 195 μl de DMSO al 50 %). Desde este punto se hacen diluciones cuádruples consecutivas. Por ejemplo, la dilución 2 se hace mezclando 25 μl de la dilución 1 con 75 μl de DMSO al 50 %, y la dilución 3 se hace mezclando 25 μl de la dilución 2 con 75 μl de DMSO, y así sucesivamente de modo similar. De esta manera, se harán consecutivas diluciones cuádruples en serie a 250 μM , 62,5 μM , 15,6 μM , 3,9 μM , 0,98 μM , 0,24 μM , 0,06 μM y 0,015 μM . Correspondientemente, para el compuesto de ensayo 1, las diluciones en serie consecutivas avanzan por los pocillos desde A(1-3), a A(4-6), a A(7-9), a A(10-12), a B(1-3), a B(4-6), a B(7-9), a B(10-12). Para el compuesto de ensayo 2, las diluciones en serie consecutivas avanzan por los pocillos desde C(1-3), a C(4-6), a C(7-9), a C(10-12), a D(4-6), a D(10-12), a E(1-3), a E(4-6). Para el compuesto de ensayo 3, las diluciones en serie consecutivas avanzan por los pocillos desde E(7-9), a E(10-12), a F(1-3), a F(4-6), a F(7-9), a F(10-12), a G(1-3), a G(4-6). Adicionalmente, los pocillos D(1-3) y D(7-9) contienen solamente DMSO al 50 % (sin compuesto) y se usan como testigos positivos y negativos. Todos los otros pocillos en la placa, G(7-12) y H(1-12) se dejan sin usar. Luego, se realiza una dilución adicional a 25 veces cuando las muestras de compuestos de ensayo resultantes (de 5 μl) se transfieren desde la placa para diluciones de fármaco a los pocillos de la placa para análisis (véase seguidamente), conteniendo cada uno de ellos 120 μl de componentes de análisis. Así, las concentraciones de los compuestos de ensayo en el presente análisis son 10 μM , 2,5 μM , 0,625 μM , 0,156 μM , 0,039 μM , 0,0098 μM , 0,0024 μM y 0,0006 μM . A continuación de las preparaciones anteriores, el propio análisis se realiza de la siguiente manera.

219
28/

Las placas para análisis Maxisorp se revisten con 100 µl de un tampón para revestimiento de placas, se cubren para evitar la evaporación, y se incuban durante una noche a 37°C. Se deberá hacer observar que la concentración de PGT usada es la de saturación. A continuación de la incubación durante una noche, las placas para análisis se enjuagan 3 veces con un tampón para lavado (350 µl/enjuagado).

A partir de la placa para compuesto de ensayo, se añaden muestras de 5 µl de la solución del compuesto de ensayo a los pocillos apropiados. Luego, se añaden a cada pocillo 100 µl del tampón para análisis (el tampón para análisis se prepara añadiendo ATP al tampón para fosforilación justamente antes de realizar el análisis). Finalmente, una cantidad apropiada de LCK, determinada por valoración y titulación, se añade a cada pocillo en un volumen de 20 µl (generalmente, el nivel de LCK deberá ser próximo al valor superior del margen de respuesta lineal, es decir alrededor de 80 % de éste). Las placas para análisis cargadas se agitan luego suavemente (no es necesario su cubrimiento) a la temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual las placas se lavan de nuevo tres veces con el tampón para lavado.

A cada pocillo de las placas se le añaden 150 µl del tampón para bloqueo, y se realiza un bloqueo durante 30 minutos a 37°C, durante cuyo tiempo las placas son agitadas y cubiertas para evitar la evaporación. Las placas se lavan de nuevo 3 veces con el tampón para lavado.

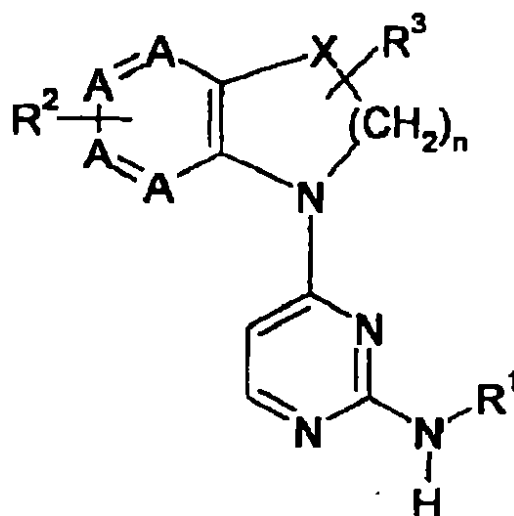
La solución de reserva del anticuerpo para detección se diluye luego a 1:2.000 en el tampón para bloqueo, y se añade una cantidad de 50 µl de éste a cada pocillo, después de lo cual las placas se agitan de nuevo (a la temperatura ambiente durante 25 min), pero no se necesita cubrimiento. El proceso de lavado de los pocillos con el tampón para lavado se repite tres veces.

Se añaden luego a cada pocillo 50 µl del sustrato TMB Microwell Peroxidase y se deja que se revele y desarrolle el color azul (aproximadamente 1-5 minutos) hasta que el valor de DO (densidad óptica) para el testigo positivo (a 450 nm) sea de aproximadamente 1,0. En este punto, se añaden 50 µl de una solución de detención a cada pocillo y se lee la placa en un lector de placas (Softmax Pro) a 450 nm.

Los valores de CI_{50} se determinan por regresión polinómica y se analizan usando un programa MACRO. Se prefiere un valor de la CI_{50} de menos que aproximadamente 3 µM.

REVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula



(fórmula I)

o una/uno de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en que cada aparición de A se selecciona independiente entre CH ó N;

X se selecciona entre el grupo que consta de -CH₂-, -O-, -NH-, alquil (C₁-C₆)-amino, alquil (C₁-C₆)-amino-carbonil-amino, alquil (C₁-C₆)-carbonil-amino, alquil (C₁-C₆)-sulfonil-amino, fenil-sulfonil-amino, -NH-C(O)-, N-alquil (C₁-C₆), S(O), en que y es 0, 1 ó 2;

n en -(CH₂)ₙ- es 1, 2 ó 3;

R¹ se selecciona entre los grupos que consisten en arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-heteroarilo (C₁-C₆), heteroaril (C₁-C₆)-heteroarilo (C₁-C₆), heteroaril (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-sulfinilo, heteroaril (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₀)-sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-sulfonylo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-sulfonylo, heteroaril (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₀)-sulfonylo, heteroaril (C₁-C₆)-sulfinilo, heteroaril (C₁-C₆)-heteroaril (C₁-C₆)-sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₆)-sulfinilo, heteroaril (C₁-C₆)-sulfonylo, heteroaril (C₁-C₆)-heteroaril (C₁-C₆)-sulfonylo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₆)-sulfonylo, (R⁴)sulfinilo, (R⁴)sulfonylo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)sulfinilo, heteroaril (C₁-C₆)-aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)sulfonylo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)sulfonylo, heteroaril

221203

(C₁-C₉)-aril (C₈-C₁₀)-(R⁴)sulfonilo, heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)sulfinilo, aril (C₈-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)sulfinilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)sulfinilo, heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)sulfonilo, aril (C₈-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)sulfonilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)sulfonilo, aril (C₈-C₁₀)-amino-carbonilo, aril (C₈-C₁₀)-aril (C₈-C₁₀)-amino-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-aril (C₈-C₁₀)-amino-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-amino-carbonilo, aril (C₈-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-amino-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-amino-carbonilo, aril (C₈-C₁₀)-carbonilo, aril (C₈-C₁₀)-aril (C₈-C₁₀)-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-aril (C₈-C₁₀)-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-carbonilo, aril (C₈-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-carbonilo, aril (C₈-C₁₀)-oxi-carbonilo, aril (C₈-C₁₀)-aril (C₈-C₁₀)-oxi-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-aril (C₈-C₁₀)-oxi-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-oxi-carbonilo, aril (C₈-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-oxi-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-oxi-carbonilo, (R⁴)carbonilo, (R⁴)oxi-carbonilo, (R⁴)amino-carbonilo, aril (C₈-C₁₀)-(R⁴)carbonilo, aril (C₈-C₁₀)-(R⁴)oxi-carbonilo, aril (C₈-C₁₀)-(R⁴)amino-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)oxi-carbonilo, y heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)amino-carbonilo,

en que R⁴ se selecciona entre los grupos que constan de

(a) alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), o alquinilo (C₂-C₈), en que los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxil-alquilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-oxi, alquil (C₁-C₈)-amino, (alquil (C₁-C₈))₂-amino, acil (C₁-C₈)-amino, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), acil (C₁-C₈)-amino, ciano-alquilo (C₁-C₈), trifluorometil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₃)-(difluorometilen)-alquilo (C₁-C₃), o nitro-alquilo (C₁-C₈);

(b) cicloalquilo (C₃-C₁₀), en que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxil-alquilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-oxi, alquil (C₁-C₈)-amino, (alquil (C₁-C₈))₂-amino, acil (C₁-C₈)-amino, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), acil (C₁-C₈)-amino, ciano-alquilo (C₁-C₈), trifluorometil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₃)-(difluorometilen)-alquilo (C₁-C₃), o nitro-alquilo (C₁-C₈); o

(c) heterocicloalquilo (C₃-C₁₀), en que el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxil-alquilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-oxi, alquil (C₁-C₈)-amino, (alquil (C₁-C₈))₂-amino, acil (C₁-C₈)-amino, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), acil (C₁-C₈)-amino, ciano-alquilo (C₁-C₈), trifluorometil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₃)-(difluorometilen)-alquilo (C₁-C₃), o nitro-alquilo (C₁-C₈); y

en que cualquiera de dichos grupos arilo (C₈-C₁₀) o heteroarilo (C₁-C₉) de R¹ puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados entre:

222

(a) deuterio, hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, carboxi, alcoxi (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-oxi, alquil (C₁-C₆)-amino, (alquil (C₁-C₆))₂-amino, acil (C₁-C₆)-amino, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), acil (C₁-C₆)-amino, ciano-alquilo (C₁-C₆), trifluorometil-alquilo (C₁-C₆), o nitro-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₃)-
 5 (difluorometileno)-alquilo (C₁-C₃), acil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-acil (C₁-C₆)-amino, amino-acilo (C₁-C₆), amino-acil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-acilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂-amino-acilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-oxi-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₂-C₆)-alquilo (C₁-C₆), piperazinil-alquilo (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
 10 heteroaril (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-tio-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-tio-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfinil-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-sulfinil-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(difluorometileno), alquil (C₁-C₃)-(difluorometileno)-alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₆)-acilo
 15 (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-acilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂-amino-acilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquil (C₃-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), hidroxilo-alquilo (C₂-C₆), acil (C₁-C₆)-oxi-alquilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₂-C₆), piperazinil-alquilo (C₁-C₆), acil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆),
 20 aril (C₆-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-tio-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-tio-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfinil-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-sulfinil-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-sulfonil-alquilo (C₁-C₆), amino-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino-alquilo (C₁-C₆), (alquil (C₁-C₆))₂-amino-alquilo (C₁-C₆);
 25

(b) R⁵OCO-alquilo (C₁-C₆) en que R⁵ está seleccionado entre el grupo que consta de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆); o

(c) R⁶-alquilo (C₆-C₈) en que R⁶ se selecciona entre el grupo que consta
 30 de piperazino, acil (C₁-C₆)-piperazino, aril (C₆-C₁₀)-piperazino, heteroaril (C₁-C₆)-piperazino, alquil (C₁-C₆)-piperazino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, heteroaril (C₁-C₆)-alquil (C₁-C₆)-piperazino, morfolino, acil (C₁-C₆)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-morfolino, heteroaril (C₁-C₆)-morfolino, alquil (C₁-C₆)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, heteroaril (C₁-C₆)-alquil (C₁-C₆)-morfolino, tio-morfolino, acil (C₁-C₆)-
 35 tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-tio-morfolino, heteroaril (C₁-C₆)-tio-morfolino, alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, heteroaril (C₁-C₆)-alquil (C₁-C₆)-tio-morfolino, piperidino, acil (C₁-C₆)-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-piperidino, heteroaril

273
225

(C₁-C₉)-piperidino, alquil (C₁-C₈)-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₈)-piperidino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₈)-piperidino, pirrolidino, acil (C₁-C₈)-pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-pirrolidino, heteroaril (C₁-C₉)-pirrolidino, alquil (C₁-C₈)-pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₈)-pirrolidino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₈)-pirrolidino, alcoxi (C₁-C₈)-acilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-arilo (C₆-C₁₀), y (alquil (C₁-C₈))₂-amino-acilo (C₁-C₈);

R² representa de uno a cuatro sustituyentes opcionales, estando seleccionado cada uno de ellos independientemente entre los miembros de los grupos (a) hasta (f)

(a) deuterio, halo, hidroxil, carboxil, amino, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino, (alquil (C₁-C₈))₂-amino, cianoalquilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalcoxi (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₈)-tio, alquil (C₁-C₈)-sulfinilo, alquil (C₁-C₈)-sulfonilo, amino-CO-NH, alcoxi (C₁-C₈)-CO-NH, alquil (C₁-C₈)-CO-NH, alquil (C₁-C₈)-CO-NH-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-CO-NH-alcoxi (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈)-carbonil-alcoxi (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈)-CO-NH-alcoxi (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-CO-NH, alquil (C₁-C₈)-amino-CO-NH-alquilo (C₁-C₈), (alquil (C₁-C₈))₂-amino-CO-NH-alquilo (C₁-C₈), (alquil (C₁-C₈))₂-amino-CO-NH, carboxil, carboxil-alquilo (C₁-C₈), carboxil-alcoxi (C₁-C₈), bencil-oxi-carbonil-alcoxi (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-CO, acil (C₁-C₈)-amino, alcoxi (C₁-C₈), acilo (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-oxi, acil (C₁-C₈)-alquil (C₁-C₈)-amino, alcoxi (C₁-C₈)-acilo, alquil (C₁-C₈)-amino-acilo, (alquil (C₁-C₈))₂-amino-acilo, amino-acilo (C₁-C₈), amino-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈)-carbonil-amino, alcoxi (C₁-C₈)-carbonil-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₈)-carbonil-amino, trihalometilo, trihalometil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-dihalometileno, alquil (C₁-C₃)-(dihalometilen)-alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₈), hidroxil-alquilo (C₁-C₈), acil (C₁-C₃)-oxi-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈)-alquilo (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-amino-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-tio-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈)-carbonilo, alquil (C₁-C₈)-sulfinil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-sulfonil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-sulfonilo, alquil (C₁-C₈)-sulfonil-amino, alquil (C₁-C₈)-sulfonil-amino-alquilo (C₁-C₈), amino-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-alquilo (C₁-C₈), (alquil (C₁-C₈))₂-amino-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-CO-alquilo (C₁-C₈);

(b) arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₉), aril (C₆-C₁₀)-arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-heteroarilo (C₁-C₉), heteroaril (C₁-C₉)-heteroarilo (C₁-C₉), heteroaril (C₁-C₉)-arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-sulfinilo, heteroaril (C₁-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-sulfonilo, heteroaril (C₁-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-sulfonilo, heteroaril (C₁-C₉)-sulfinilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-sulfinilo, heteroaril (C₁-C₉)-sulfonilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-sulfonilo,

224
206

(R⁴)sulfinilo, (R⁴)sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)sulfinilo, heteroaril (C₁-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)sulfonilo, heteroaril (C₁-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)sulfonilo, heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)sulfinilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)sulfinilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)sulfinilo, heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)sulfonilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)sulfonilo, aril (C₆-C₁₀)-amino-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-amino-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-amino-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-amino-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-amino-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-amino-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-oxi-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-oxi-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-aril (C₆-C₁₀)-oxi-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-oxi-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-heteroaril (C₁-C₉)-oxi-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-heteroaril (C₁-C₉)-oxi-carbonilo, (R⁴)carbonilo, (R⁴)oxi-carbonilo, (R⁴)amino-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)oxi-carbonilo, aril (C₆-C₁₀)-(R⁴)amino-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)oxi-carbonilo, heteroaril (C₁-C₉)-(R⁴)amino-carbonilo, en que R⁴ es como antes se ha definido, y en que cualquiera de dichos grupos arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₁-C₉) R² puede estar

20 opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados independientemente entre:

(i) hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, carboxi, alcoxi (C₁-C₉), acil (C₁-C₉)-oxi, alquil (C₁-C₈)-amino, (alquil (C₁-C₈))₂-amino, acil (C₁-C₈)-amino, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), acil (C₁-C₈)-amino, ciano-

25 alquilo (C₁-C₈), trifluorometil-alquilo (C₁-C₈), o nitro-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₃)-(difluorometilen)-alquilo (C₁-C₃), acil (C₁-C₈)-amino-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈)-acil (C₁-C₈)-amino, amino-acilo (C₁-C₈), amino-acil (C₁-C₈)-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-acilo (C₁-C₈), (alquil (C₁-C₈))₂-amino-acilo (C₁-C₈), cicloalquil (C₃-C₁₀)-alquilo (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-oxi-alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₂-C₈)-alquilo (C₁-C₈), piperazinil-alquilo

30 (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-amino-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₈)-alquilo (C₁-C₈), heteroaril (C₁-C₉)-alcoxi (C₁-C₈)-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-tio-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-tio-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-sulfinil-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-sulfinil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-sulfonil-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-sulfonil-alquilo (C₁-C₈), amino-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-

35 (difluorometileno), alquil (C₁-C₃)-(difluorometilen)-alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₈)-acilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-acilo (C₁-C₈), (alquil (C₁-C₈))₂-amino-acilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₉), aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₈), heteroaril (C₁-C₉)-alquilo

225

- (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquil (C₃-C₁₀)-alquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), acil (C₁-C₈)-oxi-alquilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈)-alquilo (C₂-C₈), piperazinil-alquilo (C₁-C₈), acil (C₁-C₈)-amino-alquilo (C₁-C₈),
- 5 aril (C₆-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₈)-alquilo (C₁-C₈), heteroaril (C₁-C₉)-alcoxi (C₁-C₈)-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-tio-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-tio-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-sulfinil-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-sulfinil-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-sulfonil-alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-sulfonil-alquilo (C₁-C₈), amino-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-alquilo (C₁-C₈), (alquil (C₁-C₈))₂-amino-alquilo (C₁-C₈);
- 10 (ii) R⁵OCO-alquilo (C₁-C₈) en que R⁵ está seleccionado entre el grupo que consta de hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₈), heteroaril (C₁-C₉)-alquilo (C₁-C₈);
- (iii) R⁵-alquilo (C₂-C₈) en que R⁵ se selecciona entre el grupo que consta de piperazino, acil (C₁-C₈)-piperazino, aril (C₆-C₁₀)-piperazino, heteroaril (C₁-C₉)-piperazino, alquil (C₁-C₈)-piperazino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₈)-piperazino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₈)-piperazino, morfolino, acil (C₁-C₈)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-morfolino, alquil (C₁-C₈)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₈)-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₈)-morfolino, tio-morfolino, acil (C₁-C₈)-tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-tio-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-tio-morfolino, alquil (C₁-C₈)-tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₈)-tio-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₈)-tio-morfolino, piperidino, acil (C₁-C₈)-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-piperidino, heteroaril (C₁-C₉)-piperidino, alquil (C₁-C₈)-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₈)-piperidino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₈)-piperidino, pirrolidino, acil (C₁-C₈)-pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-pirrolidino, heteroaril (C₁-C₉)-pirrolidino, alquil (C₁-C₈)-pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₈)-pirrolidino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₈)-pirrolidino, alcoxi (C₁-C₈)-acilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino-arilo (C₆-C₁₀), y (alquil (C₁-C₈))₂-amino-acilo (C₁-C₈);
- 20 (c) R⁷, ó R⁷Y, en que R⁷ se selecciona entre el grupo que consta de piperazino, aril (C₆-C₁₀)-piperazino, heteroaril (C₁-C₉)-piperazino, alquil (C₁-C₈)-piperazino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₈)-piperazino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₈)-piperazino, morfolino, aril (C₆-C₁₀)-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-morfolino, alquil (C₁-C₈)-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₈)-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₈)-morfolino, tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-tio-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-tio-morfolino, alquil (C₁-C₈)-tio-morfolino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₈)-tio-morfolino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₈)-tio-morfolino, piperidino, aril (C₆-C₁₀)-tio-piperidino, heteroaril (C₁-C₉)-tio-piperidino, alquil (C₁-C₈)-tio-piperidino, aril (C₆-C₁₀)-alquil (C₁-C₈)-tio-piperidino, heteroaril (C₁-C₉)-alquil (C₁-C₈)-tio-piperidino, pirrolidino, aril (C₆-C₁₀)-tio-
- 30
- 35

226
RJB

pirrolidino, heteroaril (C_1-C_9)-tio-pirrolidino, alquil (C_1-C_6)-tio-pirrolidino, aril (C_6-C_{10})-
alquil (C_1-C_6)-tio-pirrolidino, heteroaril (C_1-C_9)-alquil (C_1-C_6)-tio-pirrolidino, e Y, si está
presente, se selecciona entre el grupo que consta de alquilo (C_1-C_6), alquenilo
(C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), amino, oxígeno, tio, sulfinilo, sulfonilo, halo-alquilo (C_1-C_6),
5 e hidroxi-alquilo (C_2-C_6);

(d) ZR^8 , en que R^8 se selecciona entre el grupo que consta de piperazino,
aril (C_6-C_{10})-piperazino, heteroaril (C_1-C_9)-piperazino, alquil (C_1-C_6)-piperazino, aril
(C_6-C_{10})-alquil (C_1-C_6)-piperazino, heteroaril (C_1-C_9)-alquil (C_1-C_6)-piperazino,
morfolino, aril (C_6-C_{10})-morfolino, heteroaril (C_1-C_9)-morfolino, alquil (C_1-C_6)-morfolino,
10 aril (C_6-C_{10})-alquil (C_1-C_6)-morfolino, heteroaril (C_1-C_9)-alquil (C_1-C_6)-morfolino, tio-
morfolino, aril (C_6-C_{10})-tio-morfolino, heteroaril (C_1-C_9)-tio-morfolino, alquil (C_1-C_6)-tio-
morfolino, aril (C_6-C_{10})-alquil (C_1-C_6)-tio-morfolino, heteroaril (C_1-C_9)-alquil (C_1-C_6)-tio-
morfolino, piperidino, aril (C_6-C_{10})-tio-piperidino, heteroaril (C_1-C_9)-tio-piperidino, alquil
(C_1-C_6)-tio-piperidino, aril (C_6-C_{10})-alquil (C_1-C_6)-tio-piperidino, heteroaril (C_1-C_9)-alquil
15 (C_1-C_6)-tio-piperidino, pirrolidino, aril (C_6-C_{10})-tio-pirrolidino, heteroaril (C_1-C_9)-tio-
pirrolidino, alquil (C_1-C_6)-tio-pirrolidino, aril (C_6-C_{10})-alquil (C_1-C_6)-tio-pirrolidino,
heteroaril (C_1-C_9)-alquil (C_1-C_6)-tio-pirrolidino, y Z se selecciona entre el grupo que
consta de alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), amino, oxígeno, tio,
sulfinilo, sulfonilo, halo-alquilo (C_1-C_6) e hidroxi-alquilo (C_2-C_6);

(e) dos o más de los R^2 , cuando son vecinos, forman conjuntamente uno
o más anillos adicionales de 4, 5, 6 ó 7 átomos miembros seleccionados entre el
grupo que consta de fenilo, naftilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo,
oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo,
1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-
25 tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo,
1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-
[1]pirindinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, benzoioxazolilo,
benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo,
isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizínilo,
30 indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoioxazolini-
lo, y en que dicho(s) anillo(s) está(n) opcionalmente sustituido(s) con uno o más
grupos alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), amino, halo, hidroxi,
carboxi, tiol, nitró, ciano, sulfónico, halo-alquilo (C_1-C_6) e hidroxi-alquilo (C_2-C_6); y

(f) dos o más de los R^2 , cuando son vecinos, forman conjuntamente uno
35 o más anillos adicionales de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos miembros seleccionados entre el
grupo que consta de:

227

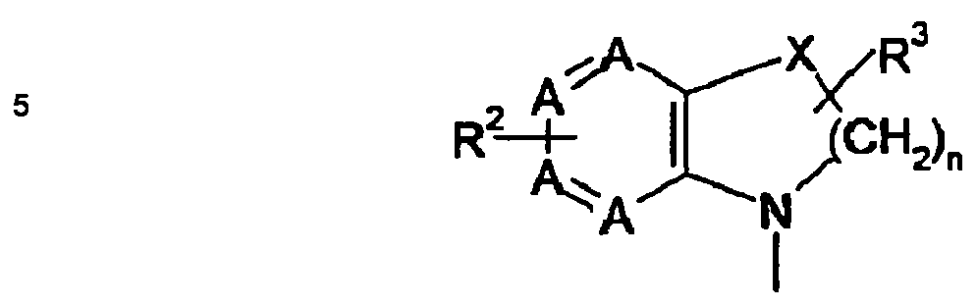
(i) cicloalquilo (C_3-C_{10}), que contiene de cero a dos niveles de insaturación, seleccionado entre el grupo que consta de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, 1,3-ciclobutadienilo, 1,3-ciclopentadienilo, 1,3-ciclohexadienilo, 1,4-ciclohexadienilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,4-cicloheptadienilo, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.1]heptano, la forma insaturada norborn-2-eno de éste, y similares, en que dicho anillo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxil-alquilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, acil (C_1-C_6)-amino, ciano, nitro, carboxi, tiol, sulfonilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_3)-(difluorometilen)-alquilo (C_1-C_3), halo-alquilo (C_1-C_6) o nitro-alquilo (C_1-C_6); y

(ii) heterocicloalquilo (C_3-C_{10}) seleccionado entre el grupo que consta de pirrolidinilo, tetrahydro-furanilo, dihydro-furanilo, tetrahydro-piranilo, piranilo, tio-piranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilendioxilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tio-morfolinilo, 1,2-tetrahydro-tiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydro-tiazin-3-ilo, tetrahydro-tiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahydro-diazin-2-ilo, 1,3-tetrahydro-diazin-1-ilo, tetrahydro-azepinilo, piperazinilo, cromenilo, cromanilo, en que dicho anillo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, amino, trifluorometilo, hidroxil-alquilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, acil (C_1-C_6)-amino, ciano, nitro, carboxi, tiol, sulfonilo, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_3)-(difluorometilen)-alquilo (C_1-C_3), halo-alquilo (C_1-C_6) o nitro-alquilo (C_1-C_6);

en que cualquiera de los grupos alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}) o heterocicloalquilo (C_3-C_{10}) que son, o comprenden una porción de, dichos uno a cuatro sustituyentes R^2 opcionales, están por sí mismos opcionalmente sustituidos con deuterio, hidroxilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxi (C_1-C_4), acil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-amino, (alquil (C_1-C_6))₂-amino, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), acil (C_1-C_6)-amino, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_{10}), ciano-alquilo (C_1-C_6), trifluorometil-alquilo (C_1-C_6), nitro-alquilo (C_1-C_6) y acil (C_1-C_6)-amino; y

R^3 representa uno o más sustituyentes opcionales en un átomo de carbono de anillo, inclusive junto a X cuando X es $-CH_2-$, seleccionado entre los grupos que constan de alquilo (C_1-C_6), trihalo-alquilo (C_1-C_6) que es preferiblemente trifluorometilo, deuterio, y flúor.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que su componente estructural que se representa por



10 es aportado por 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina; 3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona; 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina; 2,3-dihidro-1H-indol; ó 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende una
15 estructura seleccionada entre el grupo que consta de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 8-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 6-benciloxi-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 6,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina; 1,2,3,4-
20 tetrahidro-quinoxalina; 1-fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina; 6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina; 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina; 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol; 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina; y 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo heteroarilo (C₁-C₉) seleccionado entre el grupo que consta de piridilo, indazolilo, indolilo, 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona, tienilo, oxazolilo, 2H-pirazolilo, 1H-pirazolilo, isooxazolilo, tiazolilo(fijo, nombre), e isotiazolilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre hidroxilo, halo, amino, alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈), trihalometilo, alquinilo (C₂-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino, dialquil ((C₁-C₈)₂)-amino, carboxi, alcoxi (C₁-C₈)-
30 carbonilo, acil (C₁-C₈)-oxi y acil (C₁-C₈)-amino.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes, que se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre hidroxilo, halo, amino, alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈), trihalo-alquilo (C₁-C₈) que es preferiblemente trifluorometilo, alquinilo (C₂-C₈), alquil (C₁-C₈)-amino, dialquil ((C₁-C₈)₂)-amino, carboxi, alcoxi (C₁-C₈)-
35 carbonilo, acil (C₁-C₈)-oxi y acil (C₁-C₈)-amino.

229
25

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona entre el grupo que consta de 3,4,5-trimetoxi-fenilo; 2,3-dimetil-1H-indol-5-ilo; 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo; y 6-morfolin-4-il-piridin-3-ilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que uno o más
5 de los sustituyentes R² se selecciona(n) entre los grupos que constan de

(a) alquilo (C₁-C₆), alquinilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), trihalo-alquilo (C₁-C₆) que es preferiblemente trifluorometilo, alquil (C₁-C₆)-amino, dialquil ((C₁-C₆)₂)-amino, amino, ciano, y halo; y

(b) bencil-oxi, fenil-sulfonilo, fenil-amino-carbonilo, heteroaril (C₁-C₆)-
10 sulfonilo, y heteroaril (C₁-C₆)-amino-carbonilo, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consta de alquilo (C₁-C₆), alquinilo (C₂-C₆), trihalo-alquilo (C₁-C₆) que es preferiblemente trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino, alquil ((C₁-C₆)₂)-amino, y halo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que uno o más
15 de los sustituyentes R³ se selecciona(n) entre los grupos que constan de alquilo (C₁-C₆), trihalo-alquilo (C₁-C₆), deuterio y flúor.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en que R³ es trifluorometilo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona
20 entre el grupo que consta de:

(a) 1-[(2-anilino)-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;

(b) 1-[2-[(4-bromo-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;

(c) 1-[2-[(4-metoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;

(d) 1-[2-[(1H-indazol-5-il)]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;

25 (e) 1-[2-[(4-fenoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;

(f) 1-[2-[(3,4-dimetoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;

(g) 1-[2-[(3,4,5-trimetoxi-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;

30 (h) 1-[2-[(4,N-fenil-amino-fenil)amino]-4-pirimidinil]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;

(i) [4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina;

35 (j) 5-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il-amino]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

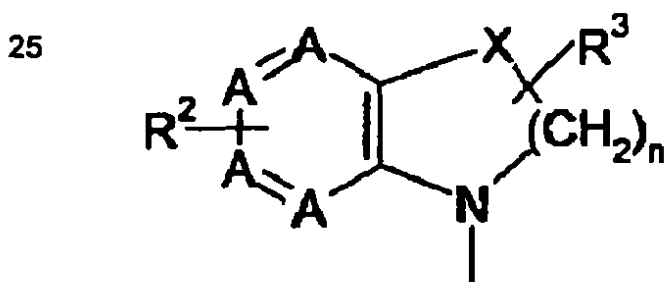
(k) (2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina;

230

- (l) [4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amina;
- (m) (6-metoxi-piridin-3-il)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- 5 (n) (4-fluoro-3-metil-fenil)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- (o) (5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- (p) 4-bencil-N 3 -[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-1H-pirazol-3,5-diamina;
- 10 (q) [4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina;
- y
- (r) [4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina.
- 15 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consta de:
- (a) [4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-amina;
- (b) (1-ciclopentil-1H-indol-6-il)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- 20 (c) [4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-oxazol-4-il-amina;
- (d) (3,4-dicloro-fenil)-[4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- y
- (e) [4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-isotiazol-3-il-amina.
- 25 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consta de:
- (a) 2-({5-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-pirimidin-2-il-amino]-piridin-2-il}-metil-amino)-etanol;
- (b) N-{5-[4-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-pirimidin-2-il-amino]-piridin-2-il}-acetamida;
- 30 (c) 3-cloro-N-[4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-pirimidin-2-il]-benzamida;
- (d) [4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]tiazin-4-il)-pirimidin-2-il]-oxazol-4-il-amina;
- (e) N-[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-pirimidin-2-il]-3-metoxi-benceno-sulfonamida;
- 35 (f) [4-(5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-pirimidin-2-il]-(2-trifluorometil-fenil)-amina;
- (g) 6-metoxi-1-[2-(piridazin-3-il-amino)-pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona;

231

- (h) 2-{5-[4-(3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-pirimidin-2-il-amino]-indol-1-il}-etanol;
- (i) (2H-pirazol-3-il)-[4-(7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- (j) 1-[4-(3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-il)-pirimidin-2-il]-3-etil-urea;
- 5 (k) 1-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-pirimidin-2-il]-3-(2-etoxi-etil)-urea;
- (l) éster terc.-butílico de ácido [4-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-pirimidin-2-il]-carbámico;
- (m) 3-ciano-N-[4-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-il)-pirimidin-2-il]-benzamida;
- 10 (n) isoxazol-4-il-[4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- (o) (3,4-dicloro-fenil)-[4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazepin-5-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- (p) (6-aziridin-1-il-piridin-3-il)-[4-(5-metanosulfonil-2,3-dihidro-indol-1-il)-pirimidin-2-il]-amina
- 15 (q) N²-ciclopropil-N⁵-[4-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-piridina-2,5-diamina; y
- (r) [4-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-pirimidin-2-il]-amida de ácido benzo-[1,3]dioxol-5-dicarboxílico.
- 20 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es metileno.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la estructura

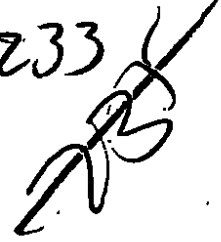


- comprende un grupo seleccionado entre el grupo que consta de 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina; 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina; 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina; 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina; 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-d]-pirimidina; 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-d][1,2,3]triazina; 6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]-[1,2,3]triazina; 1,4,5,7-tetraaza-indano; 1,4,6,7-tetraaza-indano; 6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-c]piridazina; 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina; 6,7-dihidro-5H-
- 35

232
234

pirrolo[3,2-c]piridazina; 6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina; 6,7-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pteridina; 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-b]pirazina; 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]pirazina; 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]pirazina; 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-b]pirazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pirazino[2,3-c]piridazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pteridina; 1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[2,3-d]piridazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pirazino[2,3-c]piridazina; 1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[2,3-b]pirazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pirazino[2,3-e][1,2,4]triazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pirazino[2,3-e][1,2,4]triazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pirazino[2,3-d][1,2,3]triazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pirazino[2,3-d][1,2,3]triazina; 2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftaleno; 2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,6-diaza-naftaleno; 3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,6-diaza-naftaleno; 3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,5-diaza-naftaleno; 7,8-dihidro-6H-5-oxa-1,2,8-triaza-naftaleno; 3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,6,7-triaza-naftaleno; 6,7-dihidro-5H-8-oxa-1,2,5-triaza-naftaleno; 3,4-dihidro-2H-1-oxa-4,5,8-triaza-naftaleno; 7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina; 6,7-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazina; 6,7-dihidro-5H-8-oxa-1,2,3,5-tetraaza-naftaleno; 6,7-dihidro-5H-8-oxa-1,2,4,5-tetraaza-naftaleno; 7,8-dihidro-6H-5-oxa-1,2,3,8-tetraaza-naftaleno; 6,7-dihidro-5H-8-oxa-1,2,4,5-tetraaza-naftaleno; 2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]triazina; 2,3-dihidro-1H-4-tia-1,6-diaza-naftaleno; 3,4-dihidro-2H-1-tia-4,6-diaza-naftaleno; 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]triazina; 7,8-dihidro-6H-5-tia-1,2,8-triaza-naftaleno; 3,4-dihidro-2H-1-tia-4,6,7-triaza-naftaleno; 6,7-dihidro-5H-8-tia-1,2,5-triaza-naftaleno; 6,7-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]triazina; 7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]triazina; 3,4-dihidro-2H-1-tia-4,5,8-triaza-naftaleno; 6,7-dihidro-5H-8-tia-1,2,4,5-tetraaza-naftaleno; 7,8-dihidro-6H-5-tia-1,2,4,8-tetraaza-naftaleno; 7,8-dihidro-6H-5-tia-1,2,3,8-tetraaza-naftaleno; 6,7-dihidro-5H-8-tia-1,2,3,5-tetraaza-naftaleno; 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,2-d]pirimidina; 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]piridazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-b]pirazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,2-e][1,2,4]triazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,2,4]triazina; 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,2-d][1,2,3]triazina; y 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d][1,2,3]triazina.

15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, y un vehículo farmacéutico.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, para el tratamiento o la prevención de una condición en un mamífero, en la que se consigue un beneficio terapéutico por modulación de un proceso celular mediado por células T.
17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, para el tratamiento o la prevención del rechazo de un trasplante en un mamífero.
18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad auto-inmunitaria en un

233


mamífero.

19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria en un mamífero.

20. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15,
5 para el tratamiento o la prevención de una alergia en un mamífero.

21. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, para el tratamiento de una leucemia de células T o un linfoma de células T en un mamífero.

22. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15,
10 para el tratamiento de una enfermedad en un mamífero, en que este tratamiento se puede efectuar inhibiendo la activación de células T, o los resultados de dicha activación.

23. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende además un agente adicional que modula el sistema inmunitario de
15 un mamífero o que es un agente anti-inflamatorio.

24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, útil en el tratamiento o la prevención de un trastorno o condición en un mamífero, que se selecciona entre el grupo que consta de asma, fiebre del heno, urticaria, eczema infantil, dermatitis atópica, y otras enfermedades alérgicas que implican a reacciones
20 de hipersensibilidad (de tipo intermedio) mediadas por anticuerpos, rechazo de trasplantes, psoriasis, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes del tipo I, trastornos del tiroides auto-inmunitarios, malignidades de células T inclusive leucemia de células T y linfoma de células T, y la enfermedad de Alzheimer.

25. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, útil para inhibir a la tirosina-quinasa Lck en un mamífero.

26. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que dicho compuesto es proporcionado como una/uno de sus sales farmacéuticamente aceptable, solvatos o hidratos.

27. Un método para inhibir a la quinasa de tirosina de proteínas Lck en un
30 mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición de la reivindicación 15.

28. El método de la reivindicación 27, en el que se administran también, por separado o en combinación, uno o más agentes adicionales que modulan una
35 respuesta inmunitaria de un mamífero o que son agentes anti-inflamatorios.

29. Un método para tratar o prevenir un trastorno o condición que se selecciona entre asma, fiebre del heno, urticaria, eczema infantil, dermatitis atópica,

234
2005

y otras enfermedades alérgicas que implican a reacciones de hipersensibilidad (de tipo intermedio) mediadas por anticuerpos, rechazo de un trasplante, psoriasis, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes del tipo I, trastornos del tiroides auto-inmunitarios, malignidades de células T inclusive leucemia de células T y linfoma de células T, y la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a dicho mamífero una cierta cantidad de una composición de acuerdo con la reivindicación 15, eficaz al tratar dicha condición.

30. Un método para tratar o prevenir el rechazo de un trasplante en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15.

31. Un método para tratar o prevenir una enfermedad auto-inmunitaria en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15.

32. Un método para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15.

33. Un método para tratar o prevenir una enfermedad alérgica en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15.

2355
2355

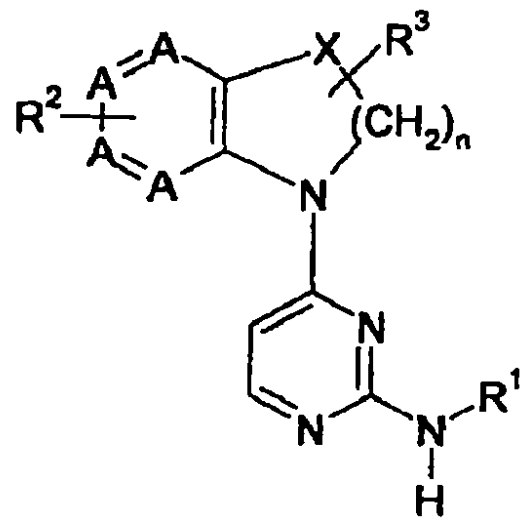
RESUMEN

Nuevos compuestos de acuerdo con la fórmula

5

10

15



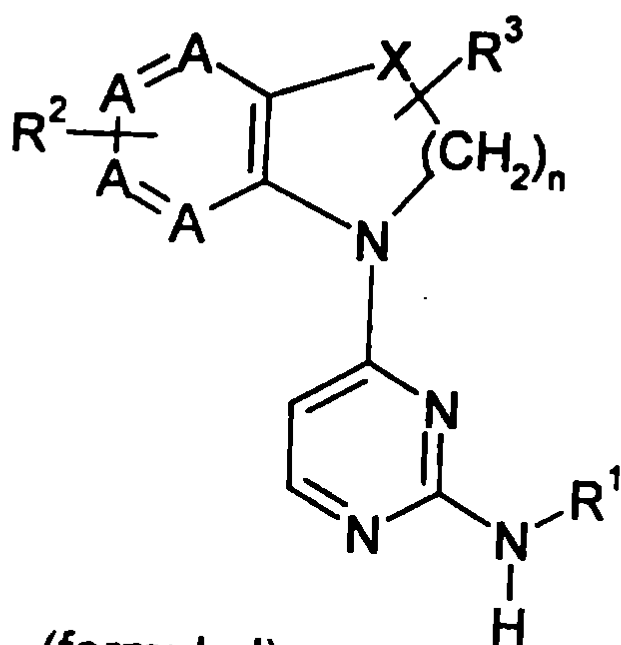
(fórmula I)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en que cada aparición de A se selecciona independiente entre CH ó N;

X se selecciona entre el grupo que consta de -CH₂-, -O-, -NH-, alquil (C₁-C₆)-amino, alquil (C₁-C₆)-amino-carbonil-amino, alquil (C₁-C₆)-carbonil-amino, alquil (C₁-C₆)-sulfonil-amino, fenil-sulfonil-amino, carbonilo, -NH-C(O)-, N-alquil (C₁-C₆)-C(O), S(O)ᵧ en que y es 0, 1 ó 2; y n en -(CH₂)ₙ- es 1, 2 ó 3; y

R¹, R² y R³ son como se describen en esta memoria descriptiva; composiciones farmacéuticas que incluyen estos compuestos, y métodos para el tratamiento de una enfermedad auto-inmunitaria, una inflamación, una alergia, un rechazo de trasplante, y otras circunstancias en las que la administración de un agente supresor de inmunidad presenta un beneficio terapéutico.

236



(formula I)

Folios 240 y 241
tarjetas
En

Se retira el folio 242
correspondiente al extracto
para publicación. 202046
16-X-2002
También el folio 238, Arte
Final 12 x 12.



237

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00091745 00000000

Folios: 242

Fecha (AMD): 2000-11-30 16:40:40

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [1]

- ☒ Nombre e identificación del Solicitante []
- ☒ Nombre e identificación del Inventor []
- ☒ Título o nombre de la Invención []
- ☒ Descripción 23 []
- ☒ Reivindicaciones 66 []
- ☒ Resumen 237 []
- ☒ Comprobante de Pago 3 []
- Poder, cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- ☒ Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA ☒

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA ☐

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado sustituto

REFERENCIA:

Radicación No.	00-91745
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Oficio No.	0681
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Debe indicarse el domicilio del inventor (Art. 27-e, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

15 MAR. 2001

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia