



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 650**

51 Int. Cl.:
C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08835773 .6**

96 Fecha de presentación : **30.09.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2205589**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2010**

54 Título: **Inhibidores de proteína quinasa c-MET.**

30 Prioridad: **03.10.2007 US 977305 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.06.2011

73 Titular/es: **Vertex Pharmaceuticals Incorporated**
130 Waverly Street
Cambridge, Massachusetts 02139, US

72 Inventor/es: **Lauffer, David;**
Li, Pan;
Waal, Nathan;
McGinty, Kira;
Tang, Qing;
Ronkin, Steven;
Farmer, Luc;
Shannon, Dean y
Jacobs, Dylan

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 361 650 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de proteína quinasa c-MET.

5 **Campo técnico de la invención**

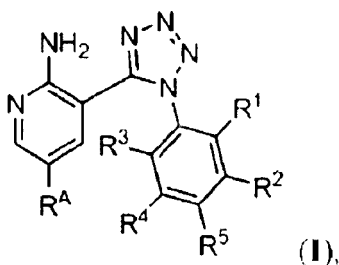
La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de c-MET. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención, y métodos para usar las composiciones en el tratamiento de varios trastornos.

10 **Antecedentes de la invención**

El factor de crecimiento de hepatocito (HGF, del inglés "hepatocyte growth factor"), también conocido como factor disperso, es un factor de crecimiento multifuncional que potencia la transformación y el desarrollo tumoral mediante la inducción de mitogénesis y motilidad. Además, el HGF promueve la metástasis mediante la estimulación de la motilidad celular y la invasión a través de varios mecanismos de señalización. Para producir efectos celulares, el HGF debe unirse a su receptor, c-MET, un receptor de tirosina quinasa. El c-MET, una proteína heterodimérica ampliamente expresada que consta de una subunidad α de 50 kilodalton (kDa) y de una subunidad alfa de 145 kDa (Maggiara y col., J. Cell Physiol., 173: 183-186, 1997), está sobreexpresado en un porcentaje significativo en los cánceres humanos, y es amplificado durante la transición entre tumores primarios y metástasis. Los diversos cánceres en los que está implicada la sobreexpresión de c-MET incluyen, aunque sin limitación, el adenocarcinoma gástrico, el cáncer renal, el carcinoma pulmonar de célula pequeña, el cáncer colorrectal, el cáncer de próstata, el cáncer de cerebro, el cáncer de hígado, el cáncer pancreático y el cáncer de mama. El c-MET también está implicado en la aterosclerosis y en la fibrosis pulmonar. Por consiguiente, existe una gran necesidad por desarrollar compuestos que sean útiles como inhibidores del receptor de proteína quinasa c-MET. Las patentes WO2005/040454 y WO2005/040345 describen derivados de imidazol con una actividad similar.

Resumen de la invención

Se ha descubierto que los compuestos de esta invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son efectivos como inhibidores de c-MET. En particular, los compuestos de la invención son superiores a aquellos compuestos descritos previamente como destacables por su capacidad para inhibir la actividad de c-Met en ensayos biológicos, tales como, por ejemplo, la inhibición de la actividad de c-Met en células en las que se sabe que hay una sobreexpresión de este receptor. Por consiguiente, la invención presenta compuestos que tienen la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^A son tal como se definen más adelante.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula I y un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable. Adicionalmente, la invención proporciona métodos para tratar o aminorar la gravedad de un enfermedad, afección o trastorno proliferativo en un paciente, que incluye la etapa de administrar al paciente una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica del mismo.

Descripción detallada de la invención*Definiciones y terminología general*

Tal como se usan en la presente memoria, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, y el Handbook of Chemistry and Physics, 75ª edición, 1994. Adicionalmente, en los libros "Organic Chemistry", Thomas Sorrel, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª edición, Smith, M.B. y March, J., editores, John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, se describen los principios generales de la química orgánica y sus contenidos completos se incorporan a la presente solicitud a modo de referencia.

Tal como se describen en la presente memoria, los compuestos de la invención pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, tales como los ilustrados de forma general anteriormente, o como los representados por clases, subclases y especies particulares de la invención. Cabe destacar que la expresión “sustituido opcionalmente” se usa de forma intercambiable con la expresión “sustituido o no sustituido”. En general, el término “sustituido”, cuando va precedido del término “opcionalmente” o no, se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo sustituido opcionalmente pueden tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando en una estructura dada existe más de una posición que puede ser sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición.

Tal como se describe en la presente memoria, cuando la expresión “sustituido opcionalmente” sigue a una lista, dicha expresión se refiere a todos los grupos sustituibles posteriores de dicha lista. Por ejemplo, si X es halógeno; alquilo C₁₋₃ o fenilo sustituido opcionalmente; X puede ser un alquilo sustituido opcionalmente o un fenilo sustituido opcionalmente. Del mismo modo, si la expresión “sustituido opcionalmente” acompaña a una lista, dicha expresión también se refiere a todos los grupos sustituibles de la lista, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo: si X es halógeno, alquilo C₁₋₃ o fenilo, en donde X está sustituido opcionalmente con J^X, entonces tanto el alquilo C₁₋₃ como el fenilo pueden estar sustituidos opcionalmente con J^X. Como será evidente para el especialista en la técnica, grupos tales como H, halógeno, NO₂, CN, NH₂, OH ó OCF₃ no se incluyen debido a que no son grupos sustituibles. Si un radical o una estructura sustituyente no se identifica o se define como “sustituido opcionalmente”, el radical o estructura sustituyente no está sustituido.

Las combinaciones de sustituyentes contempladas por la presente invención preferiblemente son aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término “estable”, tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a compuestos que no se ven alterados sustancialmente cuando se someten a las condiciones que permiten su producción, detección y, preferiblemente, su recuperación, purificación y uso en uno o más de los propósitos descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, un compuesto estable o químicamente viable es aquel que no se ve alterado sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad o de otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

El término “alifático” ó “grupo alifático”, tal como se emplea en la presente memoria, significa una cadena de hidrocarburo lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o sin sustituir, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono. En otras realizaciones adicionales, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono, y otras realizaciones los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, aunque sin limitación, grupos alquilo, alqueno o alquino lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir. Otros ejemplos adicionales de grupos alifáticos incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, vinilo y *sec*-butilo. Los términos “alquilo” y el prefijo “alqu-”, tal como se usan en la presente memoria, incluyen cadenas saturadas tanto lineales como ramificadas. El término “alqueno”, tal como se usa en la presente memoria, representa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada saturado divalente y puede ser metileno, etileno, isopropileno y otros similares. El término “alquideno”, tal como se usa en la presente memoria, representa un grupo de unión divalente de cadena lineal. El término “alqueno”, tal como se usa en la presente memoria, representa un grupo hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. El término “alquino”, tal como se usa en la presente memoria, representa un grupo hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces triples carbono-carbono.

El término “cicloalifático” (o “carbociclo”) se refiere a un hidrocarburo C₃-C₈ monocíclico o a un hidrocarburo C₈-C₁₂ bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero sin ser aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula, y en el que cualquier anillo individual de dicho sistema de anillos bicíclico tiene 3-7 miembros. Los grupos cicloalifáticos adecuados incluyen, aunque sin limitación, cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquino. Otros ejemplos de grupos alifáticos incluyen ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y cicloheptenilo.

Los términos “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifático” o “heterocíclico”, tal como se usan en la presente memoria, se refieren a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que al menos un anillo del sistema contiene uno o más heteroátomos, que son iguales o diferentes, y que está completamente saturado o contiene una o más unidades de insaturación, sin ser aromático, y que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. En algunas realizaciones, el grupo “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifático” o “heterocíclico” tiene de tres a catorce miembros de anillo, en los que uno o más miembros de anillo es un heteroátomo seleccionado de manera independiente entre oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo del sistema contiene entre 3 y 8 miembros en el anillo.

Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, aunque sin limitación, los siguientes monociclos: tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotiofen-2-ilo, tetrahidrotiofen-3-ilo, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, tetrahidropiperacina-1-ilo, tetrahidropiperacina-2-ilo, tetrahidropiperacina-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, pirazolin-1-ilo, pirazolin-3-ilo, pirazolin-4-ilo, pirazolin-5-ilo, tiazolidin-2-ilo, tiazolidin-3-ilo, tiazolidin-4-ilo, tiazolo-

ES 2 361 650 T3

lidin-5-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, imidazolidin-5-ilo; y los siguientes bicíclo: 3-1*H*-bencimidazol-2-ona, 3-(1-alquil)-bencimidazol-2-ona, indolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, benzotiolano, benzoditiano y 1,3-dihidro-imidazol-2-ona.

5 El término “heteroátomo” significa uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre o fósforo; la forma cuaternaria de cualquier nitrógeno básico; o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (tal como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) ó NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido).

10 El término “insaturado”, tal como se usa en la presente memoria, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

15 Los términos “alcoxi” o “tioalquilo”, tal como se usan en la presente memoria, se refieren a un grupo alquilo, tal como los definidos previamente, unido a la cadena carbonada principal a través de un átomo de oxígeno (“alcoxi”) o azufre (“tioalquilo”).

Los términos “haloalquilo”, “haloalqueno” y “haloalcoxi” significan alquilo, alqueno o alcoxi, según sea el caso, sustituidos con uno o más átomos de halógeno. El término “halógeno” significa F, Cl, Br ó I.

20 El término “arilo” usado solo o como parte de un resto de mayor tamaño, como en “aralquilo”, “aralcoxi” o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas de anillo carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de seis a catorce miembros en el anillo, en donde al menos un anillo del sistema es aromático, en donde cada anillo del sistema contiene entre 3 y 7 miembros en el anillo y que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. El término “arilo” puede usarse de forma intercambiable con el término “anillo de arilo”. Los ejemplos de anillos de
25 arilo incluirían fenilo, naftilo y antraceno.

El término “heteroarilo”, usado solo o como parte de un resto de mayor tamaño, tal como en “heteroaralquilo” o “heteroarilalcoxi”, se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en donde al menos un anillo del sistema es aromático, al menos un anillo del sistema contiene uno o más heteroátomos, en donde cada anillo del sistema contiene entre 3 y 7 miembros en el anillo, y que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula. El término “heteroarilo” puede usarse de forma intercambiable con la expresión “anillo heteroarilo” o el término “heteroaromático”. Otros ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen los siguientes monociclos: furanilo (por ejemplo, furan-2-ilo o furan-3-ilo); imidazolilo (por ejemplo, N-imidazolilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo); isoxazolilo (por ejemplo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo); oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo u oxazol-5-ilo); pirrolilo (por ejemplo, N-pirrolilo, pirrol-2-ilo o pirrol-3-ilo); piridinilo (por ejemplo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o pirid-4-ilo); pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o pirimidin-5-ilo); piridazinilo (por ejemplo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, piridazin-5-ilo o piridazin-6-ilo); tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo o tiazol-5-ilo); tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo o tetrazol-5-ilo); triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo o 5-triazolilo), tienilo (por ejemplo, tiofen-2-ilo o tiofen-3-ilo); pirazolilo (por ejemplo, pirazol-2-ilo, pirazol-3-ilo o pirazol-4-ilo); isotiazolilo; 1,2,3-oxadiazolilo; 1,2,5-oxadiazolilo; 1,2,4-oxadiazolilo; 1,2,3-triazolilo; 1,2,3-tiadiazolilo; 1,3,4-tiadiazolilo; 1,2,5-tiadiazolilo; pirazinilo; 1,3,5-triazinilo; y los siguientes bicíclo: bencimidazolilo; benzofurilo; benzotienilo; indolilo (por ejemplo, 2-indolilo); purinilo; quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo ó 4-quinolinilo); e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo ó 4-isoquinolinilo).

45 En algunas realizaciones, un grupo arilo (que incluye aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (que incluye heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados sobre el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se seleccionan entre los enumerados en la definición de R¹, R², R³, R⁴, J^M, J^Q ó J^R más adelante. Otros sustituyentes adecuados incluyen: halógeno; -R^o; -OR^o; -SR^o; 1,2-metilendioxi; 1,2-etilendioxi; fenil (Ph) sustituido opcionalmente con R^o; -O(Ph) sustituido opcionalmente con R^o; -(CH₂)₁₋₂(Ph) sustituido opcionalmente con R^o; -CH=CH(Ph) sustituido opcionalmente con R^o; -NO₂; -CN; -N(R^o)₂; -NR^oC(O)R^o; -NR^oC(S)R^o; -NR^oC(O)N(R^o)₂; -NR^oC(S)N(R^o)₂; -NR^oCO₂R^o; -NR^oNR^oC(O)R^o; -NR^oNR^oC(O)N(R^o)₂; -NR^oNR^oCO₂R^o; -C(O)C(O)R^o; -C(O)CH₂C(O)R^o; -CO₂R^o; -C(O)R^o; -C(S)R^o; -C(O)N(R^o)₂; -C(S)N(R^o)₂; -OC(O)N(R^o)₂; -OC(O)R^o; -C(O)N(OR^o) R^o; -C(NOR^o) R^o; -C(O)N(R^o)₂; -C(S)N(R^o)₂; -OC(O)N(R^o)₂; -OC(O)R^o; -C(O)N(OR^o)R^o; -C(NOR^o) R^o; -S(O)₂R^o; -S(O)₂OR^o; -S(O)₂N(R^o)₂; -S(O)R^o; -NR^oS(O)₂N(R^o)₂; -NR^oS(O)₂R^o; -N(OR^o)R^o; -C(=NH)-N(R^o)₂; -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R^o; -L-R^o; -L-N(R^o)₂; -L-SR^o; -L-(cicloalifático-C₃₋₁₀); -L-(arilo-C₆₋₁₀); -L-(heteroarilo de 5-10 miembros); -L-(heterocíclico de 5-10 miembros), oxo, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -L-NO₂, -L-CN, -L-OH, -L-CF₃; o dos sustituyentes, junto con los átomos que implicados a los que están unidos, forman un anillo de 5-7 miembros saturado, insaturado o parcialmente saturado, en donde L es un grupo alqueno C₁₋₆ en el que hasta tres unidades metileno son reemplazadas por -NH-, -NR^o-, -O-, -S-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NR^o-, -C(=N-CN), -NHC(O)-, -NR^oCO-, -NHC(O)O-, -NR^oC(O)O-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂NR^o-, -NHS(O)₂-, -NR^oS(O)₂-, -NHC(O)NH-, -NR^oC(O)NH-, -NHC(O)NR^o-, -NR^oC(O)NR^o-, -OC(O)NH-, -OC(O)NR^o-, -NHS(O)₂NH-, -NR^oS(O)₂NH-, -NHS(O)₂NR^o-, -NR^oS(O)₂NR^o-, -S(O)- ó -S(O)₂-, y en donde cada aparición independiente de R^o se selecciona entre hidrógeno, C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido, anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-8 miembros sin sustituir, fenilo, -O(Ph), ó -CH₂(Ph), ó, dos apariciones independientes de R^o, en el mismo sustituyente o en sustituyentes diferentes, considerados en conjunto con el(los) átomo(s) a el(los) que el grupo R^o está ligado, forman un anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros, en donde dicho anillo heteroarilo o heterocíclico tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de forma independiente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los

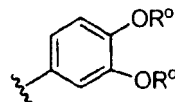
ES 2 361 650 T3

sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático de R^o se seleccionan entre NH₂, NH (C₁₋₄ alifático), N (C₁₋₄ alifático)₂, halógeno, C₁₋₄ alifático, OH, O (C₁₋₄ alifático), NO₂, CN, CO₂H, CO₂ (C₁₋₄ alifático), O (halo-C₁₋₄ alifático) o halo-C₁₋₄ alifático, en donde todos los grupos C₁₋₄ alifáticos anteriores de R^o no están sustituidos.

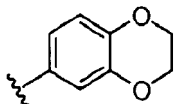
5 En algunas realizaciones, un grupo alifático, cicloalifático, heteroalifático, o un anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o más sustituyentes. En algunos casos, dos sustituyentes en el mismo átomo o en diferentes átomos, junto con los átomos implicados a los que están unidos, forman un anillo de 5-7 miembros saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, O ó S. Los sustituyentes adecuados sobre el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan entre los enumerados antes para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo, y adicionalmente incluyen los siguientes: =O, =S, =NNHR*, =NN(R*)₂, =NNHC(O)R*, =NNHCO₂(alquilo), =NNHS(O)₂(alquilo) ó =NR*, en donde cada R* se selecciona de forma independiente entre hidrógeno o un C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido, o dos R* del mismo nitrógeno se consideran junto con el nitrógeno para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los sustituyentes opcionales del grupo alifático de R* se seleccionan entre NH₂, NH(C₁₋₄ alifático), N(C₁₋₄ alifático)₂, halógeno, C₁₋₄ alifático, OH, O(C₁₋₄ alifático), -NO₂, -CN, -CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alifático), O(halo C₁₋₄ alifático) ó halo (C₁₋₄ alifático), en donde cada uno de los anteriores grupos C₁₋₄ alifáticos de R* están sin sustituir.

20 En algunas realizaciones, los sustituyentes opcionales del nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático incluyen -R⁺, -N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -C(O)OR⁺, -C(O)C(O)R⁺, -C(O)CH₂C(O)R⁺, -S(O)₂R⁺, -S(O)₂N(R⁺)₂, -C(=NH)-N(R⁺)₂ ó -NR+S(O)₂R⁺; en donde R⁺ es hidrógeno, un C₁₋₆ alifático sustituido opcionalmente, fenilo sustituido opcionalmente, -O(Ph) sustituido opcionalmente, -CH₂(Ph) sustituido opcionalmente, -(CH₂)₁₋₂(Ph) sustituido opcionalmente; -CH=CH(Ph) sustituido opcionalmente; o un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno o azufre, o dos apariciones independientes de R⁺, sobre el mismo sustituyente o sobre diferentes sustituyentes, consideradas en conjunto con el (los) átomo(s) a el(los) que está unido cada grupo R⁺, forman un fenilo, un anillo de heterociclilo de 5-8 miembros, de heteroarilo de 5-8 miembros o de cicloalquilo de 3-8 miembros, en donde dicho anillo de heteroarilo o heterociclilo tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes opcionales del grupo alifático o del anillo de fenilo de R⁺ se seleccionan entre NH₂, NH(C₁₋₄ alifático), N(C₁₋₄ alifático)₂, halógeno, C₁₋₄ alifático, OH, O(C₁₋₄ alifático), -NO₂, -CN, -C(O)OH, C(O)O(C₁₋₄ alifático), O(halo C₁₋₄ alifático) ó halo(C₁₋₄ alifático), en donde cada uno de los anteriores grupos C₁₋₄ alifáticos de R⁺ están sin sustituir.

Tal como se ha detallado anteriormente, en algunas realizaciones, dos apariciones independientes de R^o (o de R⁺, o de cualquier otra variable definida de forma similar en la presente memoria), pueden considerarse en conjunto con el(los) átomo(s) a el(los) que cada variable está unida para formar un anillo fenilo, heterociclilo de 5-8 miembros, heteroarilo de 5-8 miembros o cicloalquilo de 3-8 miembros. Los ejemplos de anillos que se forman cuando dos apariciones independientes de R^o (o de R⁺, o de cualquier otra variable definida de forma similar en la presente memoria) son consideradas en conjunto con el(los) átomo(s) a el(los) que cada variable está unida, incluyen, aunque sin limitación, los siguientes: a) dos apariciones independientes de R^o (o de R⁺, o de cualquier otra variable definida de forma similar en la presente memoria) que están unidas al mismo átomo y que son consideradas en conjunto con dicho átomo para formar un anillo, por ejemplo, N(R^o)₂, en donde ambas apariciones de R^o son consideradas en conjunto con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo o morfolin-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R^o (o de R⁺, o de cualquier otra variable definida de forma similar en la presente memoria) que están unidas a átomos diferentes y que se consideran en conjunto con esos dos átomos para formar un anillo, por ejemplo



50 en donde un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de OR^o, dichas dos apariciones de R^o se consideran en conjunto con los átomos de oxígeno a los que están unidas para formar un anillo fusionado de 6



55 miembros que contiene oxígeno: . Cabe destacar que se puede formar una variedad de otros anillo cuando dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o de cualquier otra variable definida de forma similar en la presente memoria) son consideradas en conjunto con el(los) átomo(s) a el(los) que están unidas y que los ejemplos detallados anteriormente no pretenden ser limitantes.

60 En algunas realizaciones, opcionalmente se reemplaza una unidad de metileno de la cadena alquílica o alifática por otro átomo o grupo. Los ejemplos de dichos átomos o grupos incluirían, aunque sin limitación, -NR^o-, -O-, -S-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NR^o-, -C(=N-CN), -NR^oCO-, -NR^oC(O)O-, -S(O)₂NR^o-, -NR^oS(O)₂-, -NR^oC(O)NR^o-, -OC(O)NR^o-, -NR^oS(O)₂NR^o-, -S(O)- ó -S(O)₂-, en donde R^o es tal como se ha definido en la presente memoria. A menos que se especifique lo contrario, los reemplazamientos opcionales forman un compuesto químicamente estable. Los reemplazamientos opcionales de átomos o grupos pueden producirse tanto en el interior de la cadena como en cualquiera de los extremos de la misma; es decir, en el punto de unión y/o también en el extremo terminal. Dos reemplazamientos opcionales también pueden encontrarse adyacentes uno al otro dentro de una ca-

dena, siempre que den lugar a un compuesto químicamente estable. A menos que se especifique lo contrario, si el reemplazamiento se produce en el extremo terminal, el átomo de reemplazamiento se encuentra ligado a un H del extremo terminal. Por ejemplo, si se reemplaza opcionalmente una unidad de metileno de $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ por un $-\text{O}-$, el compuesto resultante podría ser $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ó $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

Tal como se describe en la presente memoria, un enlace dibujado desde un sustituyente y el centro de un anillo dentro de un sistema de anillos múltiple (como se muestra a continuación) representa una sustitución del sustituyente en cualquier posición sustituible de cualquier de los anillos del sistema de anillos múltiple. Por ejemplo, la Figura a representa una sustitución posible en cualquiera de las posiciones mostradas en la Figura b.

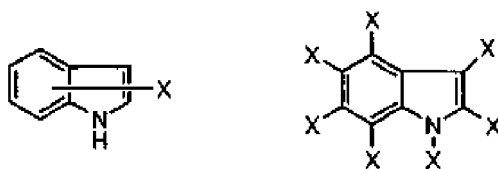


Figura a

Figura b

Lo mismo también se aplica a sistemas de anillos múltiples fusionados a sistemas de anillos opcionales (que podrían representarse mediante líneas punteadas). Por ejemplo, en la Figura c, X es un sustituyente opcional tanto para el anillo A como para el anillo B.

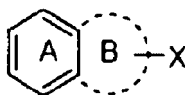


Figura c

Sin embargo, si dos anillos de un sistema de anillos múltiple tienen cada uno sustituyentes diferentes dibujados desde el centro de cada anillo, entonces, a menos que se especifique lo contrario, cada sustituyente sólo representa la sustitución en el anillo al que está unido. Por ejemplo, en la Figura d, Y es un sustituyente opcional sólo para el anillo A, y X es un sustituyente opcional únicamente para el anillo B.

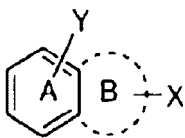


Figura d

La expresión “grupo protector”, tal como se usa en la presente memoria, representa aquellos grupos destinados a proteger un grupo funcional, tal como, por ejemplo, un alcohol, amina, carboxilo, carbonilo, etc., frente a reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis. Los grupos protectores usados habitualmente se describen en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición (John Wiley & Sons, Nueva York, 1999), que se incorpora a la presente memoria a modo de referencia. Los ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen grupos acilo, aroilo o carbamilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, *t*-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, *o*-nitrofenoxiacetilo, α -clorobutirilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo y adyuvantes quirales tales como aminoácidos D, L ó D, y L, protegidos o sin proteger, tales como alanina, leucina, fenilalanina y otros similares; grupos sulfonilo tales como bencenosulfonilo, *p*-toluenesulfonilo y similares; grupos carbamato tales como benciloxicarbonilo, *p*-clorobenciloxicarbonilo, *p*-metoxibenciloxicarbonilo, *p*-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, *p*-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(*p*-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo, α,α -dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benchidriloxicarbonilo, *t*-butiloxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxi carbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo y similares, grupos arilalquilo tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares; y grupos sililo tales como trimetilsililo y similares. Los grupos N-protectores preferidos son formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, *t*-butilacetilo, alanilo, fenilsulfonilo, bencilo, *t*-butiloxicarbonilo (Boc) y benciloxicarbonilo (Cbz).

ES 2 361 650 T3

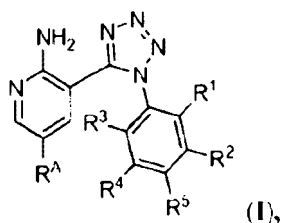
El término "profármaco", tal como se usa en la presente memoria, representa un compuesto que se transforma *in vivo* en un compuesto de fórmula I, o un compuesto enumerado en la Tabla 1. Dicha transformación puede efectuarse, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre o transformación enzimática de la forma profármaco a la forma original en sangre o en un tejido. Los profármacos de los compuestos de la invención pueden ser, por ejemplo, ésteres. Los ésteres que pueden utilizarse como profármacos en la presente invención son ésteres de fenilo, ésteres de C₁-C₂₄ alifáticos, ésteres de aciloximetilo, carbonatos, carbamatos y ésteres de aminoácido. Por ejemplo, un compuesto de la invención que contiene un grupo OH puede estar acilado en dicha posición en su forma de profármaco. Otras formas de profármaco incluyen fosfatos, tales como por ejemplo los fosfatos resultantes de la fosforilación de un grupo OH del compuesto de partida. En T. Higuchi y V. Stella, *Pro-Drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series, en Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, y en Judkins y col., *Synthetic Communications* 26 (23): 4351-4367, 1996, incorporadas todas a modo de referencia a la presente memoria, se presenta una discusión pormenorizada sobre profármacos.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras presentadas en la presente memoria también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones (*R*) y (*S*) de cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace (*Z*) y (*E*), y los isómeros conformacionales (*Z*) y (*E*). Por tanto, dentro del alcance de la invención se contemplan los isómeros estereoquímicos separados, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos.

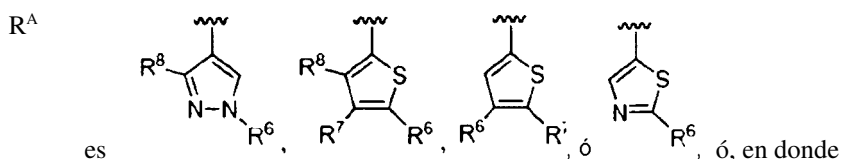
A menos que se especifique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención se hayan dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, a menos que se establezca otra cosa, las estructuras presentadas en la presente memoria también pretenden incluir compuestos que difieran únicamente por la presencia de uno o más átomos enriquecidos. Por ejemplo, se hayan dentro del alcance de la invención los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazamiento de hidrógeno por deuterio o tritio, o por el reemplazamiento de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C ó ¹⁴C. Estos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas o sondas analíticas en ensayos biológicos, o como inhibidores de c-MET con un perfil terapéutico mejorado.

30 Descripción de compuestos de la invención

En un primer aspecto, la invención presenta un compuesto que tiene la fórmula:

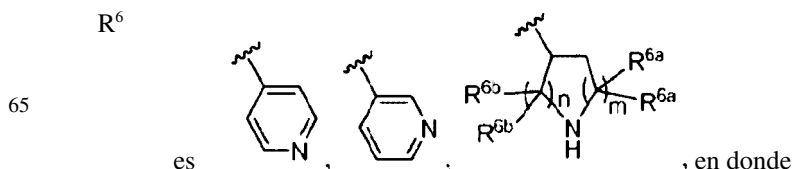


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde



cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ es, de forma individual, hidrógeno, Cl ó F, en donde al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ es Cl ó F;

R⁵ es C₁₋₄ alifático, CH(R^{5a})₂, O-C₁₋₄ alifático, CH₂-O-C₁₋₃ alifático, O-(CH₂)₂-O-C₁₋₃ alifático ó O-CH₂-C(R^{5a})₃, en donde cada R^{5a} es de forma independiente hidrógeno o C₁₋₃ alifático, o dos R^{5a} junto con el átomo de carbono implicado forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de oxígeno;

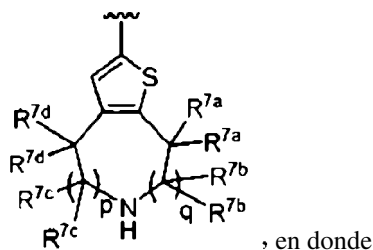


ES 2 361 650 T3

cada m y n es, individualmente, 1 ó 2, y

cada R^{6a} y R^{6b} es, individualmente, hidrógeno o un C_{1-4} alifático, o dos grupos R^{6a} o dos R^{6b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forma un anillo de ciclopropilo, en donde un R^{6a} junto con un R^{6b} opcionalmente forman un anillo de 5 ó 6 miembros a través de un enlace o un ligando de alquilideno C_{1-2} ;

R^7 es un C_{1-4} alifático, O- C_{1-4} alifático, C_{1-4} alifático-O- C_{1-4} alifático, o R^6 y R^7 junto al anillo de tiofeno al que están unidos forman la siguiente estructura:

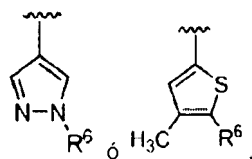


cada R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} y R^{7d} es, de forma individual, hidrógeno o un C_{1-4} alifático, o dos R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} ó R^{7d} junto el átomo implicado forman un anillo de ciclopropilo;

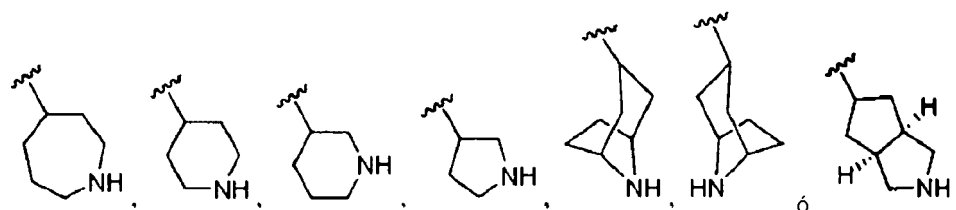
cada p y q es, individualmente, 0, 1 ó 2; y

R^8 es hidrógeno, CH_3 ó CF_3 .

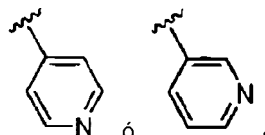
En una realización de compuestos de fórmula I, R^A es



En otra realización, R^6 es



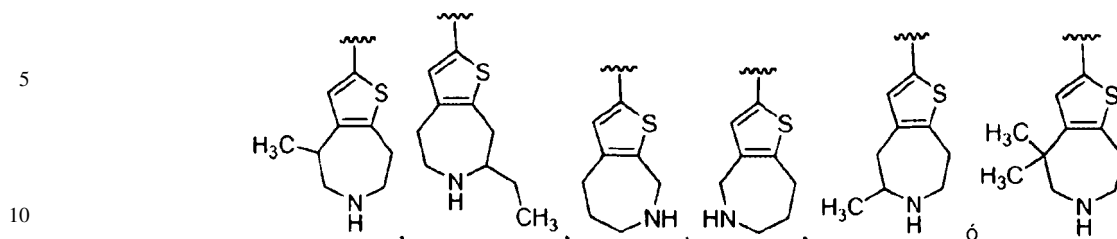
En otra realización adicional, R^6 es



En otra realización, R^8 es hidrógeno.

ES 2 361 650 T3

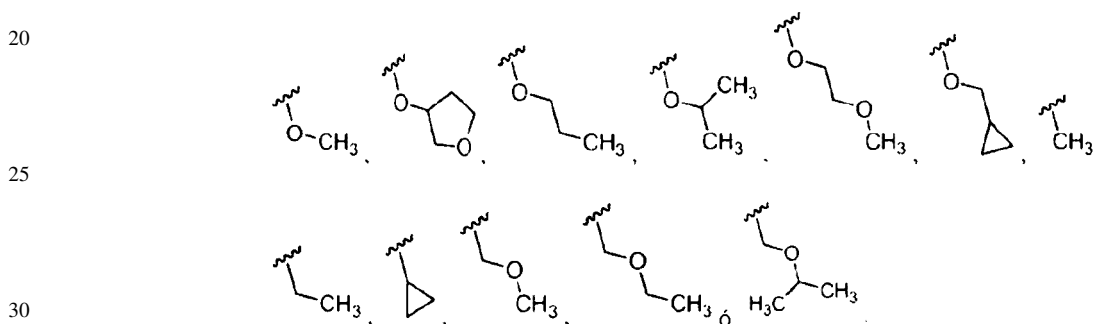
En otra realización, R^A es



En una realización de compuestos de fórmula I, uno o dos de R¹, R², R³ y R⁴ es flúor y el resto de R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógenos. En una realización adicional, cada uno de R¹ y R² es flúor y cada uno de R³ y R⁴ es hidrógeno.

15 En otra realización, R⁵ es C₁₋₄ alifático, ciclopropilo, O-C₁₋₄ alifático ó -OCH₂-ciclopropilo.

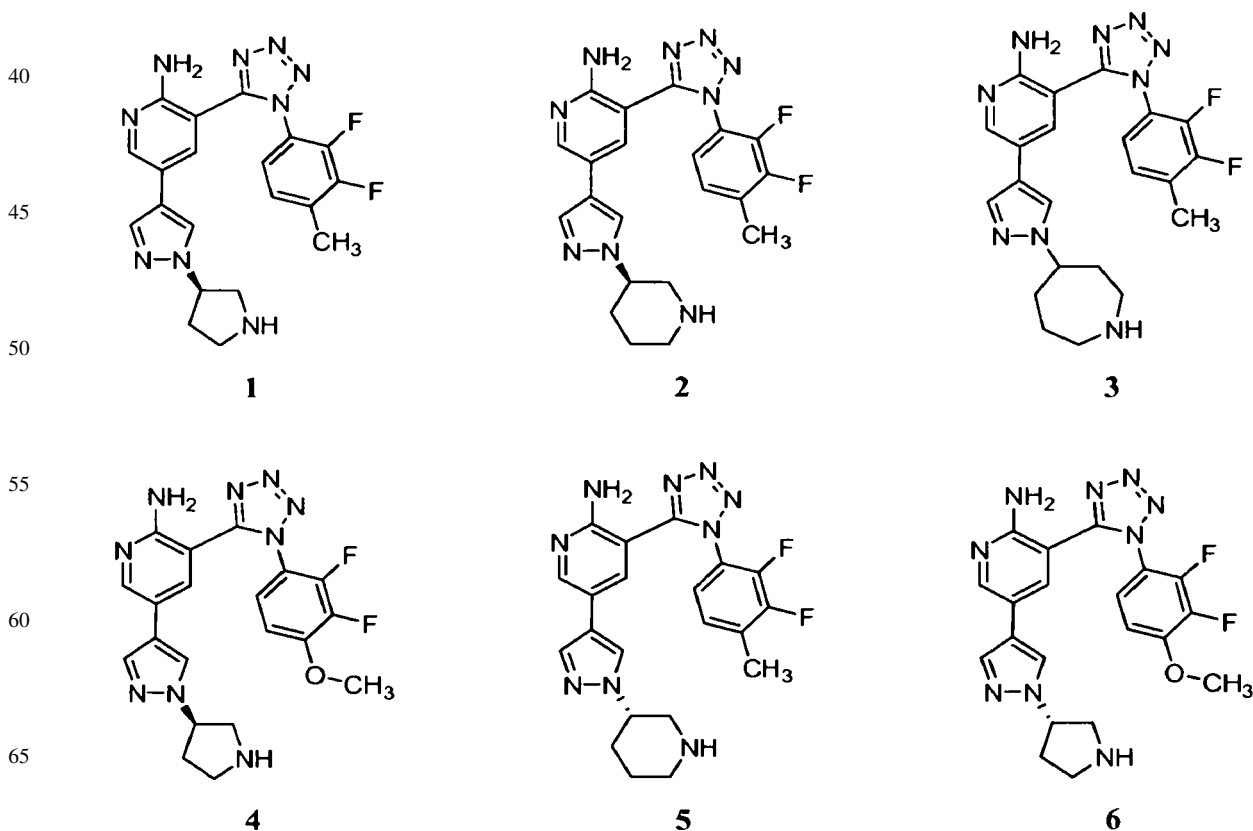
En otra realización de compuestos de fórmula I, R⁵ es

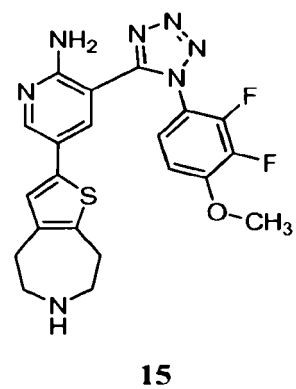
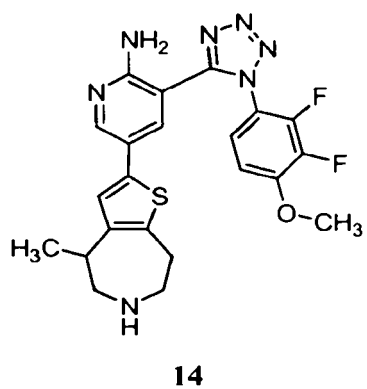
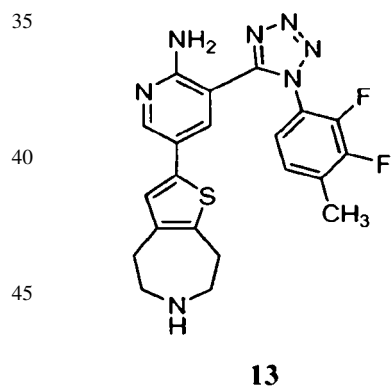
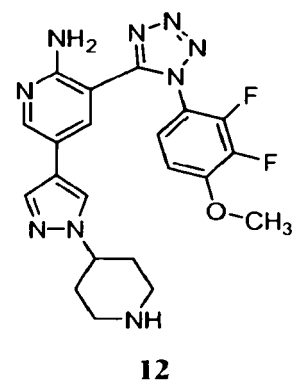
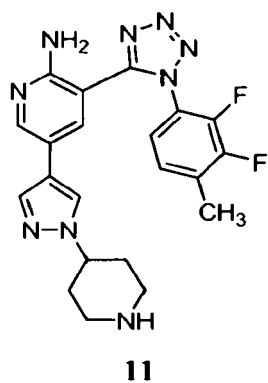
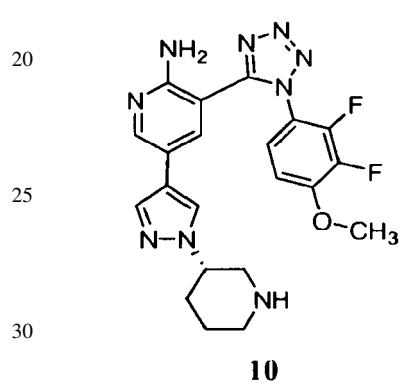
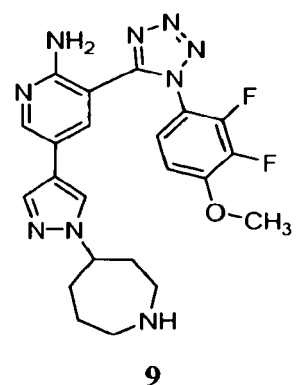
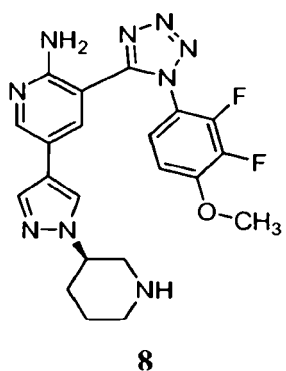
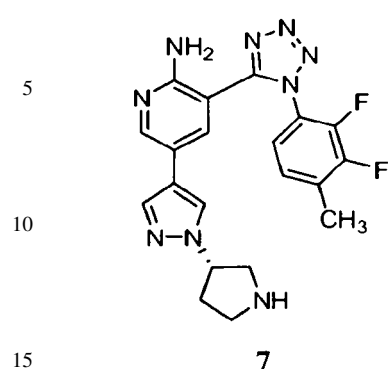


En otro aspecto, la invención se caracteriza por un compuesto de la Tabla 1.

35 TABLA 1

Compuestos de Fórmula I





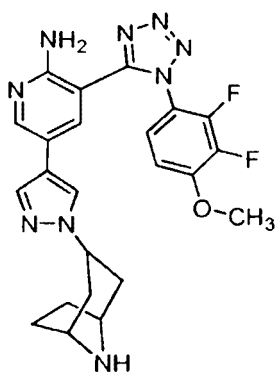
50

55

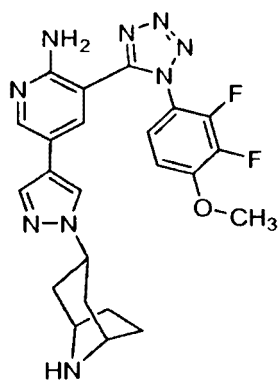
60

65

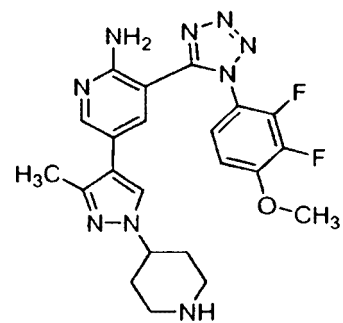
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



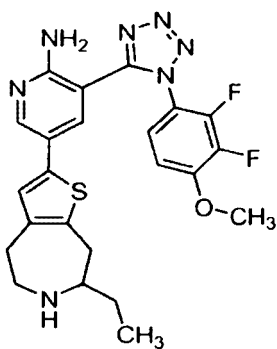
16



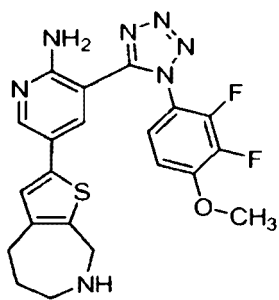
17



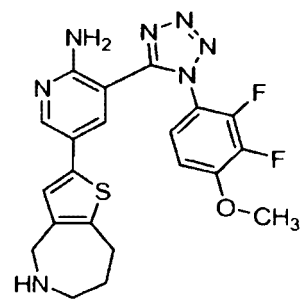
18



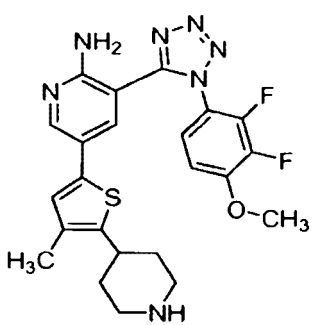
19



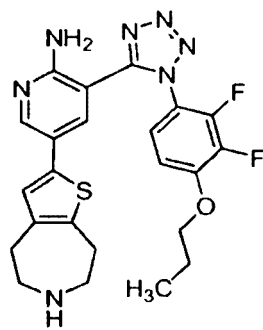
20



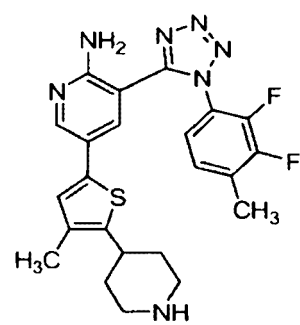
21



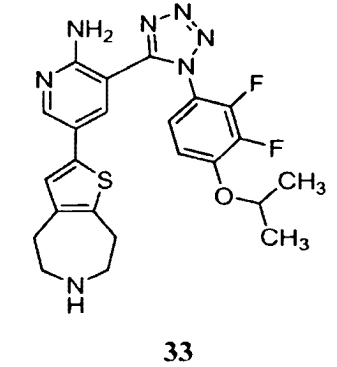
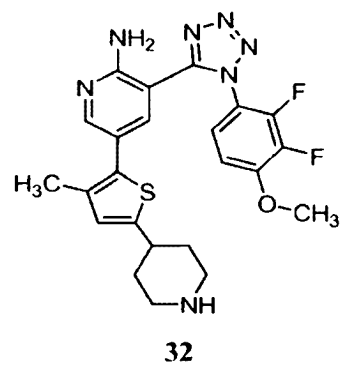
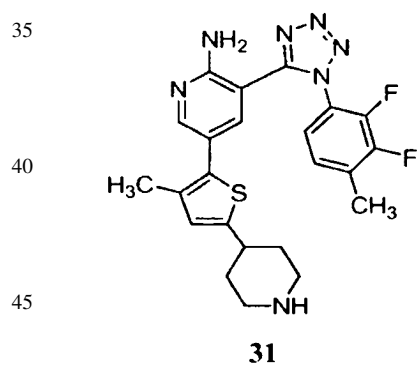
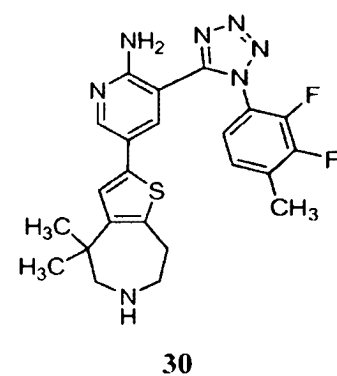
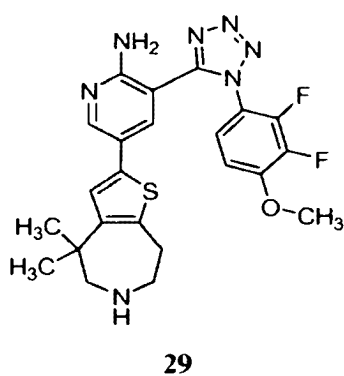
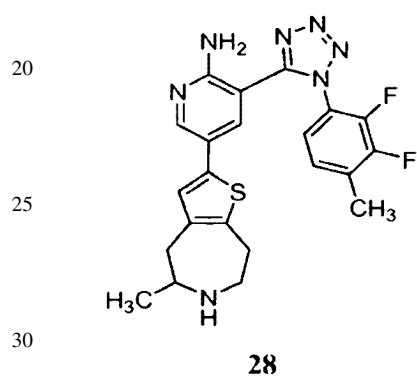
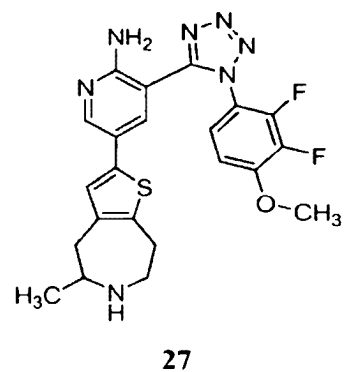
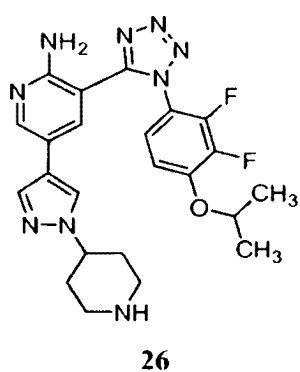
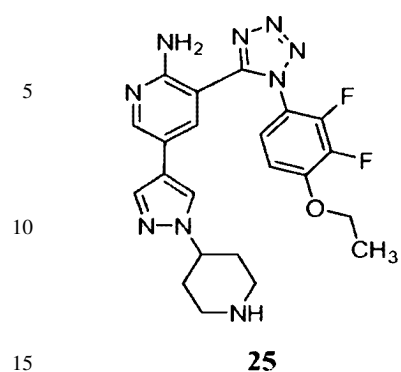
22



23



24

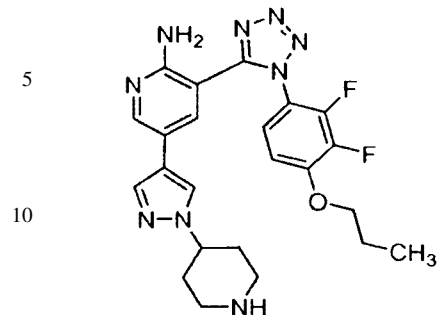


50

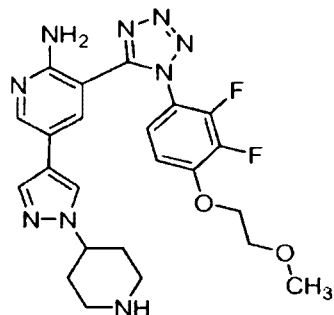
55

60

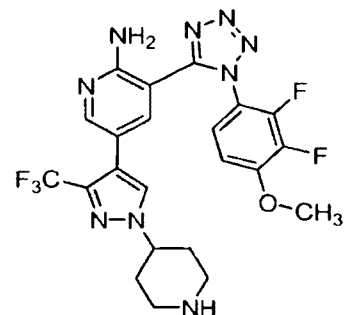
65



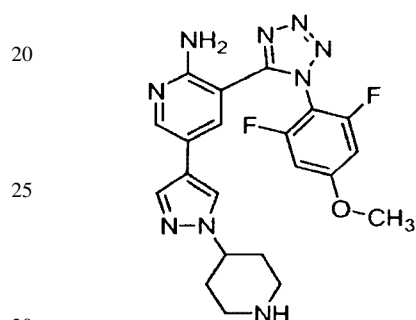
34



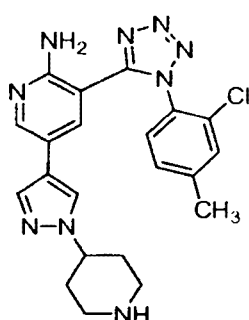
35



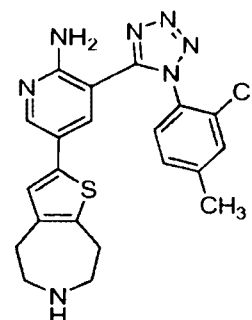
36



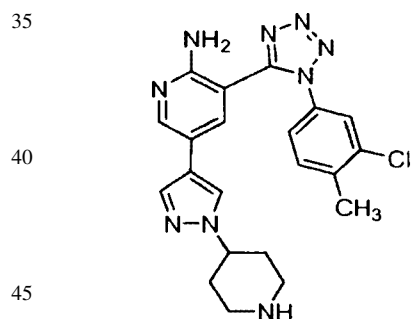
37



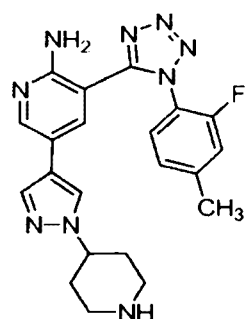
38



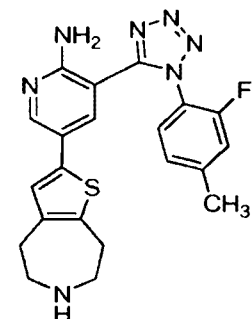
39



40



41



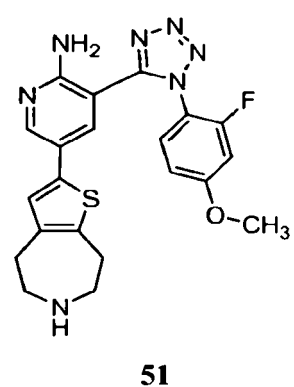
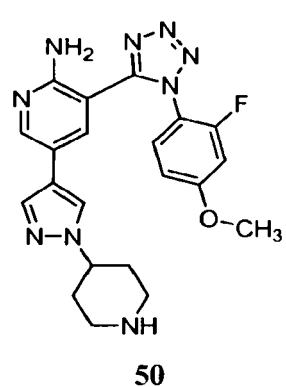
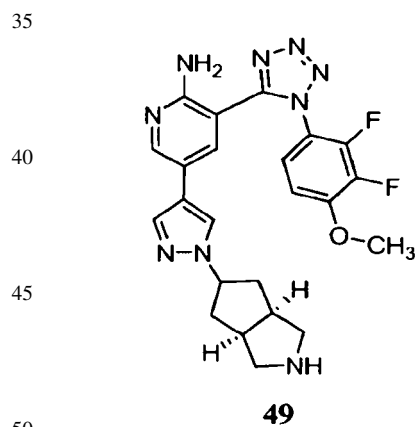
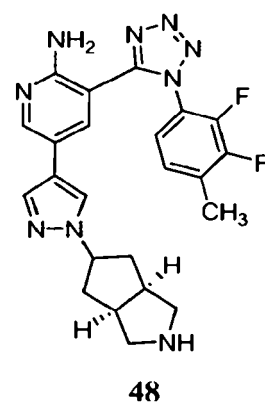
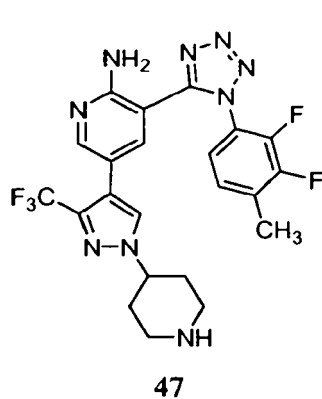
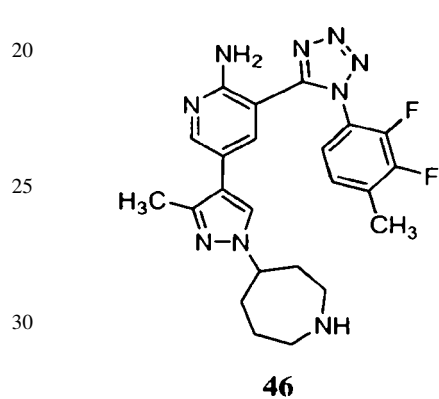
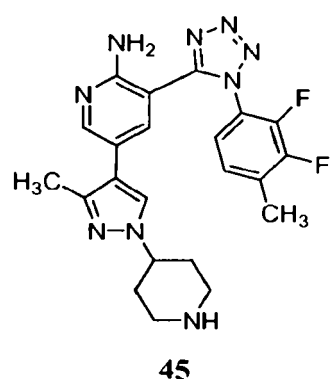
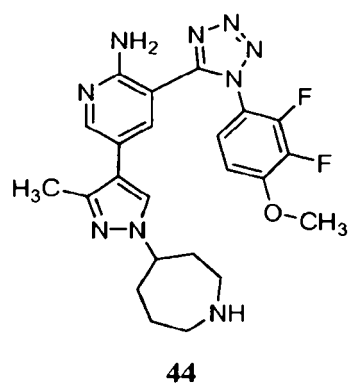
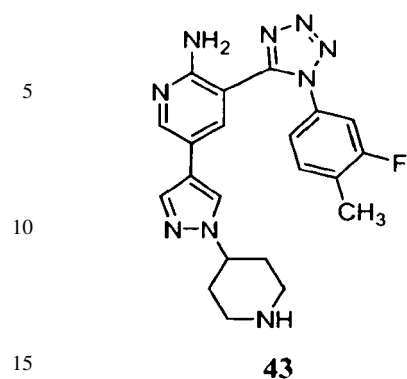
42

50

55

60

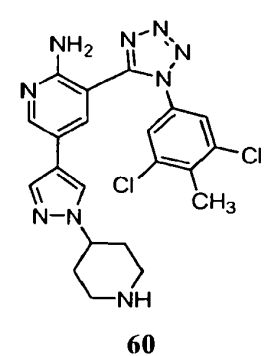
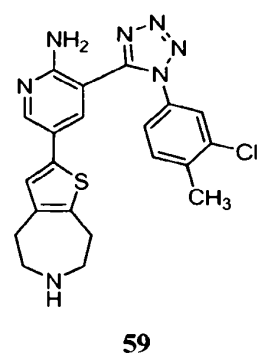
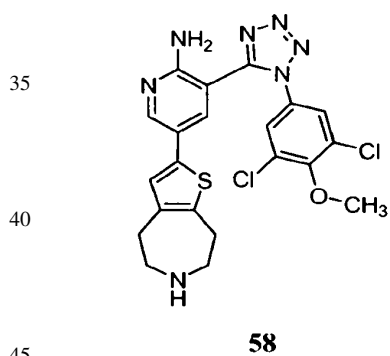
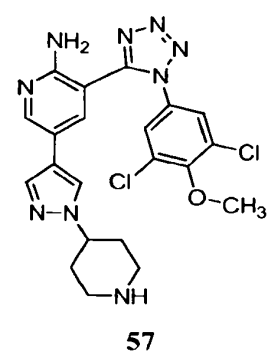
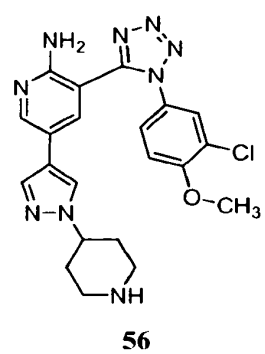
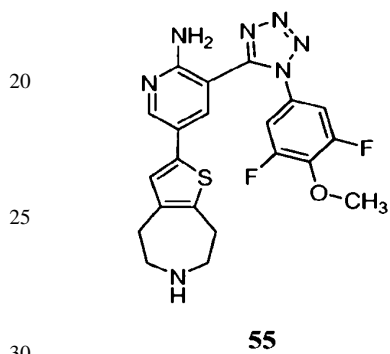
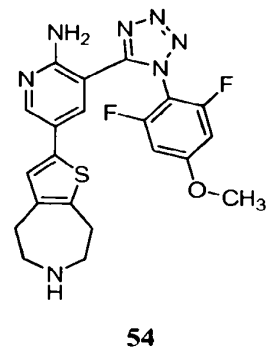
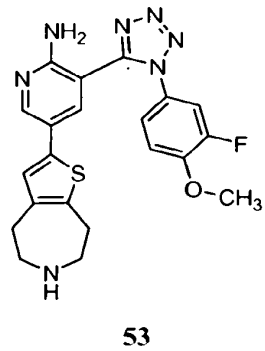
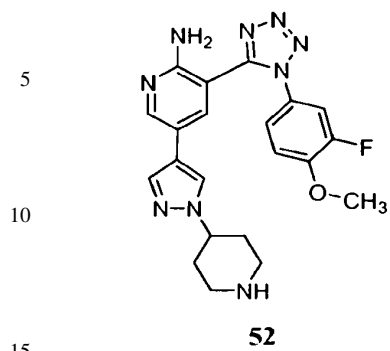
65



55

60

65

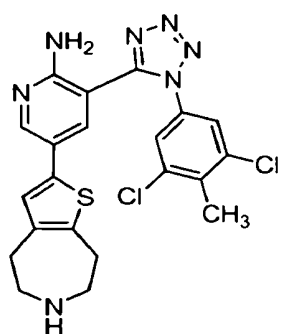


50

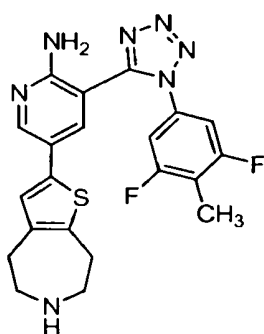
55

60

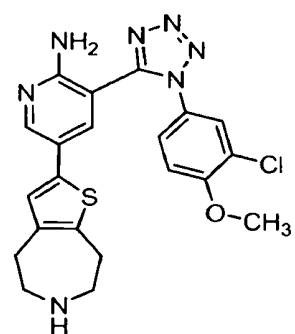
65



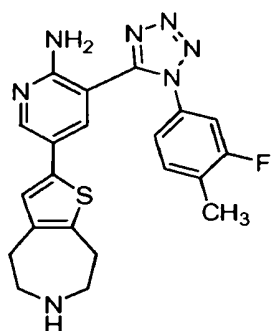
61



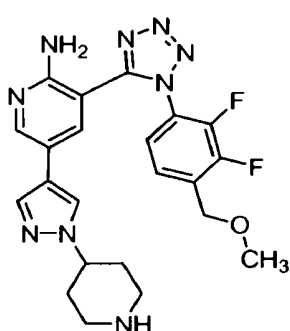
62



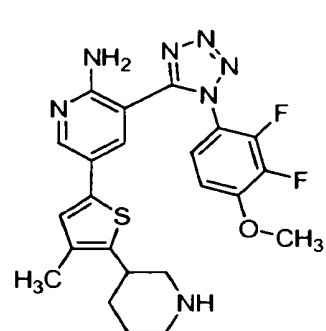
63



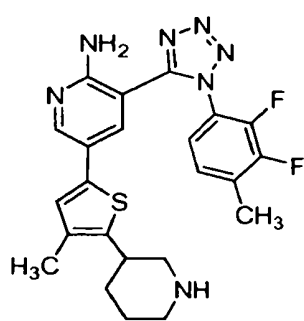
64



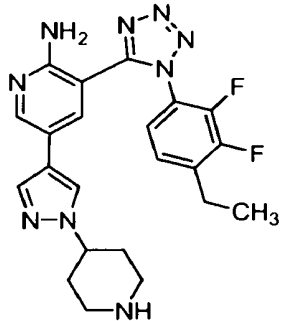
65



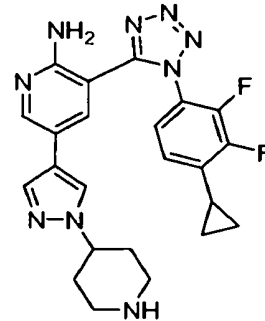
66



67

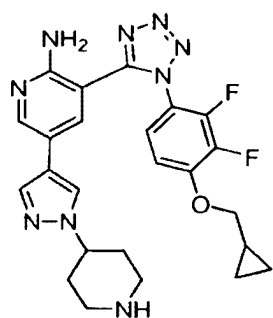


68



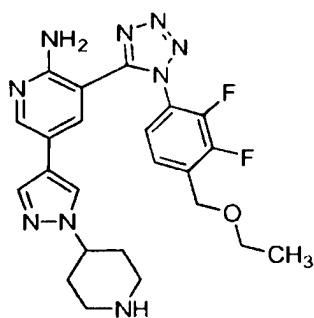
69

5

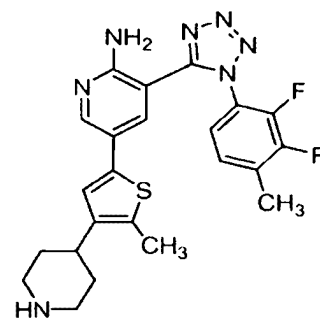


70

10



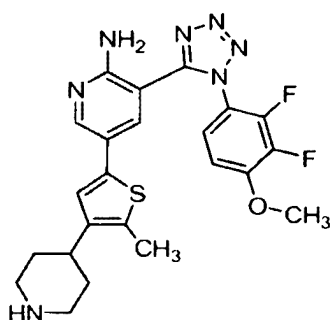
71



72

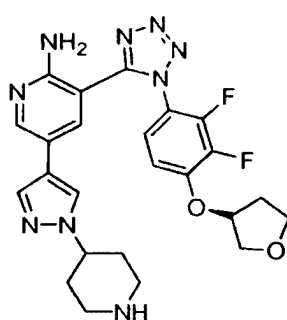
15

20



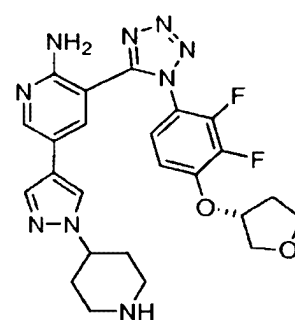
73

25



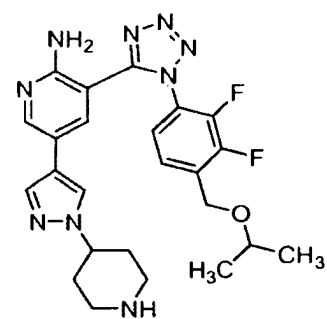
74

30



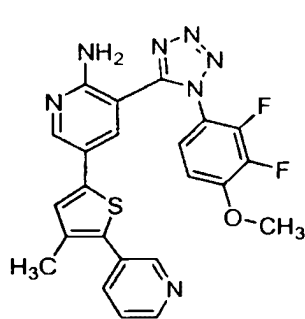
75

35



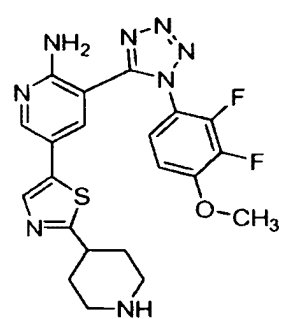
76

40



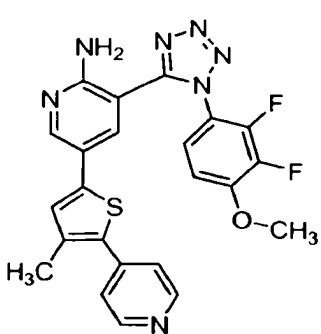
77

45



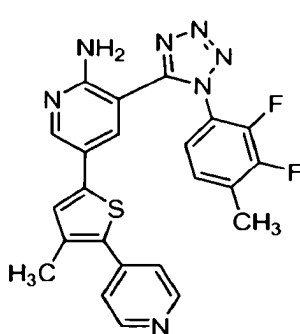
78

50



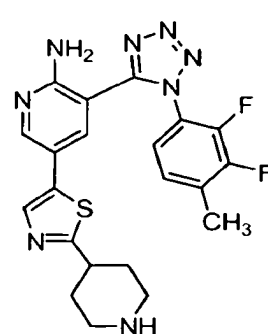
79

55



80

60



81

65

Composiciones, formulaciones y administración de los compuestos de la invención

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas o clases descritas en la presente memoria. En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Tabla 1. En una realización adicional, la composición comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional.

Según otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, la cantidad de compuesto en una composición de esta invención es tal que es eficaz para inhibir c-MET de forma cuantificable en una muestra biológica o en un paciente. Preferiblemente, la composición de la invención se formula para ser administrada a un paciente que necesite dicha composición. En el caso más preferible, la composición de la invención se formula para administración oral a un paciente.

El término “paciente”, tal como se usa en la presente memoria, significa un animal, preferiblemente un mamífero y en el caso más preferible un humano.

También cabe destacar que determinados compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o, cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable. Según la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, aunque sin limitación, profármacos, sales, ésteres, sales de dichos ésteres, o cualquier otro aducto o derivado que al ser administrado al paciente que lo necesite sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de los descritos en la presente memoria, o un metabolito o residuo del mismo.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales que, aplicando un razonamiento médico sensato, son adecuadas para su uso en contacto con tejidos humanos y de animales inferiores sin producir toxicidad, irritación o una respuesta alérgica, o similar, no deseadas.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge y col., describen detalladamente sales aceptables farmacéuticamente en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19, 1977, que se incorpora a la presente memoria a modo de referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición ácida no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico; o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico; o mediante el uso de otros métodos empleados en la técnica, tal como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-nafatalesulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, valerato, y otras similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N^+ (alquilo- C_{1-4})₄. Esta invención también contempla la cuaternización de cualesquiera grupos que contengan nitrógeno de los compuestos descritos en la presente memoria. Mediante dicha cuaternización se pueden obtener productos solubles o dispersables en agua o aceite. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen las de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y otras similares. Otras sales aceptables farmacéuticamente incluyen, cuando sea apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina, formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato C_{1-8} y aril sulfonato.

Tal como se ha descrito antes, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, que, tal como se usa en la presente memoria, incluye cualquiera de todos los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, aditivos de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulgentes, conservantes, aglomerantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosis particular considerada. En Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición, 2005, editor D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, y en *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, editores J. Swarbrick y J.C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, cuyos contenidos se incorporan a la presente memoria a modo de referencia, se describen diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Salvo en la medida en que el medio vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, por ejemplo produzca cualquier efecto biológico no deseado o interacción de un modo negativo con cual(es)quier otro(s) componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de esta invención.

Algunos ejemplos de materiales que sirven como vehículos farmacéuticamente aceptables, aunque sin limitación, incluyen intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina,

ES 2 361 650 T3

hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato magnésico, polivinil pirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; 5 gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido magnésico e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógeno; salmuera isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico y disoluciones tamponadas de fosfato, así como otros lubricantes compatibles 10 no tóxicos, tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según el juicio de la persona que haga la formulación.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse oralmente, parenteralmente, mediante inhala- 15 ción por pulverización, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o a través de un reservorio implantado. El término "parenteral" tal como se usa en la presente memoria incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intraocular, intrahepática, intralesional e intracraneal, o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones se administran oralmente, intraperitoneal- 20 mente o intravenosamente. Las formas inyectables esterilizadas de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosas. Dichas suspensiones pueden formularse según metodologías conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico pa- 25 renteralmente aceptable, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la disolución de Ringer y una disolución isotónica de cloruro de sodio. Adicionalmente, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como medio de disolución o de suspensión.

Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando que incluya mono- o di-glicéridos sintéticos. Ácidos grasos tales como el ácido oleico y sus glicéridos derivados son útiles para la preparación de productos inyec- 30 tables, ya que son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas disoluciones o suspensiones oleaginosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetil celulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosis farmacéuticamente aceptables, que incluyen emulsiones o suspensiones. Otros tensioactivos usados comúnmente, tales como los Tweens, Spans y otros agentes 35 emulgentes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la fabricación de formas de dosis farmacéuticamente aceptables, sólidas, líquidas o de otro tipo, también pueden usarse para propósitos de formulación.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse oralmente en cualquier forma de dosis oralmente aceptable que incluye, aunque sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o diso- 40 luciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos usados habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulgentes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes. 45

Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal, y que por tanto se funda 50 en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse tópicamente, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación 55 tópica, incluyendo enfermedades del ojo, de la piel, o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (ver más arriba) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdermales por vía tópica.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en un ungüento 60 adecuado que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, aunque sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxiethyleno, compuesto de polioxiopropileno, cera emulgente y agua. Alternativa- mente, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los 65 vehículos adecuados incluyen, aunque sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol de cetearilo, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

ES 2 361 650 T3

Para uso oftalmológico, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse, por ejemplo, como suspensiones micronizadas en salmuera isotónica estéril de pH ajustado o en otra disolución acuosa, tanto con o sin conservante, tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftalmológicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en un ungüento tal como vaselina. Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en salmuera, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes de solubilización o dispersión convencionales.

En el caso más preferible, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral.

Las formas de dosis líquidas para administración oral incluyen, aunque sin limitación, emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosis líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnicas tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulgentes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilen glicol, 1,3-butilen glicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilen glicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulgentes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y perfumes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas estériles inyectables, pueden formularse según la técnica conocida empleando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución, suspensión o emulsión estéril inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la disolución de Ringer, U.S.P. y la disolución isotónica de cloruro sódico. Adicionalmente, se emplean habitualmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo blando que incluya mono o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, se usan ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de los inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retenga bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones estériles sólidas que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable frenar la absorción del compuesto a partir de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución, la cual a su vez puede depender del tamaño de cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la disolución o la suspensión del compuesto en un vehículo aceitoso permiten la absorción retardada de una forma de compuesto administrada parenteralmente. Las formas de depósito inyectable se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactide-polglicolide. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación del compuesto se puede controlar. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectable también se preparan mediante el atrapamiento del compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos adecuados no irritantes tales como manteca de cacao, polietilen glicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y por tanto se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosis sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosis sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglomerantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosis también puede comprender agentes tamponantes.

También se pueden emplear composiciones sólidas de tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilen glicoles de alto peso molecular, y similares. Las formas de dosis sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con

ES 2 361 650 T3

recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el(los) ingrediente(s) activo(s) solo(s), o preferentemente en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente de un modo retardado. Los ejemplos de composiciones de embebido que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina blandas o duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilén glicoles de alto peso molecular, y similares.

Los compuestos activos también pueden encontrarse en forma micro-encapsulada con uno o más excipientes como los indicados anteriormente. Las formas de dosis sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosis también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales diferentes a diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de comprimido y otros aditivos de comprimido tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosis también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser una composición que libere el(los) ingrediente(s) activo(s) solo, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente de un modo retardado. Los ejemplos de composición de embebido que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosis para administración tópica o transdermal de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según sea el caso. Dentro del alcance de esta invención, también se contemplan las formulaciones oftalmológicas, las gotas para oído y las gotas para ojo. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdermales, que tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosis pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo de compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o en un gel.

Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La expresión “forma de dosis unitaria” tal como se usa en la presente memoria se refiere a una unidad físicamente discreta de un agente apropiado para el paciente en tratamiento. Cabe destacar, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención lo decidirá el facultativo responsable aplicando los principios médicos adecuados. El nivel de dosis efectiva específica para cualquier paciente u organismo concreto dependerá de una serie de factores, que incluyen el trastorno en tratamiento y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o en coincidencia con el compuesto específico empleado, y otros factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

La cantidad de los compuestos de la presente invención que puede combinarse con los materiales vehículo para producir una composición en una forma de dosis unitaria variará dependiendo del hospedante tratado, del modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones deberían formularse de tal modo que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que reciba dichas composiciones.

Dependiendo de la afección, o enfermedad, particular que se va a tratar o prevenir, también puede haber presentes en las composiciones de esta invención otros agentes terapéuticos adicionales, que se administren normalmente para tratar o prevenir dicha afección. Tal como se usan en la presente memoria, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad o afección particular son conocidos como “apropiados para la enfermedad, o afección, que se vaya a tratar”. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales se proporcionan más adelante.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende dicho agente terapéutico como único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas aquí estará en el intervalo aproximado del 50% al 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprenda dicho agente como único agente terapéuticamente activo.

Uso de los compuestos y composiciones de la invención

De acuerdo con una realización, la invención se refiere a un método para inhibir la actividad de la proteína quinasa c-MET en una muestra biológica, que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o con una composición que comprenda dicho compuesto. La expresión “muestra

ES 2 361 650 T3

biológica”, tal como se usa en la presente memoria, significa una muestra fuera de un organismo vivo, e incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; materiales biopsiados obtenidos de un mamífero o extractos de los mismos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos. La inhibición de la actividad de quinasa en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos conocidos por el especialista en la técnica. Los ejemplos de dichos propósitos incluyen, aunque sin limitación, el almacenamiento de especímenes biológicos y ensayos biológicos. En una realización, el método para inhibir la actividad de quinasa en una muestra biológica se limita a métodos no terapéuticos.

El término “c-MET” es sinónimo de “c-Met”, “cMet”, “MET”, “Met” u otras designaciones conocidas por el especialista en la técnica.

De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un método para inhibir la actividad de quinasa c-MET en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

La expresión “enfermedad mediada por c-MET” o “afección mediada por c-MET”, tal como se usa en la presente memoria, significa cualquier estado de enfermedad u otra afección perniciosa en la que se sabe que el c-MET desempeña una función. Las expresiones “enfermedad mediada por c-MET” o “afección mediada por c-MET” también significan aquellas enfermedades o afecciones que se ven paliadas por el tratamiento con un inhibidor de c-MET. Dichas afecciones incluyen, aunque sin limitación, cáncer renal, gástrico, de colon, de cerebro, de mama, de próstata y de pulmón, glioblastoma, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, afecciones asociadas al trasplante de órganos, trastornos alérgicos y trastornos autoinmunes.

En un aspecto, la presente invención presenta un método para tratar un trastorno proliferativo en un paciente, que comprende la etapa de administrar al paciente una dosis terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones de la invención.

De acuerdo con una realización, el trastorno proliferativo es cáncer, tal como, por ejemplo, cáncer renal, gástrico, de colon, de cerebro, de mama, de hígado, de próstata y de pulmón, o un glioblastoma.

En otra realización, la presente invención se refiere a un método para tratar o aliviar la gravedad de un cáncer de cerebro en un paciente que lo necesite, que comprende la administración a dicho paciente de un compuesto de la presente invención o de una composición del mismo.

En otra realización, el trastorno proliferativo es policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mieloide crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica, síndrome hipereosinofílico, enfermedad sistemática de mastocito, CML atípica o leucemia mielomonocítica juvenil.

En otra realización, el trastorno proliferativo es aterosclerosis o fibrosis pulmonar.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la metástasis tumoral en un paciente que lo necesite, que comprende la administración a dicho paciente de un compuesto de la presente invención o de una composición del mismo.

Dependiendo de la afección o enfermedad particular en tratamiento, en las composiciones de esta invención también puede haber otros agentes terapéuticos adicionales que se administren normalmente para tratar dicha afección. Tal como se usan en la presente memoria, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una enfermedad o afección particulares son conocidos como “apropiados para la enfermedad, o afección, en tratamiento”.

En una realización, se pueden combinar agentes quimioterapéuticos u otros agentes anti-proliferativos con los compuestos de esta invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, aunque sin limitación, agentes alquilantes tales como, por ejemplo, ciclofosfamida, lomustina, procarbina de busulfán, ifosfamida, altretamina, melfalán, fosfato de estramustina, hexametilmelánina, mecloretamina, tiotepa, estreptozocina, clorambucilo, temozolomide, dacarbazina, semustina o carmustina; agentes de platino tales como, por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ZD-0473 (AnorMED), espiroplatino, loba-platino (Aeterna), carboxifalato platino, satraplatino (Johnson Matthey), tetraplatino BBR-3464, (Hoffmann-La Roche), ormiplatino, SM-11355 (Sumitomo), iroplatino o AP-5280 (Access); antimetabolitos, tales como, por ejemplo, azacitidina, tomudex, gemcitabina, trimetrexato, capecitabina, desoxicofuracina, 5-fluorouracilo, fludarabina, floxuridina, pentostatina, 2-clorodesoxiadenosina, raltitrexed, 6-mercaptopurina, hidroxiaurea, 6-tioguanina, decitabina (SuperGen), citarabina, clofarabina (Bioenvision), 2-fluorodesoxi citidina, irofluen (MGI Pharma), metotrexato, DMDC (Hoffmann-La Roche), idatrexato o etinilcitidina (Taiho); inhibidores de topoisomerasa tales como, por ejemplo, am-sacrina, rubitecán (SuperGen), epirubicina, mesilato de exatecán (Daiichi), etoposide, quinamed (ChemGenex), teni-poside, mitoxantrona, gimatecán (Sigma-Tau), irinotecán (CPT-11), diflomotecán (Beaufour-Ipsen), 7-etil-10-hidroxi-camptotecina, TAS-103 (Taiho), topotecán, elsamitrucina (Spectrum), dexrazoxanet (TopoTarget), J-107088 (Merck & Co), pixantrona (Novuspharma), BNP-1350 (BioNumerik), análogo de rebecamicina (Exelixis), CKD-602 (Chong Kun Dang), BBR-3576 (Novuspharma) o KW-2170 (Kyowa Hakko); antibióticos antitumorales tales como, por ejem-

ES 2 361 650 T3

plo, dactinomicina (actinomicina D), amonafide, doxorubicina (adriamicina), azonafide, desoxirubicina, antrapirazol, valrubicina, oxantrazol, daunorubicina (daunomicina), losoxantrona, epirubicina, bleomicina, sulfato (blenoxano), terrarubicina, ácido bleomicínico, idarubicina, bleomicina A, rubidazona, bleomicina B, plicamicin, mitomicina C, porfiromicina, MEN-10755 (Menarini), cianomorfolinodoxorubicina, GPX-100 (Gem Pharmaceuticals) o mitoxantrona (novantrona), agentes antimicóticos tales como, por ejemplo, paclitaxel, SB 408075 (GlaxoSmithKline), docetaxel, E7010 (Abbott), colchicinas, PG-TXL (Cell Therapeutics), vinblastina, IDN 5109 (Bayer), vincristina A, 105972 (Abbott), vinorelbina, A 204197 (Abbott), vindesina, LU 223651 (BASF), dolastatina 10 (NCI), D 24851 (ASTAMEDICA), rizoxina (Fujisawa), ER-86526 (Eisai), mivobulina (Warner-Lambert), combretastina A4 (BMS), cemadotina (BASF), isohomohalicondrina-B (PharmaMar), RPR 109881 A (Aventis), ZD 6126 (AstraZeneca), TXD 258 (Aventis), PEG-paclitaxel (Enzon), eptilona B (Novartis), AZ10992 (Asahi), T 900607 (Tularik), IDN-5109 (Indena), T 138067 (Tularik), AVLB (Prescient NeuroPharma), criptoficina 52 (Eli Lilly), azaepotilona B (BMS), vinflunina (Fabbre), BNP-7787 (BioNumerik), auristatina PE (Teikoku Hormone), profármaco CA-4 (OXIGENE), BMS 247550 (BMS), dolastatina-10 (NIH), BMS 184476 (BMS), CA-4 (OXIGENE), BMS 188797 (BMS) o taxoprexina (Protarga); inhibidores de aromatasas tales como, por ejemplo, aminoglutetimida, exemestano, letrozol, atamestano (BioMedicines), anastrozol, YM-511 (Yamanouchi) o formestano; inhibidores de timidilato sintasa tales como, por ejemplo, pemetrexed (Eli Lilly), nolatrexed (Eximias), ZD-9331 (BTG) o CoFactor™ (BioKeys); antagonistas de ADN tales como, por ejemplo, trabectedina (PharmaMar), mafosfamida (Baxter International), glufosfamida (Baxter International), apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals), albúmina + ³²P (Isotope Solutions), O6 bencil guanina (Paligent), timectacina (NewBiotics) o edotreotide (Novartis); inhibidores de farnesiltransferasa tales como, por ejemplo, arglabina (NuOncology Labs), tipifarnib (Johnson & Johnson), lonafarnib (Schering-Plough), alcohol perilfílico (DOR BioPharma) o BAY-43-9006 (Bayer); inhibidores de bomba tales como, por ejemplo, CBT-1 (CBA Pharma), trihidrocloruro de zosuquidar (Eli Lilly), tariquidar (Xenova), dicitrato de biricodar (Vertex) o MS-209 (Schering AG); inhibidores de histona acetiltransferasa tales como, por ejemplo, tacedinalina (Pfizer), pivaloiloximetil butirato (Titan), SAHA (Aton Pharma), depsipectide (Fujisawa) o MS-275 (Schering AG); inhibidores de metaloproteinasas tales como, por ejemplo, Neovastat (Aeterna Laboratories), CMT-3 (CollaGenex), marimastat (British Biotech) o BMS-275291 (Celltech); inhibidores de ribonucleósido reductasa tales como, por ejemplo, maltolato de galio (Titan), tezacitabina (Aventis), triapina (Vion) o didox (Molecules for Health); agonistas/antagonistas de TNF alfa tales como, por ejemplo, virulizina (Lorus Therapeutics), revimid (Celgene), CDC-394 (Celgene), entanercept (Immunex Corp.), infliximab (Centocor, Inc.) o adalimumab (Abbott Laboratories); antagonistas de receptor de endotelina A tales como, por ejemplo, atrasentán (Abbott), YM-598 (Yamanouchi) o ZD-4054 (AstraZeneca); agonistas de receptor de ácido retinoico tales como, por ejemplo, fenretinide (Johnson & Johnson), alitretinoína (Ligand) o LGD-1550 (Ligand); inmuno-moduladores tales como, por ejemplo, terapia de interferón dexasoma (Anosys), oncofago (Antigenics), pentrix (Australian Cancer Technology), GMK (Progenics), ISF-154 (Tragen), vacuna de adenocarcinoma (Biomira), vacuna contra el cáncer (Intercell), CTP-37 (AVI BioPharma), norelina (Biostar), IRX-2 (Immuno-Rx), BLP-25 (Biomira), PEP-005 (Peplin Biotech), MGV (Progenics), vacunas de sincrovax (CTL Immuno), beta-aletina (Dovetail), vacuna de melanoma (CTL Immuno), terapia CLL (Vasogen) o vacuna p21 RAS (Gem Vax); agentes hormonales y antihormonales tales como, por ejemplo, estrógenos, prednisona, estrógenos conjugados, metilprednisolona, etinil estradiol, prednisolona, clortrianisén, aminoglutetimida, idenestrol, leuprolide, caproato de hidroxiprogesterona, goserelina, medroxiprogesterona, leuporelina, testosterona, bicalutamida, propionato de testosterona, fluoximesterona, flutamida, metiltestosterona, octreotide, dietilstilbestrol, nilutamida, megestrol, mitotano, tamoxifeno, P-04 (Novogen), toremifina, 2-metoxiestradiol (EntreMed), dexametasona o arzoxifeno (Eli Lilly); agentes fotodinámicos tales como, por ejemplo, talaporfina (Light Sciences), Pd-bacteriofeoforbide (Yeda), Theralux (Theratechnologies), texafirina de lutecio (Pharmacyclics), motexafina de gadolinio (Pharmacyclics) o hipericina; e inhibidores de tirosina quinasa tales como, por ejemplo, imatinib (Novartis), kahalide F (PharmaMar), leftunomide (Sugen/Pharmacia), CEP-701 (Cephalon), ZD1839 (AstraZeneca), CEP-751 (Cephalon), erlotinib (Oncogene Science), MLN518 (Millenium), canertinib (Pfizer), PKC412 (Novartis), escualamina (Genaera), fenoxodiol, SU5416 (Pharmacia), trastuzumab (Genentech), SU6668 (Pharmacia), C225 (ImClone), ZD4190 (AstraZeneca), rhu-Mab (Genentech), ZD6474 (AstraZeneca), MDX-H210 (Medarex), vatalanib (Novartis), 2C4 (Genentech), PKI166 (Novartis), MDX-447 (Medarex), GW2016 (GlaxoSmithKline), ABX-EGF (Abgenix), EKB-509 (Wyeth), IMC-1C11 (ImClone) o EKB-569 (Wyeth).

Dichos agentes adicionales pueden administrarse por separado de la composición que contiene el compuesto, como parte de un régimen de dosis múltiple. Alternativamente, dichos agentes pueden formar parte de una única forma de dosis, mezclados junto con el compuesto de esta invención en una única composición. Si se administran como parte de un régimen de dosis múltiple, los dos agentes activos pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o con un periodo de tiempo entre uno y otro, normalmente inferior a cinco horas.

La cantidad conjunta, del compuesto y del agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se ha descrito anteriormente), que puede combinarse con los materiales vehículos para producir una forma de dosis única variará dependiendo del hospedante tratado y del modo concreto de administración. Preferiblemente, las composiciones de esta invención deberían formularse de tal modo que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de fórmula I.

En las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, dicho agente terapéutico adicional y el compuesto de esta invención pueden actuar sinérgicamente. Por tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en dichas composiciones será inferior a la requerida en una monoterapia que utilizara únicamente dicho agente terapéutico. En dichas composiciones se puede administrar una dosis de entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

ES 2 361 650 T3

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será superior a la que normalmente se administraría en una composición que comprendiera dicho agente terapéutico como único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas en la presente memoria oscilará aproximadamente entre el 50% y el 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende dicho agente como único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de esta invención, o las composiciones farmacéuticas de los mismos, también pueden incorporarse a las composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis válvulas artificiales, injertos vasculares, capilares y catéteres. Los capilares vasculares, por ejemplo, se han usado para superar la restenosis (re-estrechamiento de la pared del vaso después de una lesión). Sin embargo, los pacientes que usan capilares u otros dispositivos implantables padecen riesgo de formación de coágulos o de activación de plaquetas. Estos efectos no deseados pueden prevenirse o mitigarse mediante el pre-recubrimiento del dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor de quinasa. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se describen en las Patentes de EE.UU. 6.099.562; 5.886.026 y 5.304.121. Los recubrimientos habitualmente son materiales poliméricos biocompatibles tales como polímero de hidrogel, polimetil-disiloxano, policaprolactona, polietilén glicol, ácido poliláctico, acetato de etilenvinilo, y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden estar cubiertos opcionalmente con una capa externa adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilén glicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos, para proporcionarles características de liberación controlada de la composición. Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto de esta invención constituyen otra realización de la presente invención.

Con el objetivo de que la invención aquí descrita sea comprendida con mayor plenitud se han incluido los siguientes ejemplos. Debe entenderse que dichos ejemplos responden únicamente a fines ilustrativos y no se han planteado como limitativos de esta invención en modo alguno.

Preparación de compuestos de la invención

Las siguientes definiciones describen términos y abreviaturas utilizadas en la presente memoria:

30	Boc	<i>t</i> -butoxicarbonilo
	salmuera	NaCl saturado (acuoso)
35	BSA	albúmina de suero bovino
	DCM	diclorometano
	DIEA	diisopropiletilamina
40	DMA	dimetilacetamida
	DME	1,2-dimetoxietano
45	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
50	ESMS	espectrometría de masas por electropulverización
	Et	etilo
	Et ₂ O	éter etílico
55	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	alcohol etílico
	HOAc	ácido acético
60	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
	J	en algunas estructuras, se usa "J" para representar un átomo de yodo
65	LAH	hidruro de litio y aluminio
	Reactivo de Lawesson	2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro

ES 2 361 650 T3

	LCMS	cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
	Me	metilo
5	MeOH	metanol
	Ms	metanosulfonilo
	NBS	N-bromosuccinimida
10	NMP	N-metilpirrolidona
	PdCl ₂ (dppf)	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
15	Ph	fenilo
	RT ó rt	temperatura ambiente
	tBu	butilo terciario
20	TCA	ácido tricloroacético
	THF	tetrahidrofurano
25	TEA	trietilamina
	Tf	trifluorometanosulfonilo
	TFA	ácido trifluoroacético
30	TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico

35 Tal como se usan en la presente memoria, otras abreviaturas, símbolos y convenciones son consistentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea. Véase, por ejemplo, Janet S. Dodd, editor, *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 2ª edición, Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997, incorporado al completo a la presente a modo de referencia.

40 *Procedimientos sintéticos generales*

En general, los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante los métodos descritos en la presente memoria o conocidos por los especialistas en la técnica para la preparación de compuestos análogos. Los siguientes esquemas y ejemplos no limitativos se presentan para ilustrar con más detalle la invención. La caracterización 45 fisicoquímica de los compuestos seleccionados de la invención se proporciona en la Tabla 2.

Los compuestos de la invención pueden, en general, prepararse como se muestra en el Esquema 1. Por consiguiente, se acopla ácido 2-fluoronicotínico a una anilina de fórmula I-a para producir un compuesto de fórmula I-b, en donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son tal como se han definido en otra sección de la presente memoria para un compuesto de fórmula I. El acoplamiento se puede efectuar formando en primer lugar un cloruro de acilo o un anhídrido mixto seguido de la reacción con la anilina. Los reactivos adecuados para la formación de cloruros de acilo incluyen el cloruro de oxalilo. Los reactivos adecuados para la formación de un anhídrido mixto incluyen el isobutilclorofórmato. Alternativamente, la reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo usando un reactivo convencional de formación de enlace de amida conocido por el especialista en la técnica tal como, por ejemplo, 1-benzotriazol-1-iloxi-bis(pirrolidino)uronio hexafluorofosfato (BBC), *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU), *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-bis(tetrametilen)uronio hexafluorofosfato (HAPyU), *O*-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU), 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida hidrocioruro (EDC), *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (AOP), 1-benzotriazolioxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP), 7-azobenzotriazolioxitris(pirrolidino)fosfonio hexafluorofosfato (PyABOP) ó 1-benzotriazolioxitris(pirrolidino)fosfonio hexafluorofosfato (PyBOP). 55

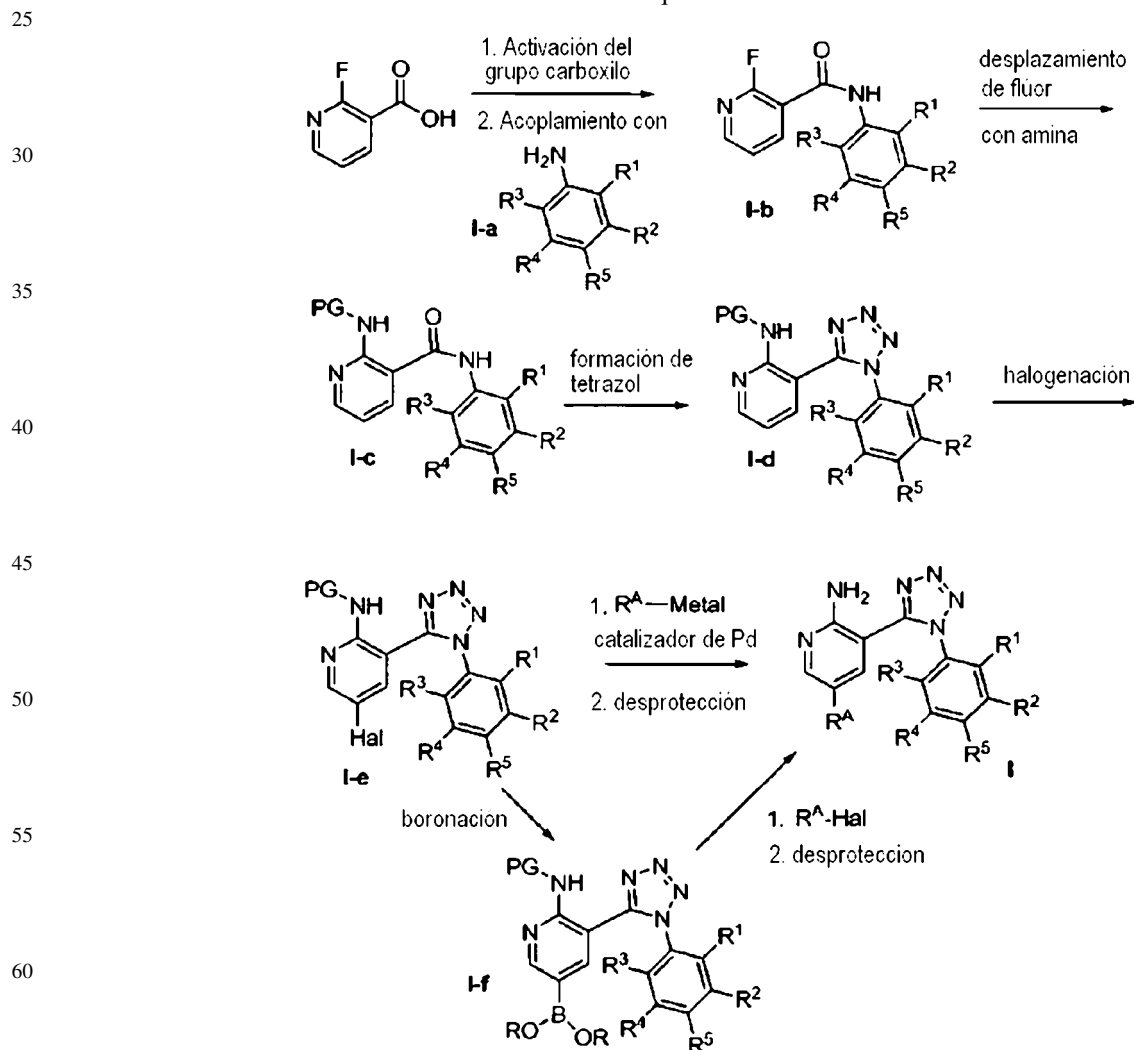
El grupo fluoro de un compuesto de fórmula I-b es desplazado entonces por una amina para formar un compuesto de fórmula I-c. La amina puede ser protegida con un grupo (PG) que mantiene el nitrógeno de la amina suficientemente nucleófilo para que se produzca el desplazamiento. Los ejemplos incluyen grupos protectores de amina de tipo *t*-butilo o bencilo. 65

ES 2 361 650 T3

El resto amida de un compuesto de fórmula I-c se transforma entonces en un anillo tetrazol para producir un compuesto de fórmula I-d. Esta transformación puede efectuarse mediante la reacción secuencial de la amida con trifenilfosfina y trimetilsilil azide, seguido de calentamiento. Alternativamente, el compuesto de fórmula I-c puede hacer reaccionar secuencialmente con 2,4-bis (4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson), hidracina y NaNO_2 .

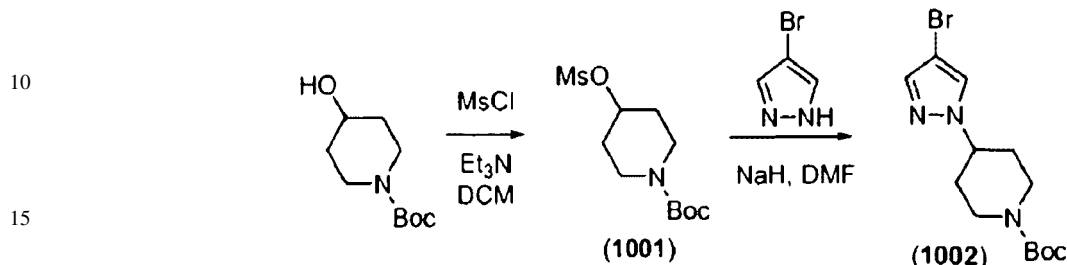
El anillo amino de piridina de un compuesto de fórmula I-d es halogenado a continuación para producir un compuesto de fórmula I-e. En un ejemplo, la halogenación se efectúa con N-bromosuccinimida para producir el bromuro. El compuesto de fórmula I-e puede hacerse reaccionar entonces con el intermedio R^{A} -Metal en una reacción de acoplamiento cruzado catalizada y se puede eliminar cualquier grupo protector para formar un compuesto de fórmula I, en donde R^{A} es tal como se ha definido en otra sección de la presente memoria. Los ejemplos no limitativos de R^{A} incluyen pirazoles, tiofenos, tienoazepinas o tiazoles sustituidos opcionalmente. El grupo Metal puede ser, por ejemplo, $-\text{B}(\text{OAlquilo})_2$ ó $-\text{B}(\text{OH})_2$ (reacción de Suzuki), $-\text{Mg}-\text{Hal}$ (reacción de Kumada), $-\text{Zn}-\text{Hal}$ (reacción de Negishi), $-\text{Sn}(\text{Alquilo})_3$ (reacción de Stille), $-\text{Si}(\text{Alquilo})_3$ (reacción de Hiyama), $-\text{Cu}-\text{Hal}$, $-\text{ZrCp}_2\text{Cl}$ ó $-\text{AlMe}_2$. El catalizador para la reacción de acoplamiento cruzado puede ser, por ejemplo, un sistema de catalizador de paladio/ligando (tal como, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_4$, $\text{Pd}[\text{P}(\text{Me})(\text{tBu}_3)]_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{BINAP}$ ó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{P}(\text{o-tol})_3$ (véase Fu y Littke, *Angew. Chem. Int. Ed.* 41: 4176-4211, 2002; Nicolaou y col., *Angew. Chem. Int. Ed.* 44: 4442-4489, 2005; o Hassen y col., *Chemical Reviews* 102(5): 1359-1469, 2002). Normalmente la reacción se lleva a cabo en presencia de una base. Alternativamente, el compuesto de fórmula I-e puede transformarse en un boronato o ácido borónico de fórmula I-f. La posterior reacción con R^{A} -haluro en una reacción de acoplamiento cruzado catalizada como la descrita anteriormente también produce un compuesto de fórmula I.

Esquema 1



Ejemplos sintéticos

Ejemplo 1

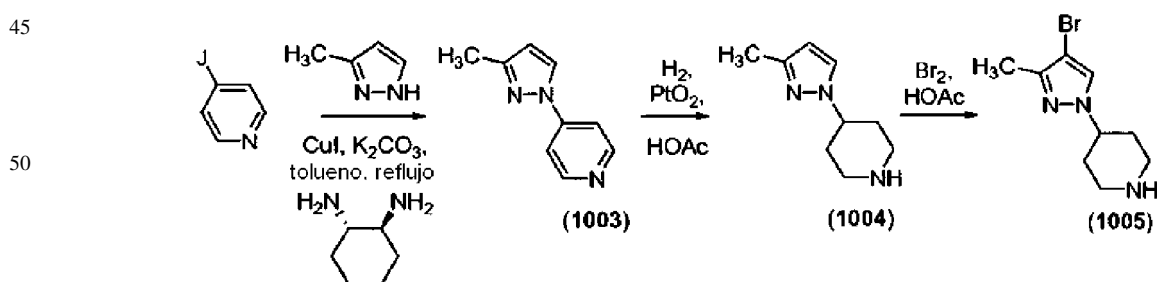
5 4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 Se disolvió *N*-Boc-4-hidroxipiperidina (30 g, 149,1 mmol, 1 eq.), trietil amina (22,87 mL, 164 mmol, 1,1 eq.) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (DMAP) (1,83 g, 14,98 mmol, 0,1 eq.) en cloruro de metileno anhidro (500 mL) y se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (12,12 mL, 156,6 mmol, 1,05 eq.). Al finalizar la adición, se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se lavó la reacción con agua (3 x 100 mL), a continuación con bicarbonato sódico saturado (3 x 100 mL), se extrajo con más cloruro de metileno, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar lugar a 40,83 g (146,2 mmol) de metanosulfonato de 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo (Compuesto 1001, 98% de rendimiento), un sólido de blanco sucio que se usó sin purificación adicional.

30 A una disolución de 4-bromopirazol (4,68 g, 31,83 mmol) en DMF (300 mL) a 0°C se le añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 1,27 g, 31,83 mmol). Se dejó la disolución agitando a 0°C durante una hora, punto en el cual se añadió gota a gota una disolución del Compuesto 1001 (9,78 g, 31,83 mmol) en DMF (50 mL). Se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora antes de llevarla a reflujo durante toda la noche. La desaparición de ambos reactivos de partida se monitorizó mediante TLC (1:1 de hexanos/acetato de etilo). La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se detuvo mediante la adición de NaCl acuoso (300 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL), se lavó con LiCl acuoso al 1% (3 x 200 mL), se secó y se concentró a vacío. El bromuro sin purificar resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-25% de acetato de etilo en hexanos) para dar lugar al Compuesto 1002.

Ejemplo 2

40 4-(4-bromo-3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidina



Se combinó 4-iodopiridina (15 g, 73,17 mmol, 1 eq.), yoduro de cobre (I) (696,7 mg, 3,66 mmol, 0,05 eq.) y K₂CO₃ (21,24 g, 153,7 mmol, 2,1 eq.) y se evacuó y purgó con N₂ tres veces. Se añadió tolueno (75 mL), seguido de la adición de *trans*-1,2-diaminociclohexano (1,76 mL, 14,63 mmol, 0,2 eq.) y 3-metil-1H-pirazol (6,6 g, 80,49 mmol, 1,1 eq.). Se selló la reacción y se agitó a 110°C durante una noche, a continuación se enfrió y se filtró a través de florisil, eluyendo con acetato de etilo. Las fracciones combinadas se concentraron y el producto se recrystalizó en éter y hexanos para dar lugar a 10,5 g (65,96 mmol) de 4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridina (Compuesto 1003, rendimiento del 90%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,1 (m, 2H); 7,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,65 (m, 2H); 6,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 2,38 (s, 3H).

65 Al compuesto 1003 (1,0 g, 6,3 mmol, 1 eq.) se le añadió una disolución de PtO₂ seco (286 mg, 1,26 mmol, 0,2 eq.) en ácido acético. La reacción se hidrogenó a 3,44 bar (50 psi) durante una noche. Se decantó el ácido acético y se lavó el catalizador con ácido acético adicional. Las fracciones combinadas que contenían producto fueron concentradas

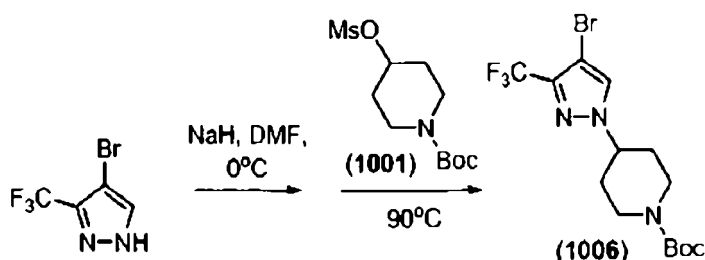
ES 2 361 650 T3

para dar lugar a 1,0 g (6,05 mmol) de 4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)piperidina (Compuesto 1004, rendimiento del 96%); RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,6 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 6,0 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 4,13 (m, 1H); 3,1 (m, 2H); 2,9 (m, 1H); 2,65 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 2,0-1,5 (m, 4H).

5 Al compuesto 1004 (en forma de sal de HCl, 1,0 g, 4,958 mmol, 1 eq.) en ácido acético glacial (5 mL) se le añadió Br₂ (0,281 mL, 5,45 mmol, 1,1 eq.) en ácido acético (5 mL) gota a gota. La reacción se sometió a reflujo durante 2 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró y se secó a vacío para dar lugar a 1,2 g (3,69 mmol) de 4-(4-bromo-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)piperidina (Compuesto 1005, rendimiento del 74%) en forma de sal de HBr; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,69 (bs, 1H); 8,56 (bs, 1H); 7,94 (s, 1H); 4,45-4,35 (m, 1H); 3,36 (m, 2H); 3,03 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 2,04 (m, 4H).

Ejemplo 3

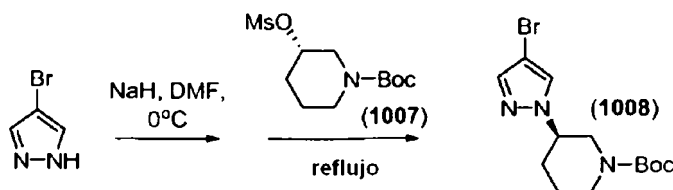
15 4-(4-Bromo-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



30 Se diluyó 4-bromo-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (0,96 g, 4,47 mmol, 1 eq.) en DMF anhidro (10 mL) y se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadió lentamente NaH (60% en aceite mineral, 230 mg, 5,75 mmol, 1,29 eq.) y la suspensión se agitó a 0°C durante 1 hora. Se diluyó 4-(metilsulfonyloxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 1001, 1,38 g, 4,94 mmol, 1,1 eq.) en DMF (3 mL) y se añadió a la mezcla enfriada. La reacción se agitó a 90°C durante una noche. Tras enfriar, la reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con hexanos:acetato de etilo para dar lugar a 1,23 g (3,09 mmol) de 4-(4-bromo-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 1006, rendimiento del 69%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,52 (s, 1H); 4,45-4,2 (m, 3H); 2,85 (m, 2H); 2,15 (m, 2H); 1,9 (m, 1H); 1,45 (m, 9H).

Ejemplo 4

45 3-(4-Bromo-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo



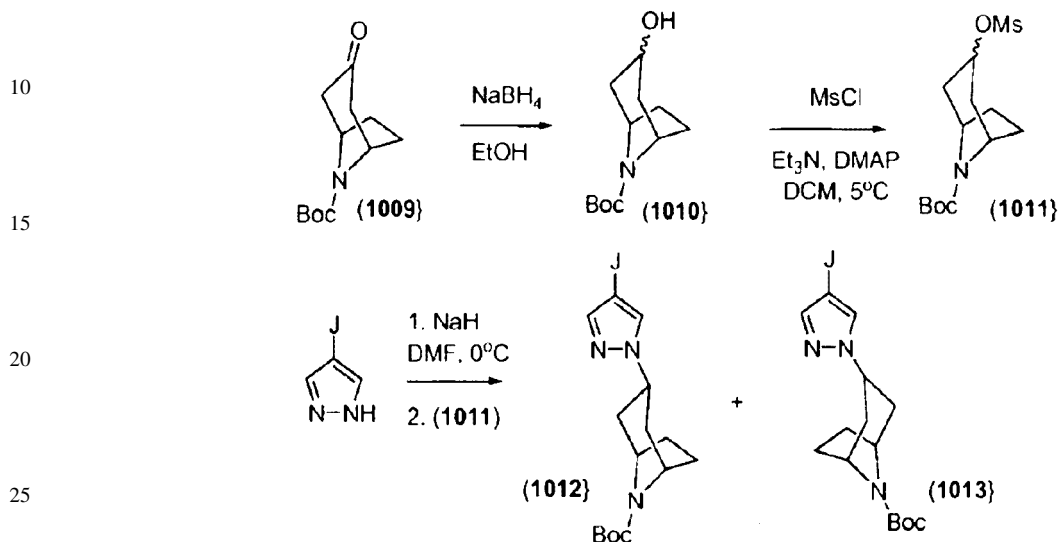
55 A una disolución de 4-bromopirazol (4,68 g, 31,83 mmol) en DMF (300 mL) a 0°C se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 1,27 g, 31,83 mmol). Se dejó agitando la disolución a 0°C durante una hora, punto en el cual se añadió gota a gota una disolución de *tert*-butil-éster de ácido (*S*)-3-metanosulfonyloxi-piperidin-1-carboxílico (Compuesto 1007, que se preparó a partir de 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo, 9,78 g, 31,83 mmol) en DMF (50 mL). Se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora antes de someterla a reflujo durante una noche. La desaparición de ambos reactivos de partida se monitorizó mediante TLC (1:1 de hexanos/acetato de etilo). La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se detuvo mediante la adición de LiCl acuoso al 1% (200 mL x 3), se secó y se concentró a vacío. El bromuro sin purificar resultante (Compuesto 1008) se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-25% acetato de etilo en hexanos) para producir 3-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo en forma de sólido cerúleo incoloro (4,54 g, rendimiento del 43%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,42 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 4,13-4,05 (m, 2H); 3,82 (d, J = 13,2 Hz, 1H); 3,20 (dd, J = 10,3, 14,0 Hz, 1H); 2,94-2,85 (m, 1H); 2,08, 1,97 (m, 2H); 1,74-1,45 (m, 2H) y 1,39 (s, 9H) ppm.

ES 2 361 650 T3

Ejemplo 5

3-(4-Yodo-pirazol-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (isómeros *endo* y *exo*, Compuestos 1012 y 1013, respectivamente)

5



20

25

30 Se disolvió éster de *tert*-butilo de ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (Compuesto 1009, 8 g, 35,5 mmol) en 100 mL de etanol. Se añadió en porciones borohidruro sódico (2 g, 53,5 mmol) a la disolución a temperatura ambiente. Tras agitar durante 3 horas, la reacción se evaporó a vacío para dar lugar a un aceite viscoso transparente. Se disolvió el aceite en diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para producir 7,55 g de éster de *tert*-butilo de ácido 3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (Compuesto 1010) en forma de sólido cristalino blanco; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 4,23 (dd, J = 2,7, 4,6 Hz, 1H); 4,18-4,06 (m, 2H); 2,17-2,06 (m, 1H); 1,99-1,91 (m, 3H); 1,72-1,50 (m, 5H); 1,47 (s, 9H).

35

40 El compuesto 1010 (7,55 g, 33,2 mmol), trietilamina (5,1 mL, 37 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (36 mg, 0,3 mmol) se mezclaron con 100 mL de diclorometano y se enfriaron hasta 5°C en un baño de hielo. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,6 mL, 33,2 mmol) gota a gota a la disolución y se calentó la reacción con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida para producir 10,2 g de éster de *tert*-butilo de ácido 3-metanosulfoniloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico como una mezcla de isómeros (Compuesto 1011) en forma de aceite amarillo transparente; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5,09-5,01 (m, 1H); 4,28 (s, 1H); 4,22 (s, 1H); 3,01 (s, 3H); 2,20-1,97 (m, 6H); 1,71-1,66 (m, 2H); 1,46 (s, 9H). Este compuesto se usó sin ninguna purificación adicional.

45

50 Se añadió lentamente hidruro sódico (60% en aceite mineral) (1,52 g, 38 mmol) a una disolución enfriada (0°C) de 4-iodopirazol (6,6 g, 34 mmol) en DMF anhidro (75 mL). Tras agitar durante 1 hora, se añadió a la reacción una disolución de éster de *tert*-butilo de ácido 3-metanosulfoniloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (Compuesto 1011, 10,2 g, 34 mmol) en 25 mL de DMF anhidro. Se calentó la reacción a 100°C durante 18 horas. Tras enfriar, la reacción se vertió en 50 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo fueron lavados con agua (2 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), secados sobre sulfato sódico anhidro, y se eliminaron los volátiles a presión reducida para producir 12,82 g de los compuestos del título 1012 y 1013, en forma de mezcla de isómeros *endo* y *exo*. Se purificó una porción de 4 g del material no purificado mediante cromatografía de gel de sílice de media presión eluyendo con un gradiente de 0%-10% de acetato de etilo en hexano durante 30 minutos, para dar lugar a 1,5 g del isómero *endo* como primer compuesto eluido, y 1,3 g del isómero *exo* como segundo compuesto eluido; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) isómero *endo*: δ 7,58 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,26 (s, 1H); 4,34 (q, J = 5,3 Hz, 1H); 4,27 (s, 2H); 2,44 (s, 4H); 1,89-1,85 (m, 2H); 1,60-1,53 (m, 2H); 1,49 (s, 9H); isómero *exo*: δ 7,48 (d, J = 0,4 Hz, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,26 (s, 1H); 4,68 (m, 1H); 4,37 (br s, 2H); 2,08-2,05 (m, 6H); 1,79-1,75 (m, 2H); 1,49 (s, 9H).

55

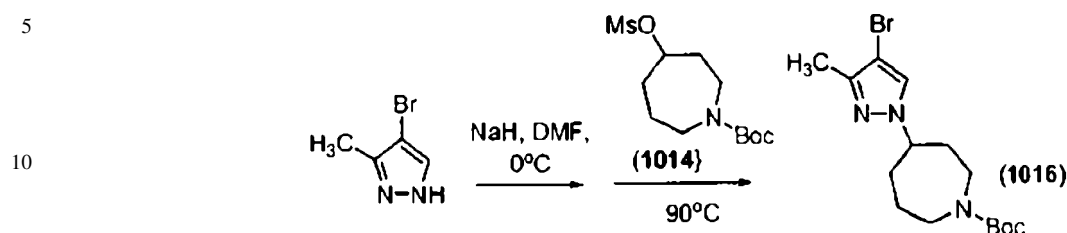
60

65

ES 2 361 650 T3

Ejemplo 6

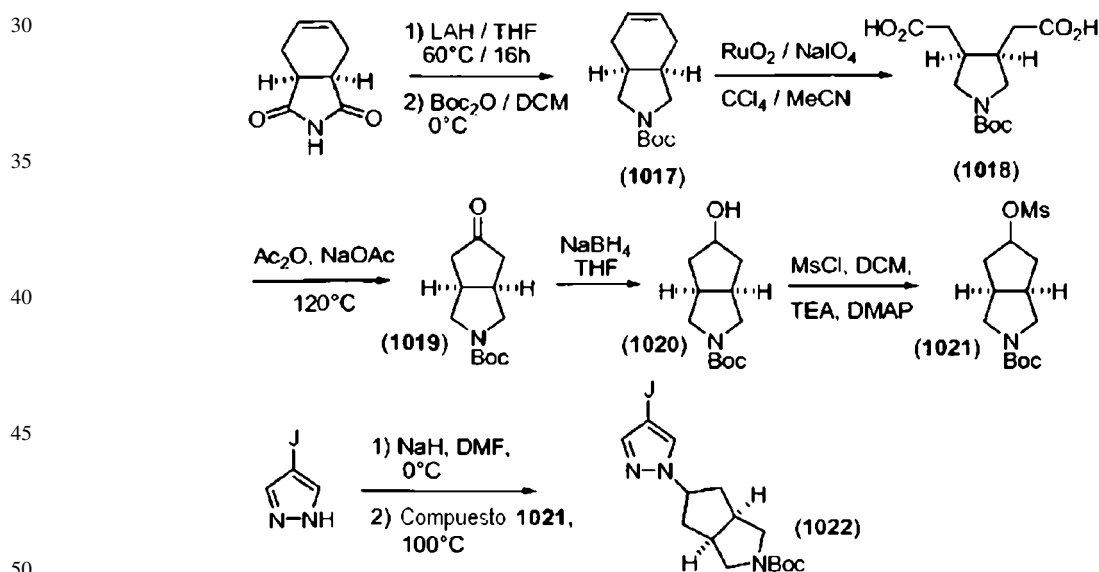
4-(4-Bromo-3-metil-1H-pirazol-1-il)azepan-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 Se diluyó 4-bromo-3-metil-1H-pirazol (1,0 g, 6,25 mmol, 1 eq.) en DMF (10 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió NaH (60% en aceite mineral, 275 mg, 6,87 mmol, 1,1 eq.) lentamente y se agitó a 0°C durante 1 hora. Se diluyó 4-
 20 (metilsulfonilo)azepan-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 1014, 1,85 g, 6,3 mmol, 1,01 eq.) en DMF (2,5 mL) y se añadió a la mezcla, y se calentó la reacción a 90°C durante una noche. Tras enfriar, la reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El aceite se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con hexanos:acetato de etilo para producir 0,59 g de 4-(4-bromo-3-metil-1H-pirazol-1-il)azepan-1-carboxilato de *tert*-
 butilo (Compuesto 1016, 1,65 mmol, rendimiento del 26%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,33 (s, 1H); 4,12 (m, 1H); 3,8-3,2 (m, 4H); 2,22 (s, 3H); 2,18-1,8 (m, 4H); 1,75-1,55 (m, 2H); 1,49 (m, 9H).

Ejemplo 7

5-(4-Yodo-1H-pirazol-1-il) hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3*a*R,6*a*S)-*tert*-butilo



55 A una disolución de LAH 1M en THF (800 mL; 0,8 mol; 2,3 eq.) a temperatura ambiente se le añadió, en porciones, tetrahydroftalimida (52,6 g; 0,348 mol; 1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 16 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se paró cuidadosamente mediante la adición secuencial de 30 mL de agua, 30 mL de THF, KOH acuoso al 15% (30 mL) y agua (100 mL). La mezcla se diluyó con 135 mL de éter, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró a través de un filtro de tierras diatomeas con un embudo filtrante de vidrio esmerilado de 600 mL, se lavó el filtro con 400 mL de DCM. El filtrado se concentró a vacío para dar lugar a (3*a*R,7*a*S)-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahidro-1H-isoindol en forma de aceite, que se usó directamente tal cual en la siguiente reacción.

60 Consiguientemente, el isoindol sin purificar (38,9 g; 0,313 mol; 1 eq.) en 400 mL de DCM seco a 0°C fue tratado con anhídrido de Boc (103 g; 0,470 mol; 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró a vacío hasta forma un aceite, que se disolvió en 800 mL de éter, se lavó con ácido cítrico 1M (2 x 170 mL), agua, NaHCO₃ saturado y salmuera. La parte orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró a vacío hasta obtener un aceite que se purificó haciéndolo pasar a través de un cartucho de gel de sílice, eluyendo con 15% de EtOAc/hexanos, para dar lugar a 3*a*,4,7,7*a*-tetrahydro-1H-isoindol-2(3H)-carboxilato de (3*a*R,7*a*S)-*tert*-butilo (Compuesto 1017, 69 g, rendimiento del 80% para las dos etapas); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 5,7 (s, 2H); 3,45 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 2,3 (m, 4H); 1,9 (m, 2H); 1,5 (s, 9H).

ES 2 361 650 T3

El compuesto 1017 (32,6 g, 0,146 mol; 1 eq.) en tetracloruro de carbono (320 mL), acetonitrilo (320 mL) y agua (500 mL) fue tratado con metaperyodato sódico (124,9 g; 0,588 mol; 4 eq.) seguido de un tratamiento con hidrato de óxido de rutenio catalítico (778 mg; 5,8 mmol; 0,04 eq.). La mezcla se agitó vigorosamente durante 24 horas a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (450 mL) y agua (80 mL), y se filtró a través de un filtro de tierras de diatomeas. El filtrado se hizo pasar a través de un pequeño cartucho de sílice, usando DCM como eluyente, y se concentró a vacío para dar lugar a ácido 2,2'-((3*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3,4-diil)diacético (Compuesto 1018, 33,18 g; rendimiento del 80%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,55 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 2,8 (m, 2H); 2,45 (m, 4H); 1,5 (s, 9H).

El Compuesto 1018 (33,18 g; 0,115 mol) en 202 mL de anhídrido acético fue tratado con acetato de sodio (0,093 mol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 3 horas y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El material filtrado se lavó con éter (2 x 200 mL) y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (30% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 5-oxohexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de (3*aR*,6*aS*)-*tert*-butilo (Compuesto 1020, 3,79 g; rendimiento del 55%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,7 (m, 2H); 3,25 (m, 2H); 2,9 (m, 2H); 2,5 (dd, 2H); 2,2 (dd, 2H); 1,5 (s, 9H).

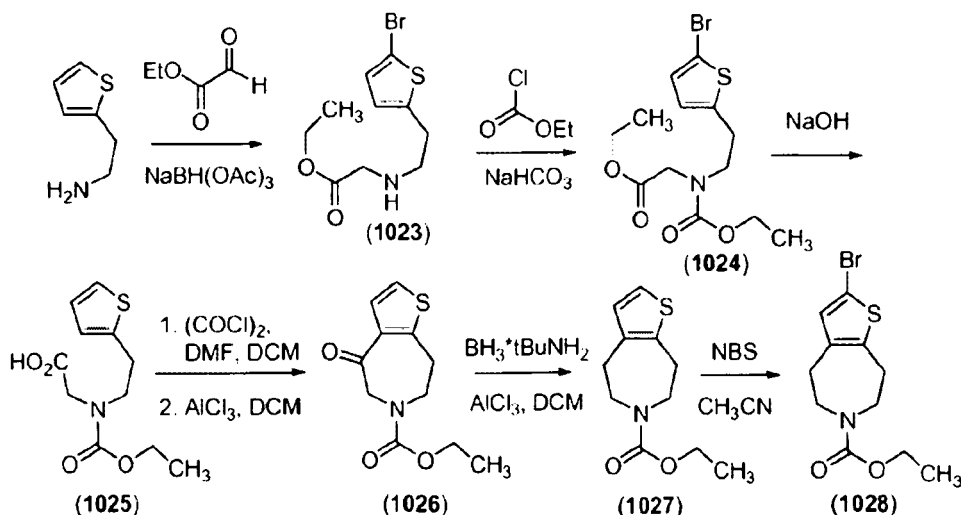
El Compuesto 1019 (4 g; 0,018 mol) se disolvió en 50 mL de etanol. Se añadió borohidruro sódico en porciones a temperatura ambiente. Tras agitar durante 3 horas, la reacción se concentró a vacío. El aceite resultante se disolvió en DCM (200 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para producir 5-hidroxihexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de (3*aR*,6*aS*)-*tert*-butilo (Compuesto 1020, 3,79 g; rendimiento del 93%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,2 (m, 1H); 3,55 (dd, 2H); 3,4 (dd, 2H); 2,7 (m, 2H); 2,2 (m, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,5 (s, 9H).

El Compuesto 1020 (3,79 g; 0,0168 mol; 1 eq.), TEA (0,0187 mol; 1,11 eq.) y DMAP (20 mg; 0,168 mmol; 0,01 eq.) fueron disueltos en 50 mL de DCM seco y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Se añadió lentamente cloruro de mesilo (1,31 mL; 0,0168 mol; 1 eq.) gota a gota a la disolución y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para producir metanosulfonato de (3*aR*,6*aS*)-(*tert*-butoxicarbonil)-octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-ilo (Compuesto 1021) en forma de aceite, que se utilizó directamente tal cual en la siguiente etapa.

Se añadió lentamente hidruro sódico (60% en aceite mineral, 740 mg; 0,184 mol; 1,1 eq.) a una disolución enfriada a 0°C de 4-yodopirazol (3,26 g; 0,0168 mol; 1 eq.) en 38 mL de DMF seco. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a continuación se añadió una disolución del Compuesto 1021 (5,13 g; 0,0168 mol; 1 eq.) en 12 mL de DMF. Se calentó la reacción a 100°C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua y a continuación con salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice de media presión (25%-40% EtOAc/hexanos) para proporcionar 5-(4-yodo-1*H*-pirazol-1-il)-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de (3*aR*,6*aS*)-*tert*-butilo (Compuesto 1022, 5,51 g, rendimiento del 60%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,5 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 4,9 (m, 1H); 3,7 (m, 2H); 3,2 (m, 2H); 2,9 (m, 2H); 2,4 (m, 2H); 2,2 (m, 2H); 1,5 (s, 9H).

Ejemplo 8

2-Bromo-4,5,7,8-tetrahidrotienol[3,2-*d*]azepin-6-carboxilato de etilo



ES 2 361 650 T3

A una disolución de 2-(tiofen-2-il)-etanamina (20 g, 157,4 mmol) en CH_2Cl_2 a 0°C se añadió glioxilato de etilo seguido de ácido acético (4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos seguido de la adición de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (40 g, 204,7 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante otra hora más y se añadieron 7 mL de ácido acético. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó hasta consumir completamente la 2-(tiofen-2-il)-etanamina. La mezcla de reacción se concentró a vacío para producir el compuesto 1023, que se procesó en THF (500 mL) y se trató con NaHCO_3 sólido (40 g, 472,2 mmol) a 0°C . Esto vino seguido de la adición de clorofornato de etilo (19,5 mL, 157 mmol) y de la adición lenta de una disolución de NaHCO_3 saturada en agua hasta que la evolución de gas fue mínima. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con disolución salina y concentradas para obtener el producto sin purificar, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir 2-(5-bromotiofen-2-il)-etilcarbamato de etil-(etoxicarbonil)-metilo (Compuesto 1023, 15,0 g, rendimiento del 34%); ES-MS: 286,2 (M+H).

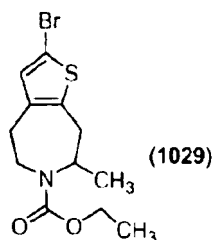
A una disolución del Compuesto 1024 (30,0 g, 105,26 mmol) en etanol a 0°C se añadió gota a gota 200 mL de NaOH 1N. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se extrajo con Et_2O para eliminar los reactivos iniciales no reaccionados y la se acidificó la capa acuosa con HCl 1N hasta alcanzar pH 1. La disolución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 mL) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con disolución salina, se secaron (Na_2SO_4), se filtró y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener el producto sin purificar, que se lavó con pentano para proporcionar ácido 2-(*N*-(etoxicarbonil)-*N*-(2-(tiofen-2-il)-etil)-amino)-acético (Compuesto 1025, rendimiento del 74%) como un sólido incoloro; ES-MS: 258,2 (M+H).

Se disolvió el Compuesto 1025 (14 g, 54,41 mmol) en diclorometano seco (300 mL). A esta suspensión se le añadió 0,1 mL de DMF, seguido de la adición cuidadosa de cloruro de oxalilo (10,4 g, 81,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, tiempo al cual se añadió 0,5 mL de cloruro de oxalilo adicional. El disolvente se evaporó a vacío para producir cloruro de 2-(*N*-(etoxicarbonil)-*N*-(2-(tiofen-2-il)etil) amino)-acetilo. Este cloruro de ácido se volvió a disolver en DCM seco (300 mL) y se añadió AlCl_3 (18,1 g, 135,74 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se paró mediante una adición lenta de etanol (aproximadamente 10 mL). A continuación la mezcla se vertió en hielo y se agitó durante 1 hora. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir 4,5,7,8-tetrahidro-4-oxotieno[3,2-*d*]azepin-6-carboxilato de etilo (Compuesto 1026, 7,4 g, 30,92 mmol).

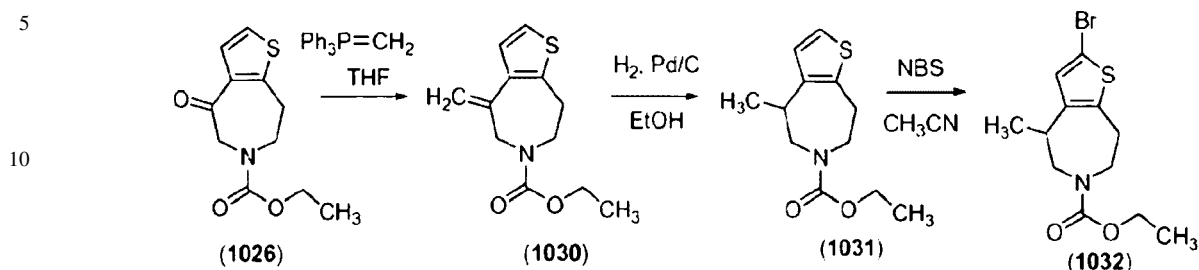
Se enfrió hasta 0°C una suspensión de AlCl_3 (6,7 g, 50,25 mmol) en DCM seco (60 mL) y se añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{tBuNH}_2$ sólido (8,7 g, 100 mmol). Tras agitar a 0°C durante 5 minutos, se añadió una disolución del Compuesto 1026 (4 g, 16,72 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, monitorizando el progreso mediante TLC. La mezcla se paró con cuidado mediante la adición de HCl 2N (se observó la evolución del gas). Cuando cesó la evolución de gas, se añadió más HCl 2N y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 100 mL). Las capas de DCM combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas y el filtrado se evaporó a vacío para producir 4,5,7,8-tetrahidrotieno[3,2-*d*]azepin-6-carboxilato de etilo (Compuesto 1027) en forma de sólido blanco. Este producto se usó directamente sin purificación en reacciones posteriores.

El Compuesto 1027 (16,72 mmol) se disolvió en CH_3CN (150 mL) y se añadió NBS (4,74 g, 26,63 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se vertió en una disolución de Na_2SO_3 (200 mL)/ NaOH 6N (5 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 2-(2-bromo-4,5,7,8-tetrahidrotieno[3,2-*d*]azepin-6-il)-acetato de etilo (Compuesto 1028, 3,1 g, 10,20 mmol).

Se usó el mismo procedimiento con 1-(tiofen-2-il)-propan-2-amina como material de partida para producir 2-bromo-4,5,7,8-tetrahidro-7-metiltieno[3,2-*d*]azepin-6-carboxilato de etilo (Compuesto 1029).



Ejemplo 9

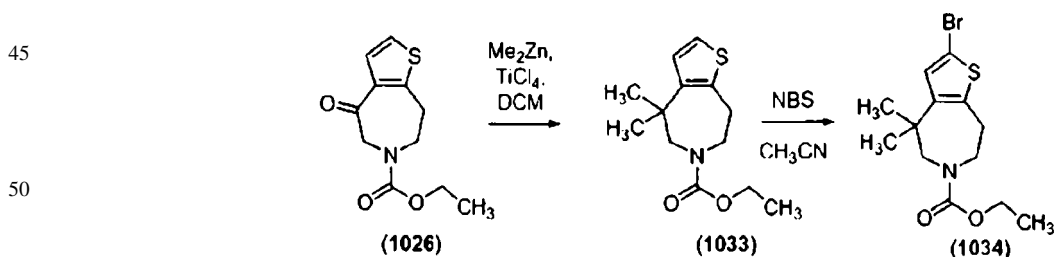
2-Bromo-4,5,7,8-tetrahidro-4-metiltieno[3,2-*d*]azepin-6-carboxilato de etilo

Se enfrió a 0°C una suspensión de bromuro de metil(trifenilfosfinio) (1 g, 2,8 mmol) en THF anhidro (10 mL). A dicha suspensión se añadió hexameteildisilazide potásico (KHMDS, 520 mg, 2,6 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, se añadió el Compuesto 1026 (480 mg, 2,0 mmol) y se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir 4-metilen-7,8-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*d*]azepin-6(5*H*)-carboxilato de etilo (Compuesto 1030, 310 mg, rendimiento del 65%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,90 (s, 2H); 5,17-5,02 (m, 2H); 4,12 (d, J = 22,3 Hz, 2H); 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,65-3,58 (m, 2H); 2,97-2,94 (m, 2H); 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Se disolvió el Compuesto 1030 (310 mg, 1,31 mmol) en etanol (50 mL). La disolución se desgasificó tres veces antes de la adición de Pd/C al 10% (100 mg). El matraz se cargó con hidrógeno a presión atmosférica (globo de H₂) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de tierras de diatomeas y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida para producir 4,5,7,8-tetrahidro-4-metiltieno[3,2-*d*]azepin-6-carboxilato de etilo (Compuesto 1031), que se utilizó en reacciones sucesivas sin purificación adicional.

A una disolución del Compuesto 1031 en acetonitrilo (30 mL) se añadió NBS (233 mg, 1,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se detuvo la reacción mediante la adición de una disolución acuosa de Na₂SO₃ y de una disolución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Tras secar sobre MgSO₄, la fracción orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice de media presión para producir 2-bromo-4-metil-7,8-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*d*]azepin-6(5*H*)-carboxilato de etilo (Compuesto 1032, 280 mg, 0,88 mmol, 67%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,82 (s, 1H); 4,18 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 3,71-3,47 (m, 4H); 3,10-2,90 (m, 3H) y 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 10

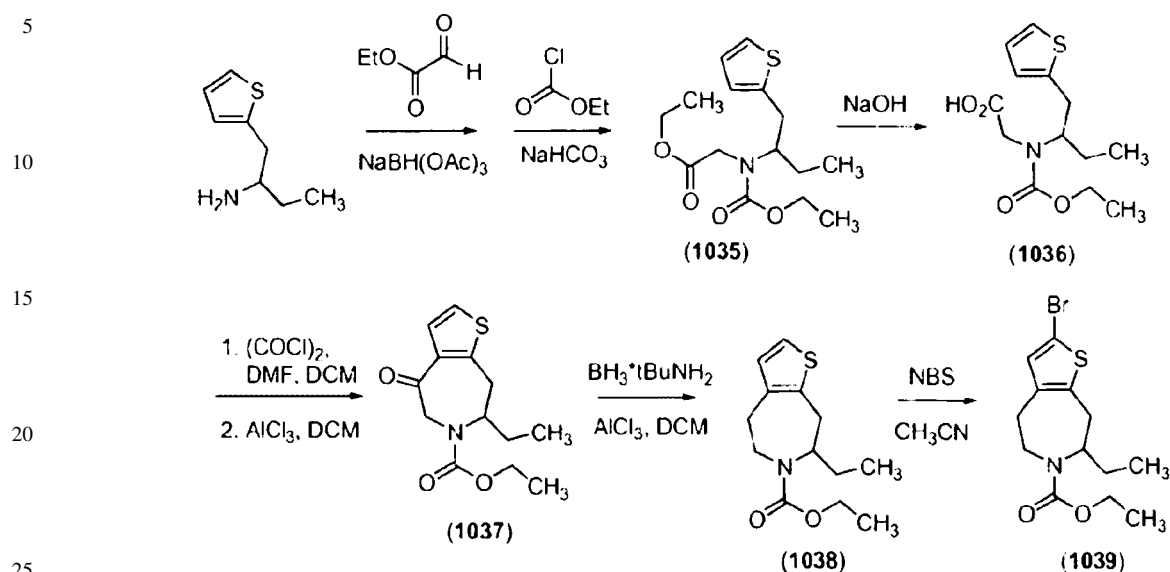
2-Bromo-4,5,7,8-tetrahidro-4,4-dimetiltieno[3,2-*d*]azepin-6-carboxilato de etilo

A DCM anhidro (100 mL) a -78°C se añadió TiCl₄ (4,76 g, 25,1 mmol) y Me₂Zn (2,0 M en PhMe, 13 mL, 26,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 5 minutos, a continuación se añadió lentamente una disolución de 4-oxo-7,8-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*d*]azepin-6-carboxilato de etilo (1 g, 4,18 mmol) en DCM (10 mL). Tras la adición, se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Entonces se vertió cuidadosamente la disolución en un baño de agua con hielo y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo sin purificar, que contenía el Compuesto 1033, se disolvió en acetonitrilo (100 mL). A esta disolución se añadió NBS (0,82 g, 4,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se detuvo la reacción mediante la adición de una disolución acuosa de Na₂SO₃ y una disolución saturada de NaHCO₃. La disolución acuosa se extrajo con EtOAc, la fracción orgánica se secó sobre MgSO₄ y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice de media presión para producir 2-bromo-4,4-dimetil-7,8-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*d*]azepin-6-carboxilato de etilo (Compuesto 1034, 1 g, 3,0 mmol, rendimiento del 72%); LCMS (M+H) = 332,0; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,87 (s, 1H); 4,19 (q, J = 6,6 Hz, 2H); 3,67-3,58 (m, 2H); 3,58 (s, 1H); 3,51 (s, 1H); 2,93 (m, 2H) y 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm.

ES 2 361 650 T3

Ejemplo 11

2-Bromo-7-etil-4,5,7,8-tetrahidrotieno[3,2-d]azepin-6-carboxilato de etilo



A una disolución de 1-(tiofen-2-il)-butan-2-amina (2,1 g, 13,72 mmol) en cloruro de metileno (40 mL) se añadió glioxilato de etilo (2,80 g, 13,72 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió una gota de ácido acético, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 75 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (4,36 g, 20,58 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas antes de ser parada mediante la adición de 5 mL de ácido acético. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en 40 mL de THF. Se añadió cuidadosamente bicarbonato sódico saturado (40 mL), seguido de la adición de cloroformato de etilo (2,978 g, 2,624 mL, 27,44 mmol). Posteriormente se añadió en porciones NaHCO_3 sólido hasta que cesó la producción de gas. La reacción se agitó a temperatura ambiente una noche y se extrajo con EtOAc (2x). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida y el aceite amarillo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de 0-35% de EtOAc/hexanos como eluyente, para producir 2-(etoxicarbonil-(1-(tiofen-2-il)-butan-2-il)-amino)-acetato de etilo (Compuesto 1035, 3,03 g) en forma de aceite incoloro.

Se trató una disolución de Compuesto 1035 (3,03 g, 9,668 mmol) en EtOH (50 mL) con NaOH 1M (48 mL) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con 50 mL de NaOH 1 M y 100 mL de agua, se lavó con EtOAc y la capa acuosa se acidificó con HCl 6M (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2x). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y los compuestos volátiles fueron evaporados a vacío para dar lugar a 2,23 g de ácido (etoxicarbonil-(1-tiofen-2-ilmetil-propil)-amino)-acético (Compuesto 1036).

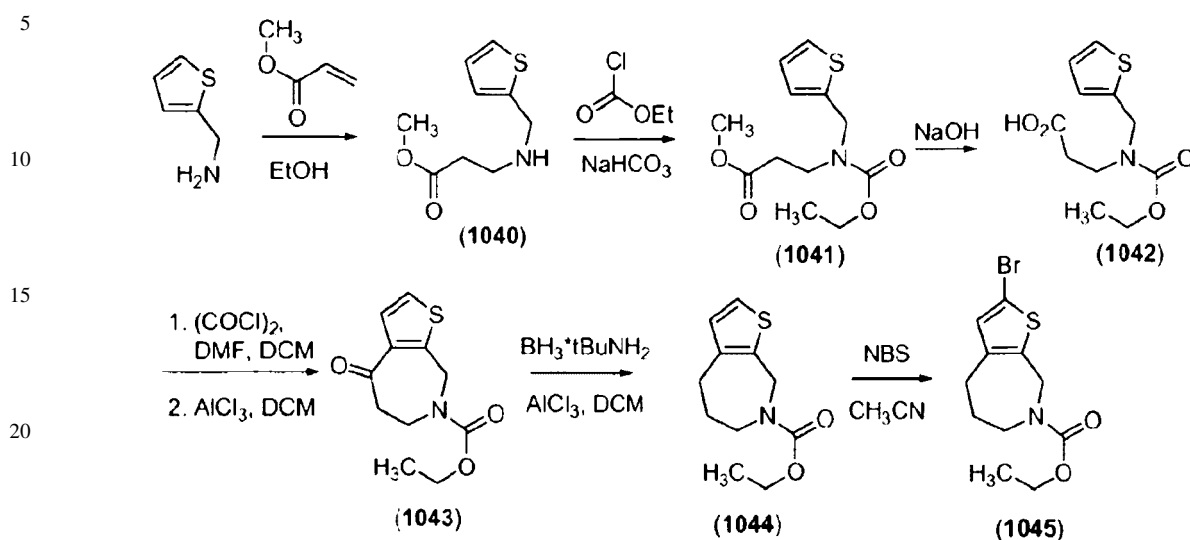
A una disolución de Compuesto 1036 (2,25 g, 7,885 mmol) en DCM (35 mL) se añadió 0,1 mL de DMF seguido de la adición de cloruro de oxalilo (1,502 g, 1,032 mL, 11,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y los compuestos volátiles fueron eliminados a vacío. El residuo fue procesado en benceno y se volvieron a eliminar los compuestos volátiles a vacío (2X), seguido de un secado a vacío. El residuo se procesó en DCM seco (35 mL) y se añadió AlCl_3 (3,679 g, 27,59 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y la reacción se paró con etanol. La disolución resultante se vertió sobre agua con hielo y se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de 5%-20% de etilo/hexanos como eluyente, para producir 7-etil-4-oxo-7,8-dihidro-4H-tieno[2,3-d]azepin-6(5H)-carboxilato de etilo (Compuesto 1037, 671 mg).

Se añadió cloruro de aluminio (972,2 mg, 7,291 mmol) a DCM (60 mL) a 0°C , seguido de la adición de complejo de borano-*tert*-butilamina (1,268 g, 14,58 mmol). A la mezcla se añadió una disolución de Compuesto 1037 (650 mg, 2,431 mmol) en DCM (5 mL). Se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas, seguido de la detención de la reacción con una disolución de HCl 2N hasta que cesó la producción de gas. La mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante (Compuesto 1038) se disolvió en acetonitrilo y se añadió gota a gota *N*-bromosuccinimida (432,7 mg, 2,431 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de 0-20% de EtOAc/hexanos como eluyente para producir 2-bromo-7-etil-7,8-dihidro-4H-tieno[2,3-d]azepin-6(5H)-carboxilato (Compuesto 1039, 300 mg).

ES 2 361 650 T3

Ejemplo 12

2-Bromo-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]azepin-7(8H)-carboxilato de etilo



A una disolución de tiofen-2-ilmetanamina (20,0 g, 176,7 mmol) en etanol (1 L) a 0°C se añadió acrilato de metilo (15,21 g, 176,7 mmol). Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante una noche, punto en el cual el análisis de HPLC indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó a vacío para producir 3-(tiofen-2-ilmetilamino)-propanoato de metilo (Compuesto 1040) en forma de aceite tostado claro (35,21 g, 99%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,28 (s, CHCl₃), 7,22 (dd, J = 1,5, 4,7 Hz, 1H); 6,97-6,95 (m, 2H); 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 4,02 (s, 3H); 3,69 (d, J = 5,0 Hz, 2H); 2,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H) y 2,57-2,48 (m, 2H).

A una disolución del Compuesto 1040 (35,2 g, 176,6 mmol) en agua/THF 1:1 (1 L) se añadió bicarbonato sódico sólido (32,6 g, 388,6 mmol) y cloromato de etilo (20,3 mL, 212,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, punto en el cual el LCMS indicó una desaparición completa del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida para producir 3-(etoxicarbonil-(tiofen-2-ilmetil)-amino)-propanoato de metilo en forma de aceite amarillo claro (Compuesto 1041, 19,9 g, 41%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,20-7,12 (m, 1H); 6,94-6,83 (m, 2H); 4,56 (s, 2H); 4,10 (td, J = 14,5, 7,3 Hz, 2H); 3,52 (s, 3H); 3,46 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 2,47-2,39 (m, 2H); 1,97 (s, H) y 1,24-1,15 (m, 3H) ppm. La capa acuosa contenía algo de ácido 3-(etoxicarbonil-(tiofen-2-ilmetil)-amino)-propanoico (Compuesto 1042) resultante de la hidrólisis del éster metílico. El Compuesto 1042 podría aislarse ajustando el pH de la capa acuosa a 2 con HCl 6M seguido de extracción con *n*-BuOH al 10% en cloroformo, que tras concentración dio lugar al ácido carboxílico en forma de aceite amarillo pálido (17,33 g).

Se agitó una disolución de Compuesto 1041 (19,9 g, 73,3 mmol) en etanol (700 mL) que contenía KOH (4,94 g, 88,01 mmol) a temperatura ambiente durante 3 horas, tiempo al cual el análisis de LCMS indicó una desaparición completa del material de partida. La reacción sin purificar se concentró a vacío, se ajustó el pH a 2 mediante la adición de HCl 1M y la disolución resultante se extrajo con *n*-BuOH al 10% en cloroformo. La fracción orgánica se concentró para producir ácido 3-(etoxicarbonil-(tiofen-2-il)-amino)-propanoico en forma de aceite tostado claro (Compuesto 1042, 17,1 g, 90%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,19-7,11 (m, 1H); 6,87 (dd, J = 3,3, 5,0 Hz, 2H); 4,58 (s, 2H); 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,47 (t, J = 6,9 Hz, 4H) y 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

A una disolución de Compuesto 1042 (5,0 g, 19,43 mmol) en cloruro de metileno (200 mL) que contenía una gota de DMF a 0°C se añadió cloruro de oxalilo (2,03 mL, 23,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis de LCMS (tras detener la reacción en la alícuota analizada con bencilamina) indicó una conversión completa del intermedio de cloruro de acilo. La reacción se concentró un 50%, punto en el cual se añadió cloruro de aluminio sólido (5,18 g, 38,86 mmol). A continuación se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió cuidadosamente metanol (50 mL). Una vez que la producción de gas había cesado, se extrajo la reacción con *n*-BuOH al 10% en cloroformo, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-50% acetato de etilo/hexanos) para producir 4-oxo-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-*c*]azepin-7(8H)-carboxilato de etilo (Compuesto 1043) en forma de aceite tostado claro (1,27 g, 27%).

Se molieron partículas de borano-*t*-butilamina (2,77 g, 31,84 mmol) y se suspendieron en cloruro de metileno (300 mL) a 0°C. Se añadió tricloruro de aluminio sólido (2,12 g, 15,92 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El Compuesto 1043 (1,27 g, 5,31 mmol) se añadió lentamente y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante una noche. La reacción se detuvo mediante la adición de etanol (50 mL) y a continuación de cloruro amónico saturado (100 mL). La mezcla se llevó a pH neutro con bicarbonato sódico saturado, se extrajo

ES 2 361 650 T3

con acetato de etilo (3 x 100 mL) y se concentró para producir 5,6-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]azepin-7(8*H*)-carboxilato de etilo (Compuesto 1044) en forma de aceite tostado; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,95-6,85 (m, 1H); 6,70 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 4,49 (s, 2H); 4,18-4,00 (m, 2H); 3,66-3,58 (m, 2H); 2,77 (t, J = 5,7 Hz, 2H); 1,62 (qn, J = 6,0 Hz, 2H) y 1,24-1,08 (m, 3H).

5

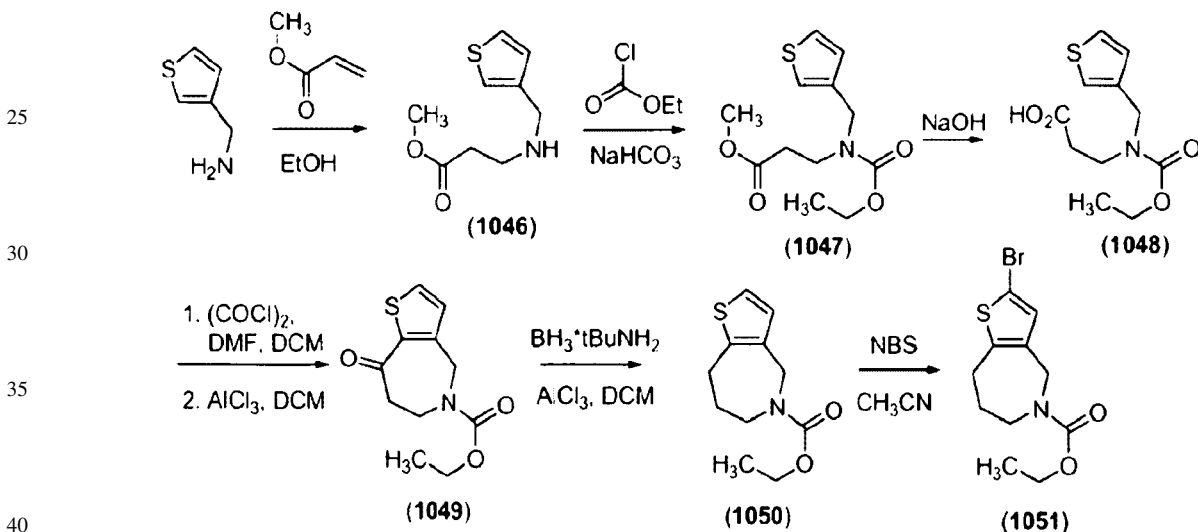
A una disolución de Compuesto 1044 (1,78 g, 7,90 mmol) en acetonitrilo (80 mL) a 0°C se añadió lentamente NBS (1,69 g, 9,48 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, punto en el cual el análisis de HPLC indicó la desaparición de material de partida. La reacción se detuvo mediante la adición de bicarbonato sódico saturado (50 mL) y se agitó durante una hora. A continuación la reacción se extrajo con éter dietílico (3 x 100 mL), la fracción orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de sílice (5-30% de acetato de etilo en hexanos) para producir 2-bromo-5,6-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]azepin-7(8*H*)-carboxilato de etilo en forma de aceite amarillo claro (Compuesto 1045, 2,07 g, rendimiento del 86%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,67 (s, 1H); 4,38 (s, 2H); 4,15-3,99 (m, 4H); 3,64 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H) y 1,22-1,09 (m, 3H).

15

Ejemplo 13

2-Bromo-7,8-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]azepin-5-carboxilato de etilo

20



40

A una disolución de tieno-3-ilmetanamina (4,0 g, 35,34 mmol) y acrilato de etilo (0,921 mL, 35,34 mmol) en etanol se agitó a temperatura ambiente durante una noche, punto en el cual el análisis de HPLC indicó la desaparición del material de partida. La reacción se concentró para producir 3-(tieno-3-ilmetilamino)-propanoato de etilo (Compuesto 1046, 3,36 g, rendimiento del 45%) en forma de aceite amarillo claro.

45

A una disolución de Compuesto 1046 (3,36 g, 15,75 mmol) en etanol (100 mL) se añadió bicarbonato sódico saturado (25 mL) y cloruro de etilo (1,801 mL, 18,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró a presión reducida, se acidificó con HCl 6N y se extrajo con *n*-BuOH al 10% en cloroformo. La fracción orgánica se concentró para producir ácido 3-(etoxicarbonil-(tieno-3-ilmetil)-amino)-propanoico en forma de aceite tostado (Compuesto 1048, 2,04 g, 50%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,56-7,48 (m, 1H); 7,44-7,38 (m, 2H); 4,75 (s, 2H); 4,49-4,39 (m, 4H); 3,92-3,77 (m, 2H); 2,62-2,58 (m, 2H) y 1,68-1,48 (m, 3H).

55

A una disolución de Compuesto 1048 (2,05 g, 7,97 mmol) en cloruro de metileno (80 mL) que contenía una gota de DMF a 0°C se añadió cloruro de oxalilo (4,78 mL, 9,56 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante una hora y los compuestos volátiles fueron eliminados a vacío. El intermedio de cloruro de acilo resultante se disolvió en cloruro de metileno y se enfrió a 0°C, seguido de la adición de tricloruro de aluminio (2,66 g, 19,92 mmol). Se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante una noche. La reacción se detuvo con cuidado con etanol (25 mL) y se dejó agitando durante 30 minutos antes de lavar con 100 mL de HCl 1N, bicarbonato sódico saturado, y nuevamente con HCl 1N. La capa orgánica se secó, se filtró a través de sílice con la ayuda de cloruro de metileno/etanol, a continuación se concentró a presión reducida para dar lugar a 8-oxo-7,8-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]azepin-5-carboxilato de etilo en forma de aceite amarillo claro (Compuesto 1049, 1,645 g, 86%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,51 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 6,89 (dd, J = 5,1, 9,0 Hz, 1H); 4,82 (s, 2H); 4,10 (qn, J = 7,0 Hz, 2H); 3,66 (t, J = 10,9 Hz, 2H); 2,97-2,90 (m, 2H) y 1,21 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

60

65

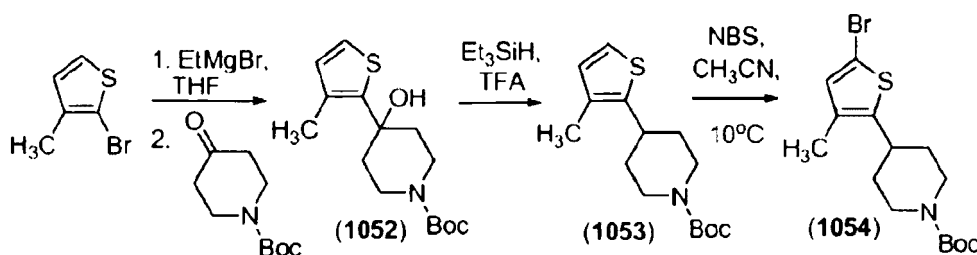
ES 2 361 650 T3

Se molieron partículas de borano-*t*-butilamina (3,59 g, 41,24 mmol) y se suspendieron en cloruro de metileno (70 mL) a 0°C. Se añadió tricloruro de aluminio sólido (2,75 g, 20,62 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió lentamente el Compuesto 1049 (1,27 g, 5,31 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante una noche. Se detuvo la reacción mediante la adición de etanol (50 mL) y de cloruro de amonio saturado (100 mL). Se llevó la mezcla a pH neutro con bicarbonato sódico saturado, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y se concentró a presión reducida para proporcionar 7,8-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]azepin-5-carboxilato de etilo (Compuesto 1050) en forma de aceite tostado; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,91 (d, J = 4,9 Hz, 1H); 4,45 (d, J = 16,5 Hz, 2H); 4,08 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 3,72 (s, 2H); 2,94 (t, J = 5,8 Hz, 2H); 1,86 (d, J = 2,0 Hz, 2H); 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 3H) y 0,07 (s, H).

A una disolución de Compuesto 1050 (1,53 g, 6,79 mmol) en acetonitrilo (70 mL) a 0°C se añadió lentamente NBS (1,69 g, 9,48 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, punto en el cual el análisis de HPLC indicó la desaparición del material de partida. La reacción se detuvo mediante la adición de bicarbonato sódico saturado (50 mL) y se agitó durante una hora. La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 100 mL), los compuestos volátiles fueron eliminados a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-30% de acetato de etilo en hexanos) para producir 2-bromo-7,8-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]azepin-5-carboxilato de etilo en forma de aceite amarillo claro (Compuesto 1051, 2,07 g, rendimiento del 86%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,84-6,70 (m, 1H); 4,30 (d, J = 15,4 Hz, 2H); 4,02 (q, J = 6,7 Hz, 2H); 3,63 (s, 2H); 2,78 (dd, J = 4,6, 5,7 Hz, 2H); 1,80 (s, 2H) y 1,16 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 14

4-(5-Bromo-3-metiltiofen-2-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



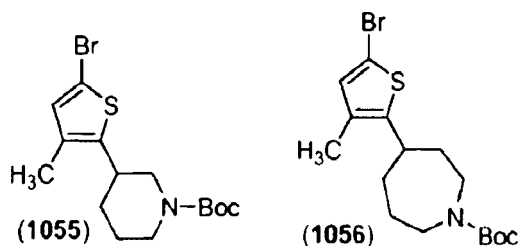
A una disolución de EtMgBr (300 mL de 1,0 M, 300 mmol) en THF (400 mL) a temperatura ambiente se añadió 2-bromo-3-metiltiofeno (48,28 g, 272,7 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (54,33 g, 272,7 mmol) en THF a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 3 horas y se añadió HCl 2N para detener la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, disolución saturada de NaHCO₃, y se secaron sobre MgSO₄. La eliminación de los compuestos volátiles dio lugar a un producto gomoso, al que se añadió EtOAc. Tras agitar durante 10 minutos se formó un precipitado blanco, que se recolectó mediante filtración y se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó de nuevo y la etapa de precipitación se repitió para obtener producto adicional, que se combinó con el sólido recolectado previamente para producir 4-hidroxi-4-(3-metiltiofen-2-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 1052, 58 g, rendimiento del 71,5%); RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 6,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 5,47 (s, 1H); 3,82 (brd, 2H); 3,09 (brs, 2H); 2,26 (s, 3H); 1,84-1,79 (m, 4H) y 1,41 (s, 9H).

A una disolución de Compuesto 1052 (41,5 g, 139,5 mmol) en DCM seco (400 mL) se añadió trietilsilano (81,10 g, 111,4 mL, 697,5 mmol). La mezcla se enfrió hasta -78°C y se añadió lentamente TFA (79,53 g, 53,74 mL, 697,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a -10°C con agitación durante 3 horas. Se añadió TFA adicional y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Los compuestos volátiles fueron eliminados a vacío y el residuo se vertió en una disolución de HCl 2N. La disolución acuosa se lavó con hexanos, seguido de un ajuste del pH a 12 con NaOH sólido en atmósfera de nitrógeno. A esta disolución básica se añadió un volumen igual de DCM, seguido de la adición de di-*t*-butildicarbonato (36,53 g, 167,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se extrajo con DCM, la fracción orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío para producir 4-(3-metiltiofen-2-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 1053), que se usó tal cual en la siguiente reacción.

A una disolución de 4-(5-bromo-3-metiltiofen-2-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (39 g, 138,6 mmol) en CH₃CN (328,0 mL) se añadió NBS (24,67 g, 138,6 mmol) a 10°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió Na₂SO₃ acuoso para detener la reacción y la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 2N y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice de media presión, eluyendo con 2%-10% EtOAc/Hexano a lo largo de 20 minutos, para dar lugar a 47 g de 4-(5-bromo-3-metiltiofen-2-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 1054) en forma de sólido blanco; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,74 (s, 1H); 4,25 (br, 2H); 3,00-2,90 (m, 1H); 2,78 (t, 2H); 2,15 (s, 3H); 1,85 (brd, 2H); 1,56-1,52 (m, 2H) y 1,49 (s, 9H).

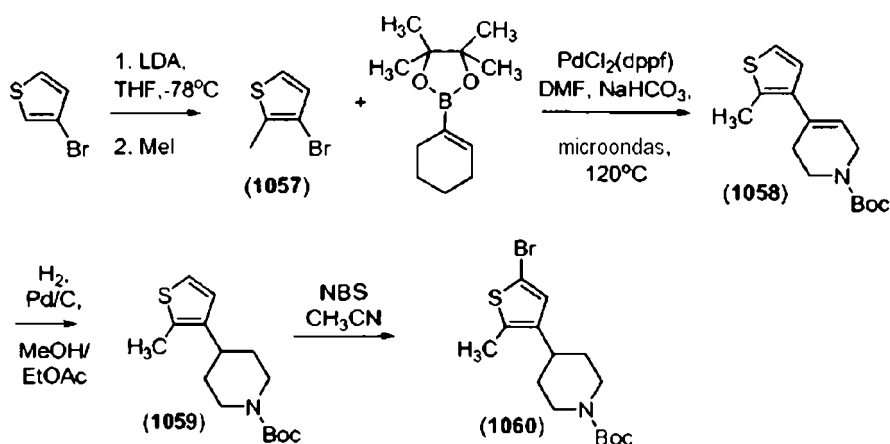
ES 2 361 650 T3

Empleando procedimientos similares al descrito para la preparación del Compuesto 1054, se preparó 3-(5-bromo-3-metiltiofen-2-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 1055) y 4-(5-bromo-3-metiltiofen-2-il)-azepan-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 1056).



Ejemplo 15

4-(5-Bromo-2-metiltiofen-3-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se cargó un matraz de 500 mL con 12,6 mL de diisopropilamina (89,9 mmol) y 150 mL de THF anhidro y se mantuvo el sistema en atmósfera de nitrógeno a 0°C. A esta disolución se añadió lentamente 58,9 mL (94 mmol) de *n*BuLi (1,6M en hexanos) a lo largo de un periodo de 20 minutos. Cuando se completó la adición, se agitó la mezcla de reacción durante otros 15 minutos y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota a la mezcla 3-bromotiofeno (8,11 mL; 85,6 mmol) en 100 mL de THF a lo largo de un periodo de 30 minutos. Se dejó que la reacción se calentara hasta 0°C, se agitó durante 15 minutos y se enfrió a -78°C. Se añadió yoduro de metilo (5,33 mL; 85,5 mmol) en 50 mL de THF. Se dejó que la disolución se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La disolución se enfrió a 0°C y la reacción se detuvo con 100 mL de HCl acuoso (1M). La capa acuosa se separó y se lavó con 100 mL de éter. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para producir 2-metil-3-bromotiofeno (Compuesto 1057, 14,32 g) en forma de aceite; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,12 (d, 1H); 6,9 (d, 1H); 2,4 (s, 3H).

A una mezcla desgasificada de Compuesto 1057 (490 mg; 2,77 mmol) en DMF seco (2 mL) se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (779 mg; 2,52 mmol), NaHCO₃ saturado (3,15 mL; 3,78 mmol) y 184 mg de PdCl₂(dppf). Se calentó la mezcla de reacción durante 10 minutos a 120°C con irradiación de microondas, se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice a presión media, eluyendo con 0-30% de EtOAc/hexanos a lo largo de 30 minutos para producir 5,6-dihidro-4-(2-metiltiofen-3-il)-piperidin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 1058, 557 mg, rendimiento del 79%) en forma de aceite amarillo claro; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,12 (d, 1H); 6,85 (d, 1H); 5,7 (bs, 1H); 4,1 (bs, 2H); 3,6 (t, 2H); 2,4 (s, 3H); 2,3 (m, 2H).

El compuesto 1058 (835 mg; 3 mmol) se disolvió en 50 mL de MeOH/EtOAc (1:1) y se agitó en atmósfera de hidrógeno a 3,10 bar (45 psi) durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de tierras de diatomeas y se concentró a vacío para producir 4-(2-metiltiofen-3-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 1059, 0,816 g, rendimiento del 97%) en forma de aceite.

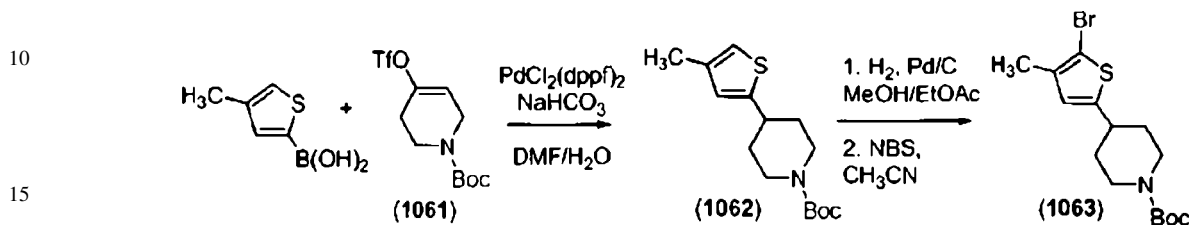
A una disolución de Compuesto 1059 (810 mg; 2,89 mmol) en 15 mL de acetonitrilo se añadió en porciones NBS (505 mg; 2,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se detuvo la reacción con una disolución saturada de Na₂SO₃ y se extrajo con EtOAc (3x). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para producir un semisólido amarillo claro sin purificar. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice de media presión, eluyendo con 0-20% de EtOAc/hexanos a lo largo de 25 minutos, para producir 4-(5-bromo-2-metiltiofen-3-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 1060,

ES 2 361 650 T3

590 mg, 57%); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,7 (s, 1H); 4,2 (m, 2H); 2,6 (m, 3H); 2,2 (s, 3H); 1,6 (m, 2H); 1,5 (m, 2H); 1,45 (s, 9H).

5 Ejemplo 16

4-(5-Bromo-4-metiltiofen-2-il)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

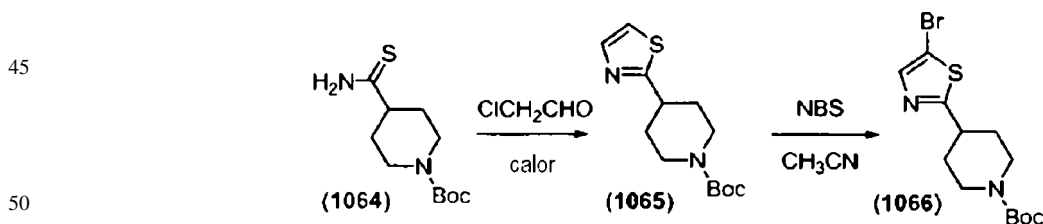


20 Se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 20 minutos una disolución de trifluorometanosulfonato de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo (Compuesto 1061, 2,65 g, 8 mmol, preparado según el procedimiento descrito en *Organic Letters*, 3(15), páginas 2317-2320, 2001), ácido 4-metiltiofeno-2-borónico (1,14 g, 8 mmol) y bicarbonato sódico (1,01 g en 10 mL de agua, 12 mmol) en DMF (30 mL). A la mezcla se añadió tris(difenilfosferoceno)dicloropaladio (584 mg, 0,8 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos a 120°C con irradiación con microondas. La mezcla sin purificar se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua (2 x 15 mL) y salmuera (1 x 15 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir 1,67 g de 4-(4-metiltiofen-2-il)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 1062) en forma de aceite amarillo; ESMS (M+H) = 224.

30 Al Compuesto 1062 (1,67 g, 5,98 mmol) en una disolución de metanol y acetato de etilo (40 mL, 1:1) se añadió paladio sobre carbón (1 g, 10%, tipo Degussa). La reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a 3,10 bar (45 psi) en un aparato Parr durante 1 hora, se filtró a través de tierras de diatomeas y se concentró a presión reducida. El material resultante se disolvió en acetonitrilo (30 mL) y se trató con *N*-bromosuccinimida (1,14 g, 6,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y la reacción se paró con una disolución saturada de sulfito sódico. El producto sin purificar se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 1,26 g de 4-(5-bromo-4-metiltiofen-2-il)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 1063) en forma de sólido amarillo; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,42 (s, H); 4,20-4,01 (m, 2H); 2,77-2,68 (m, 3H); 2,05 (s, 3H); 1,84 (d, J = 12,3 Hz, 2H) y 1,50-1,39 (m, 11H).

40 Ejemplo 17

4-(5-Bromotiazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



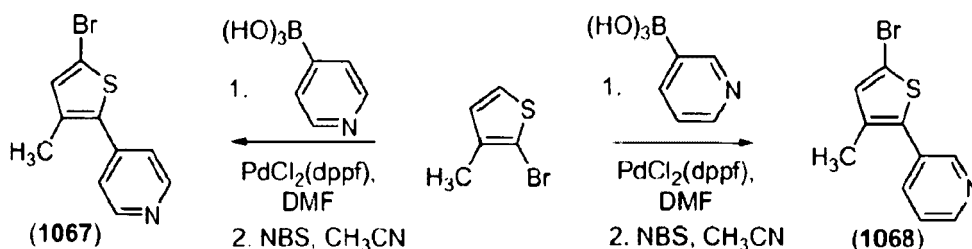
55 A una disolución de 4-tiocarbamoilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 1064, 1 g, 4,09 mmol) en acetona (5 mL) se añadió 2-cloroacetaldehído (0,32 g, 4,08 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Se añadió más 2-cloroacetaldehído (0,32 g, 4,08 mmol) y se continuó con la calefacción durante otras 14 horas. El disolvente se eliminó mediante evaporación y el producto sin refinar se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir 4-(2-tiazolil)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 1065) en forma de aceite (530 mg, 1,97 mmol); LCMS (M+H) = 213,1; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H); 7,26 (d, J = 3,3 Hz, 1H); 4,23 (brd, 2H); 3,22 (m, 1H); 2,91 (t, 2H); 2,14 (m, 2H); 1,77 (m, 2H); 1,48 (s, 9H).

60 A una disolución de Compuesto 1065 (530 mg, 1,97 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió NBS (1,40 g, 7,86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y se calentó a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción, con algo de material de partida recuperado, se vertió en una disolución de Na_2SO_3 (30 mL) y NaOH 6N (2 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 y las fracciones orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir 4-(5-bromotiazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 1066) en forma de aceite amarillo (210 mg, 0,61 mmol); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,59 (s, 1H); 4,20 (brd, J = 12,9 Hz, 2H); 3,13 (tt, J = 3,8, 11,5 Hz, 1); 2,89 (t, J = 11,6 Hz, 2H); 2,08 (d, J = 11,7 Hz, 2H); 1,72 (dq, J = 4,3, 11,9 Hz, 2H); 1,49 (s, 9H).

ES 2 361 650 T3

Ejemplo 18

4-(5-Bromo-3-metiltiofen-2-il)-piridina y 3-(5-bromo-3-metiltiofen-2-il)-piridina

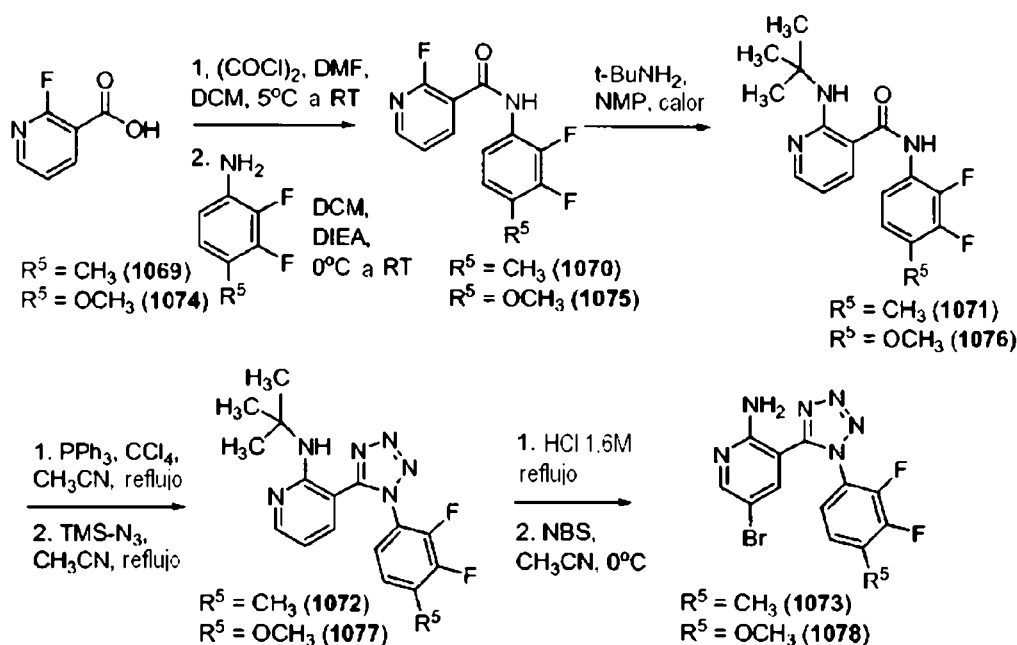


Una mezcla de 2-bromo-3-metiltiofeno (5 g, 28,24 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (4,2 g, 33,89 mmol) y bicarbonato sódico saturado (70,60 mL de 1,2 M, 84,72 mmol) en DMF (100 mL) fue desgasificada con nitrógeno. Se añadió PdCl₂(dppf) (1,239 g, 1,694 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C en atmósfera de nitrógeno durante 14 horas. Tras enfriar, la mezcla se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃, que se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas se lavaron con NaHCO₃ saturada, se secaron sobre MgSO₄ y los compuestos volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice de media presión, eluyendo con 1%-50% de EtOAc/hexanos, para producir 4-(3-metiltiofen-2-il)-piridina (3 g, rendimiento del 61%) en forma de aceite amarillento; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,54 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 2H); 7,30 (dd, J = 1,7, 4,5 Hz, 2H); 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 6,88 (d, J = 5,1 Hz, 1H) y 2,32 (s, 3H). Este compuesto (3 g, 17,12 mmol) se disolvió en acetonitrilo (100 mL) y se añadió NBS (3,047 g, 17,12 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y la reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa de Na₂SO₃ y una disolución saturada de NaHCO₃. El precipitado resultante se recolectó y se lavó con agua. Tras secar en condiciones de alto vacío, se obtuvo 4-(5-bromo-3-metiltiofen-2-il)-piridina (Compuesto 1067, 4g, 92%) en forma de sólido amarillento; ESMS (M+H) = 254,05; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,74 (dd, J = 1,5, 5,0 Hz, 2H); 7,78 (dd, J = 1,5, 5,0 Hz, 2H); 7,46 (s, 1H) y 2,46 (s, 3H).

Se preparó 3-(5-bromo-3-metiltiofen-2-il)-piridina (Compuesto 1068) empleando procedimientos similares a los descritos antes para la preparación del Compuesto 1067; ESMS (M+H) = 254,05; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 8,59 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H); 7,71 (dt, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H); 7,36 (dd, J = 4,8, 7,9 Hz, 1H); 6,95 (s, 1H) y 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 19

5-Bromo-3-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina y 5-bromo-3-(1-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina



ES 2 361 650 T3

Se suspendió ácido 2-fluoronicotínico (18,8 g) en 500 mL de diclorometano anhidro y 1,3 mL de N,N-dimetilformamida anhidra. La disolución se enfrió a 5°C con un baño de hielo. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (11,3 mL) a la mezcla enfriada. Tras la adición, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó hasta que todo el sólido había pasado a la disolución. Se añadió gota a gota 2,3-difluoro-4-metilalanina (Compuesto 1069, 20 g) a la disolución transparente a 0°C. Tras completar la adición, se añadió gota a gota DIEA (70 mL) a la disolución enfriada. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se lavó dos veces con 200 mL de bicarbonato sódico saturado, una vez con 300 mL de agua y una vez con 300 mL de salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida para producir un sólido naranja. Este sólido se puso en suspensión en 350 mL de hexanos, se agitó durante 30 minutos, se recolectó mediante filtración a vacío, se lavó bien con hexanos y se secó a vacío para dar lugar a 2-fluoro-N-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-piridin-3-carboxamida (Compuesto 1070, 30,6 g, rendimiento del 86%); ESMS (M+1) = 267,1; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,78-8,62 (m, 2H); 8,42-8,39 (m, 1H); 8,06-8,00 (m, 1H); 7,43 (dt, J = 10,0, 3,1 Hz, 1H); 6,98 (dd, J = 1,7, 16,0 Hz, 1H) y 2,31 (d, J = 1,9 Hz, 3H).

Se disolvió el Compuesto 1070 (30,6 g) en 300 mL de N-metilpirrolidinona y 100 mL de *tert*-butilamina y se calentó a 100°C durante 24 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 1 L de bicarbonato sódico saturado. Se formó un precipitado, que se recolectó mediante filtración a vacío, se lavó bien con agua y se secó en un horno a vacío durante una noche para producir 2-(*tert*-butilamino)-N-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-piridin-3-carboxamida (Compuesto 1071, 35,16 g, rendimiento del 95,8%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,26 (dd, J = 1,8, 4,7 Hz, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,84-7,69 (m, 3H); 6,95 (dd, J = 1,5, 16,1 Hz, 1H); 6,51 (dd, J = 4,8, 7,7 Hz, 1H); 2,29 (d, J = 1,9 Hz, 3H) y 1,48 (s, 9H).

El Compuesto 1071 (88,2 g, 276,2 mmol) se procesó en 1200 mL de acetonitrilo anhidro. Se añadió trifenilfosfina (94,2 g, 359 mmol) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos seguido de la adición de tetracloruro de carbono (32 mL, 331,4 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió TMS-azide (55 mL, 414,3 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 1200 mL de metil *tert*-butil éter y se lavó con bicarbonato sódico saturado. La capa acuosa se lavó con metil *tert*-butil éter. Las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con agua y dos veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida para producir un jarabe de color miel, que se disolvió en metil *tert*-butil éter y se eliminó el precipitado de óxido de trifenilfosfina mediante filtración a vacío. El filtrado se evaporó a vacío, el residuo se volvió a disolver en metil *tert* butil éter y la disolución resultante se vertió sobre 1500 g de gel de sílice. La elución con metil *tert* butil éter/hexanos 1:2 dio lugar a un precipitado amarillo espeso tras evaporación de los disolventes de las fracciones que contenían el producto puro. Este sólido húmedo se diluyó con hexanos, se recolectó mediante filtración y se lavó bien con hexanos para producir un sólido amarillo claro, que se secó a 60°C durante 16 horas para dar lugar a N-*tert*-butil-3-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina (Compuesto 1072, 79,9 g, rendimiento del 84%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,20 (dd, J = 1,9, 4,7 Hz, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,18-7,12 (m, 2H); 7,05 (dd, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H); 6,30 (dd, J = 4,8, 7,8 Hz, 1H); 2,44 (s, 3H); 1,54 (s, 9H).

El Compuesto 1072 (69 g) se procesó en 210 mL de metanol y 420 mL de HCl 6M y se llevó a reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el pH se ajustó a 8 con hidróxido sódico 6M. El precipitado blanco resultante se recolectó mediante filtración a vacío, se lavó bien con agua y se secó a 55°C a vacío durante una noche para producir 3-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-tetrazol-5-il)piridin-2-amina (62,32 g).

Se suspendió 3-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina (60 g) en 1 L de acetonitrilo anhidro y se enfrió a 0°C. Se añadió NBS (40,7 g) en porciones a la mezcla y se agitó durante 1 hora. Se añadió una disolución concentrada de sulfito sódico a la mezcla seguido de la adición de bicarbonato sódico concentrado. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se filtró y se lavó bien con agua y se secó durante la noche a 55°C a vacío para producir 5-bromo-3-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina (Compuesto 1073, 64,66 g, rendimiento del 84,6%); RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,22-8,14 (m, 1H); 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,54-7,48 (m, 1H); 7,40 (dd, J = 1,1, 15,6 Hz, 1H); 6,71 (s, 2H) y 2,38 (d, J = 2,0 Hz, 3H).

La misma secuencia de reacciones usada para convertir del Compuesto 1069 al Compuesto 1073 se usó para convertir del Compuesto 1074 al Compuesto 1078. Los datos de caracterización son los siguientes, Compuesto 1075: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,68-8,62 (m, 2H); 8,40 (dt, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H); 8,06-7,99 (m, 1H); 7,44 (td, J = 5,0, 2,5 Hz, 1H); 6,82-6,75 (m, 1H) y 3,91 (d, J = 5,4 Hz, 3H); Compuesto 1076: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,26 (dd, J = 1,8, 4,7 Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,83-7,77 (m, 1H); 7,68-7,64 (m, 2H); 6,80-6,73 (m, 1H); 6,51 (dd, J = 4,7, 7,7 Hz, 1H); 3,91 (s, 3H) y 1,49 (s, 9H), Compuesto 1077: ESMS (M+1) = 361,37; y Compuesto 1078: RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,64-7,56 (m, 2H); 7,36-7,28 (m, 1H); 6,73 (s, 2H) 3,97 (s, 3H).

ES 2 361 650 T3

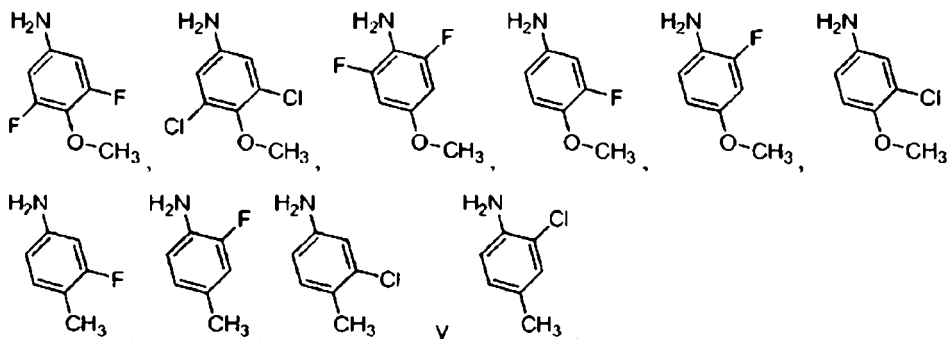
Las siguientes anilinas se usaron de forma similar como materiales de partida para la síntesis de otros intermedios de 5-bromo-3-(fenilo sustituido)-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-aminas usadas en la preparación de los compuestos de la invención:

5

10

15

20



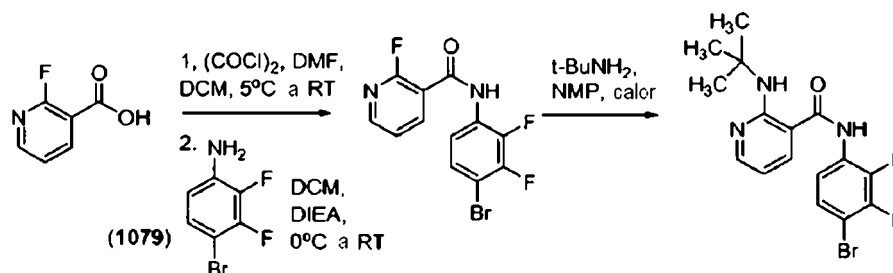
Ejemplo 20

25

N-terc-butil-3-(1-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina

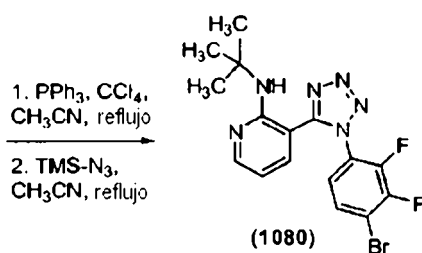
30

35



40

45



50

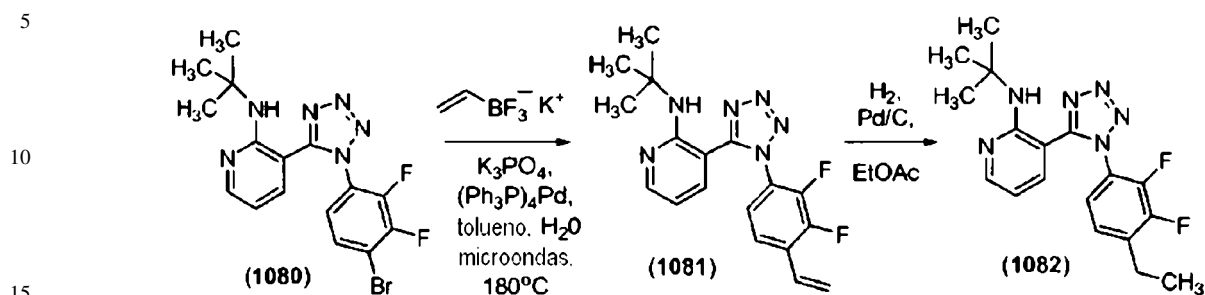
55

60

A una disolución agitada de 2,3-difluoroanilina (20 g, 154,9 mmol) en HOAc (230 mL) se añadió a lo largo de 1 hora una disolución de bromo (24,75 g, 7,978 mL, 154,9 mmol) en HOAc (70 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otra hora y apareció un precipitado blanco. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se alcalinizó con NaOH 6M a 0°C y la disolución básica se extrajo con DCM. Tras secar las fracciones orgánicas sobre MgSO₄, los compuestos volátiles fueron eliminados a vacío para proporcionar 4-bromo-2,3-difluoroanilina (Compuesto 1079); LC/MS (M+H) = 207,96. Este compuesto se hizo reaccionar con el cloruro de acilo de ácido 2-fluoronicotínico y se le aplicó la secuencia de reacciones descrita en el Ejemplo 19 para producir *N-terc-butil-3-(1-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina* (Compuesto 1080); RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,21 (dd, J = 1,9, 4,8 Hz, 1H); 7,90-7,84 (m, 1H); 7,54-7,48 (m, 1H); 7,44 (dd, J = 1,9, 7,7 Hz, 1H); 6,71 (s, 1H); 6,58 (dd, J = 4,8, 7,7 Hz, 1H) y 1,31 (s, 9H).

65

Ejemplo 21

N-tert-butil-3-(1-(4-etil-2,3-difluorofenil)-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina

20
25

Se procesó *N-tert-butil-3-(1-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina* (Compuesto 1080, 240 mg, 0,586 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (94 mg, 0,704 mmol) y K_3PO_4 (410 mg, 1,935 mmol) en 1,5 mL de tolueno y 0,5 mL de agua. La reacción se desgasificó burbujeando nitrógeno en la mezcla durante 20 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (34 mg, 0,0293 mmol) a la mezcla y la reacción se calentó a 180°C durante 10 minutos con irradiación de microondas. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida para producir un sólido marrón oscuro que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) eluyendo con 0-20% de EtOAc/hexanos para producir 260 mg del Compuesto 1081; MS (M+1) = 357,4.

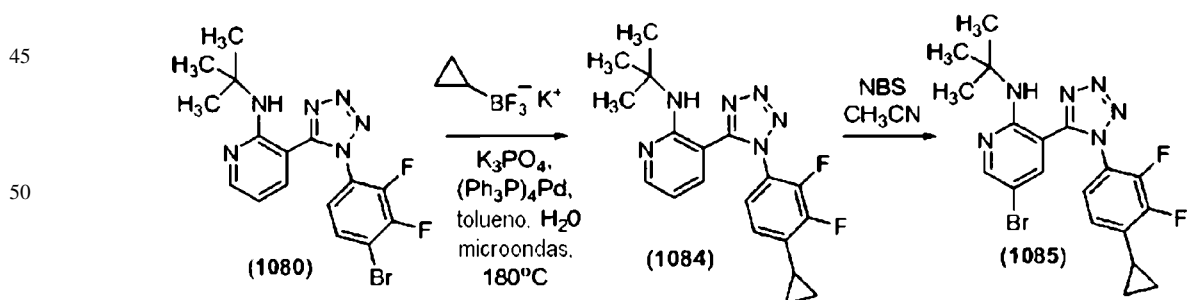
30

Se disolvió *N-tert-butil-3-(1-(2,3-difluoro-4-vinilfenil)-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina* (Compuesto 1081, 260 mg) en 30 mL de acetato de etilo. Se añadió paladio al 10% sobre carbón a la mezcla y se cargó el matraz de reacción con hidrógeno (1 atm). Tras agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, la reacción se filtró a través de tierras de diatomeas, se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2), eluyendo con 0-20% de EtOAc/hexano, para producir 130 mg de *N-tert-butil-3-(1-(4-etil-2,3-difluorofenil)-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina* (Compuesto 1082); MS (M+1) = 359,4.

35

Se puede hacer reaccionar el Compuesto 1082 con NBS siguiendo procedimientos análogos a los descritos en la presente memoria para producir *N-tert-butil-5-bromo-3-(1-(4-etil-2,3-difluorofenil)-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina* (Compuesto 1083).

Ejemplo 22

N-tert-butil-5-bromo-3-(1-(4-ciclopropil-2,3-difluorofenil)-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina

60
65

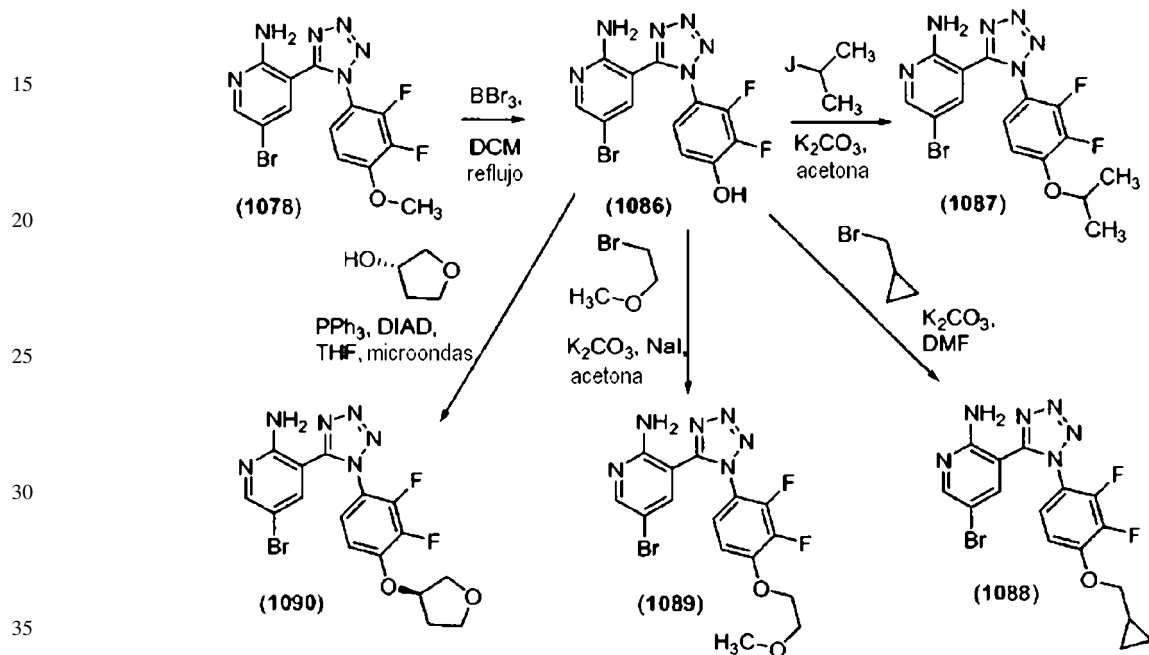
Se procesó en tolueno (1,5 mL) y agua (750 μ L) *N-tert-butil-5-bromo-3-(1-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina* (Compuesto 1080, 150 mg, 0,366 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (70,5 mg, 0,476 mmol), triciclohexilfosfina (10 mg, 0,0366 mmol) y K_3PO_4 (272 mg, 1,283 mmol). La reacción se desgasificó con nitrógeno durante 1 hora y se añadió $Pd(OAc)_2$ (4,1 mg, 0,0183 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 180°C durante 10 minutos con irradiación de microondas. Mediante análisis de HPLC se observó que la reacción no se había completado de tal modo que se añadió tetrakis-(trifenilfosfina) paladio (0) (42 mg, 0,0366 mmol) a la mezcla y se continuó con la irradiación de microondas otros 10 minutos a 180°C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida para producir un aceite pardo sin purificar, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2), eluyendo con 0-20% de EtOAc/hexanos, para producir 120 mg de *N-tert-butil-5-bromo-3-(1-(4-ciclopropil-2,3-difluorofenil)-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina* (Compuesto 1084) en forma de aceite incoloro; ESMS (M+1) = 371.

ES 2 361 650 T3

El Compuesto 1084 (200 mg, 0,54 mmol) se disolvió en 10 mL de acetonitrilo. Se añadió *N*-bromosuccinimida (96 mg, 0,54 mmol) a la disolución y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se detuvo con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir un sólido blanco que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir 37 mg de *N*-*tert*-butil-5-bromo-3-(1-(4-ciclopropil-2,3-difluorofenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina (Compuesto 1085); MS (M+1) = 449.

Ejemplo 23

5-Bromo-3-(1-(2,3-difluoro-4-alcoxifenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-2-aminas



A una suspensión de 5-bromo-3-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina (Compuesto 1078, 5,0 g, 13,1 mmol) en DCM (100 mL) se añadió BBr_3 (10 mL, 130 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 3 h a 45°C. Tras enfriar a 0°C, la reacción se detuvo con cuidado añadiendo H_2O (20 mL) y una disolución saturada en NaHCO_3 (50 mL). El precipitado resultante se recolectó mediante filtración a vacío y se secó a vacío. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para producir más producto en forma de sólido. Los sólidos combinados se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (0-10% MeOH/DCM) para producir 4-(5-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-1*H*-tetrazol-1-il)-2,3-difluorofenol (Compuesto 1086, 3 g, rendimiento del 62%) en forma de sólido de color blanco sucio.

A una disolución de Compuesto 1086 (0,5 g, 1,36 mmol) en acetona (10 mL) se añadió 2-yodopropano (340 mg, 2 mmol) y K_2CO_3 (276 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Los sólidos inorgánicos se eliminaron mediante filtración a vacío y el filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10-50% EtOAc/hexanos) para producir 5-bromo-3-(1-(2,3-difluoro-4-isopropoxifenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina (Compuesto 1087, 335 mg, rendimiento del 60%) en forma de sólido incoloro.

Se agitó el Compuesto 1086 (100 mg, 0,271 mmol), carbonato potásico (130 mg, 0,941 mmol) y (bromometil)-ciclopropano (43,9 mg, 0,325 mmol) en dimetilformamida (2 mL) a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se vertió sobre salmuera y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc/hexanos. Se aisló 5-bromo-3-(1-(4-(ciclopropilmetoxi)-2,3-difluorofenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina (Compuesto 1088, 44 mg, rendimiento del 38%) en forma de vidrio amarillo claro; ESMS (M+H) = 425,23.

A una suspensión agitada de Compuesto 1086 (300 mg, 0,8127 mmol), carbonato potásico (224,6 mg, 1,625 mmol) y 2-bromoetil metil éter (169,4 mg, 114,5 μL , 1,219 mmol) se añadió yoduro de sodio (182,7, 1,219 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 50°C y se dejó agitando durante una noche. Tras enfriar, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. Las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y los compuestos volátiles se eliminaron a vacío. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de 0-50% de EtOAc/hexanos) produjo 3-(1-(4-(2-metoxietoxi)-2,3-difluorofenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-5-bromopiridin-2-amina (Compuesto 1089, 120 mg).

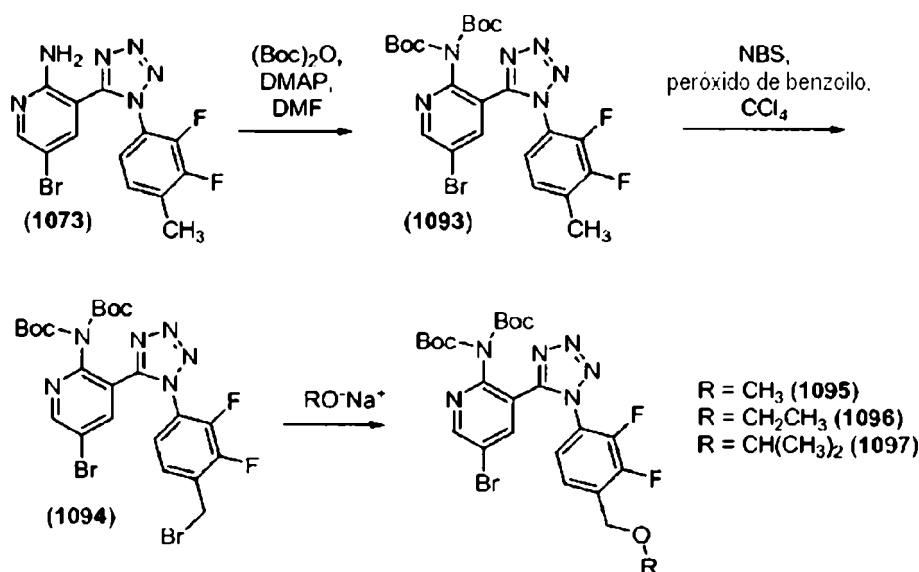
ES 2 361 650 T3

Se calentó una disolución de Compuesto 1086 (90 mg, 0,2438 mmol), trifenilfosfina (76,74 mg, 0,2926 mmol), diisopropilazodicarboxilato (59,17 mg, 56,68 μ L, 0,2926 mmol) y (*S*)-tetrahidrofuran-3-ol (25,78 mg, 0,2926 mmol) en THF (90 μ L) a 70°C durante 10 minutos con irradiación de microondas. La reacción se detuvo con cloruro amónico (saturado) y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas se lavaron con NaOH 1M (2x), con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice (gradiente de 0-50% EtOAc/hexanos) para producir 3-(1-(4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-2,3-difluorofenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-5-bromopiridin-2-amina (Compuesto 1090, 99 mg).

El mismo procedimiento se usó también para producir 5-bromo-3-(1-(2,3-difluoro-4-etoxifenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina (Compuesto 1091) y 5-bromo-3-(1-(2,3-difluoro-4-propoxifenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina (Compuesto 1092) cuando se alquila el intermedio de fenol Compuesto 1086 con yoduro de etilo y con yoduro de propilo, respectivamente.

15 Ejemplo 24

5-Bromo-3-(1-(2,3-difluoro-4-(alcoximetil)-fenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-2-ilcarbamato de bis-*tert*-butilo



Se diluyó 5-bromo-3-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina (1,5 g, 4,086 mmol, 1 eq.) (Compuesto 1073) en DMF (20 mL). Se añadió di-*tert*-butil dicarbonato (3,121 g, 14,3 mmol, 3,5 eq.) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (DMAP) (0,175 g, 1,143 mmol, 0,35 eq.) a la disolución y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (50 mL), se lavó con bicarbonato sódico saturado (50 mL) y se extrajo con éter dietílico adicional (2 x 50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se diluyó en cloruro de metileno y se filtró a través de un filtro de sílice para producir 5-bromo-3-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-2-ilcarbamato de bis-*tert*-butilo (Compuesto 1093, 2,3 g, 4,054 mmol, rendimiento del 99,2%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,7 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,2 (m, 1H); 7,1 (m, 1H); 2,4 (d, J = 2,1 Hz, 3H); 1,35 (m, 18H).

El Compuesto 1093 (2,3 g, 4,054 mmol, 1 eq.) se diluyó en CCl₄ (65 mL). Se añadió NBS (200 mg, 1,124 mmol, 0,28 eq.) y peróxido de benzoilo (196,4 mg, 0,811 mmol, 0,2 eq.) y la reacción se agitó a 80°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió NBS (594 mg, 3,34 mmol, 0,82 eq.) en 4 partes iguales a lo largo de las siguientes 4 horas (se añadió un total de 794 mg, 4,46 mmol, 1,1 eq.) y la reacción se agitó a 80°C durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos para producir 5-bromo-3-(1-(4-(bromometil)-2,3-difluorofenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-2-ilcarbamato de bis-*tert*-butilo (Compuesto 1094, 1,67 g, 2,58 mmol, rendimiento del 45%) con una pureza del 70% (30% de impurezas del Compuesto 1093); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,7 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,9 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,3 (m, 2H); 4,5 (d, J = 1,3 Hz, 2H); 1,35 (m, 18H). Este material se usó sin ninguna purificación.

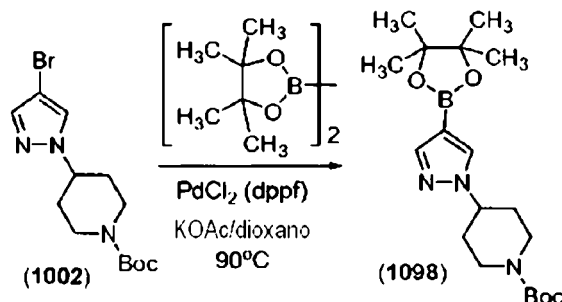
Se diluyó metóxido sódico seco (76,9 mg, 1,423 mmol, 3 eq.) en MeOH anhidro (6 mL). Se añadió la suspensión a una disolución de Compuesto 1094 (511 mg, 0,474 mmol, 1 eq.) en MeOH (6 mL). La suspensión se agitó en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante una noche, se concentró a presión reducida, se diluyó en cloruro de metileno y se purificó usando cromatografía con EtOAc/hexanos para producir 5-bromo-3-(1-(2,3-difluoro-4-(metoximetil)-fenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-2-ilcarbamato de bis-*tert*-butilo (Compuesto 1095, 137 mg, 0,229 mmol, rendimiento del 48%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,7 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,9 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,35 (m, 2H); 4,6 (d, J = 1,0 Hz, 2H); 3,45 (s, 3H); 1,35 (m, 18H).

ES 2 361 650 T3

En procedimientos análogos a la reacción del Compuesto 1094 con metóxido sódico, se hizo reaccionar el Compuesto 1094 con etóxido sódico en etanol para producir el Compuesto 1096 [RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,7 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 7,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,33 (m, 1H); 4,62 (m, 2H); 3,6 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,35 (m, 18H); 1,25 (m, 3H)] y con isopropóxido sódico en isopropanol para producir Compuesto 1097 [RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,6 (m, 1H); 7,6 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 4,67 (m, 2H); 3,75 (m, 1H); 1,4 (m, 18H); 1,25 (m, 6H)].

Ejemplo 25

4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

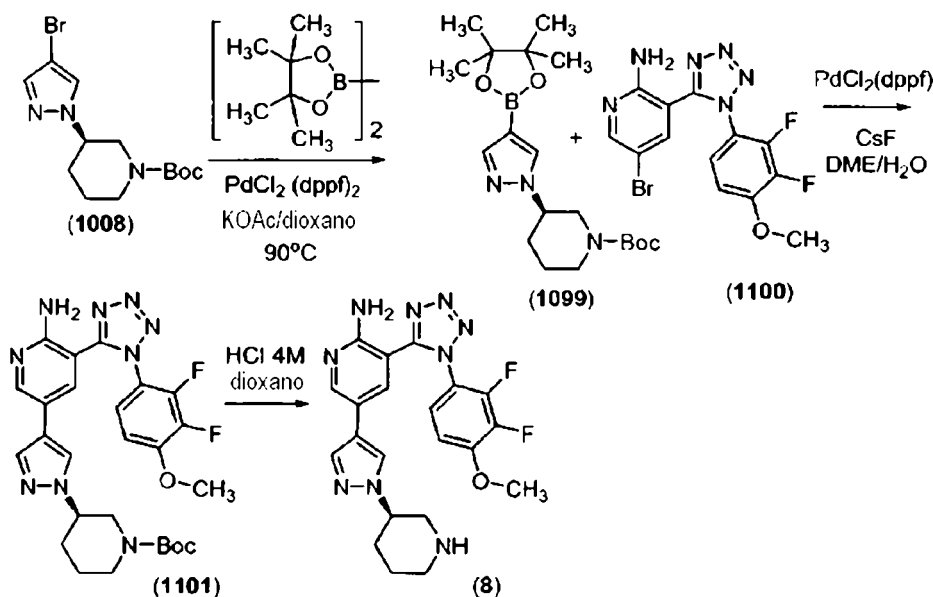


25

Se procesó en 105 mL de 1,4-dioxano 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 1002, 10,52 g, 31,86 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (9,71 g, 38,23 mmol) y acetato de potasio (9,38 g, 95,58 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 20 minutos seguido de la adición de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 (1,3 g, 1,59 mmol). Se calentó la reacción a 90°C durante 11 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro de Florisil, aclarando con acetato de etilo. El filtrado se concentró a vacío para producir un aceite marrón oscuro que se disolvió en hexanos y se eluyó a través un 2° filtro de Florisil con hexanos/acetato de etilo 2:1. El filtrado se concentró a vacío para dar lugar a un aceite tostado que se trituró con hexanos y se agitó a 0°C hasta que se formó un precipitado blanco. Se recolectó el precipitado mediante filtración a vacío, se lavó con hexanos y se secó para producir 6,79 g de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato (Compuesto 1098).

Ejemplo 26

3-(1-(2,3-Difluoro-4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il)-5-(1-((R)-piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-amina (Compuesto 8)



65

ES 2 361 650 T3

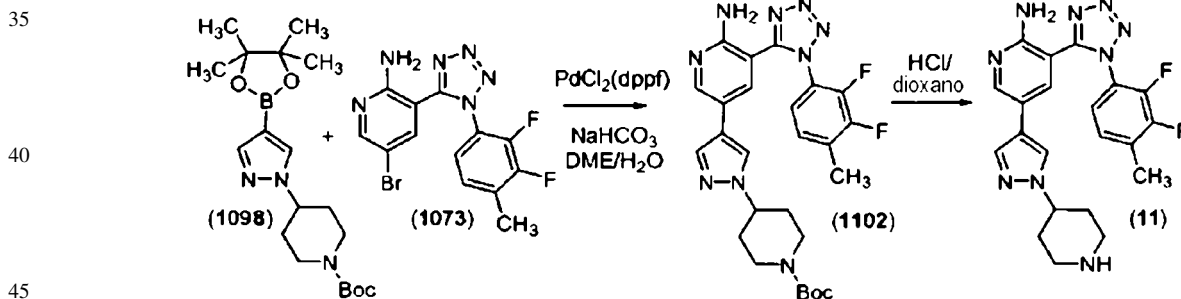
En un procedimiento similar al de la preparación del Compuesto 1098 del Ejemplo 25, se convirtió el Compuesto 1008 en 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (Compuesto 1099).

5 Una disolución de 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (Compuesto 1099, 642 mg, 1,70 mmol), 5-bromo-3-(1-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina (Compuesto 1100, 543 mg, 1,418 mmol) y CsF (1,5 M, 2,84 mL, 4,26 mmol) en 7 mL de DMF fue desgasificada con nitrógeno durante 30 minutos, punto en el cual se añadió 1,1'-Bis(difenilfosfino) ferroceno paladio dicloruro (174 mg, 0,212 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 15 minutos antes de calentar a 120°C en at-
 10 mósfera de nitrógeno. Tras 1 hora el análisis de LCMS indicó que la reacción se había completado. Se añadió cloruro de metileno (10 mL) y bicarbonato sódico acuoso saturado (10 mL), y se extrajo la mezcla de reacción con cloruro de metileno (2 x 10 mL), se concentraron las fracciones orgánicas combinadas a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (50-100% de acetato de etilo en hexanos) para producir 3-(4-(6-amino-5-(1-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo
 15 (Compuesto 1101) en forma de sólido amarillo; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,25-7,16 (m, 2H); 6,94-6,88 (m, 2H); 6,31 (s, 2H); 4,15-4,01 (m, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,28 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 2,98-2,81 (m, 2H); 2,62 (dd, J = 2,7, 22,8 Hz, 1H); 2,62 (s, 1H); 2,14-2,10 (m, 1H); 1,97-1,73 (m, 1H); 1,62 (s, 9H) y 1,57-1,47 (m, 1H) ppm.

20 El compuesto 1101 (61 mg, 0,110 mmol) se disolvió en metanol (1 mL) y se añadió HCl en dioxano (275 μL, 4,0 M, 1,10 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió éter etílico. El precipitado resultante se recolectó y se convirtió a la forma de base libre mediante tratamiento con hidróxido amónico y cloruro de metileno. La reacción se filtró a través de tierras de diatomeas con la ayuda de cloruro de metileno, se concentró y se añadieron 2 equivalentes de HCl 4,0 M en dioxano para producir la sal de HCl de (*S*)-3-(1-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-5-(1-(piperidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-amina en forma de sólido amarillo (Compuesto 8,
 25 50,5 mg, rendimiento del 93%).

Ejemplo 27

30 3-(1-(2,3-Difluoro-4-metilfenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-amina (Compuesto 11)



50 Se cargó un matraz de fondo redondo con 5-bromo-3-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina (Compuesto 1073, 3,672 g, 10 mmol), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 1098, 4,150 g, 11,00 mmol) y DME (100 mL) y se burbujeó con gas nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió una disolución acuosa 1,2 M de bicarbonato sódico (25,00 mL, 30,00 mmol) y se mantuvo el flujo de nitrógeno durante otros 40 minutos antes de añadir PdCl₂ (dppf)₂ (731,7 mg, 1,000 mmol). La suspensión se calentó a 70°C durante 15 horas, se filtró a través de una capa de tierras de diatomeas, y el filtrado se lavó con salmuera. Los compuestos volátiles fueron eliminados mediante evaporación a vacío para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 20-100% EtOAc/hexanos, para producir
 55 4-(4-(6-amino-5-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 1102, 4,0 g, 74%).

60 Se trató el 4-(4-(6-amino-5-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 1102, 3,5 g, 6,511 mmol) con HCl 4,0M en dioxano (50 mL, 200,0 mmol) durante 1 h a temperatura ambiente. Se recolectó el precipitado mediante filtración y se secó a vacío para dar lugar a sal de dihidrocloruro de 3-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-amina (Compuesto 11, 3,3 g, 99%) en forma de sólido amarillento.

65

Ejemplo 28

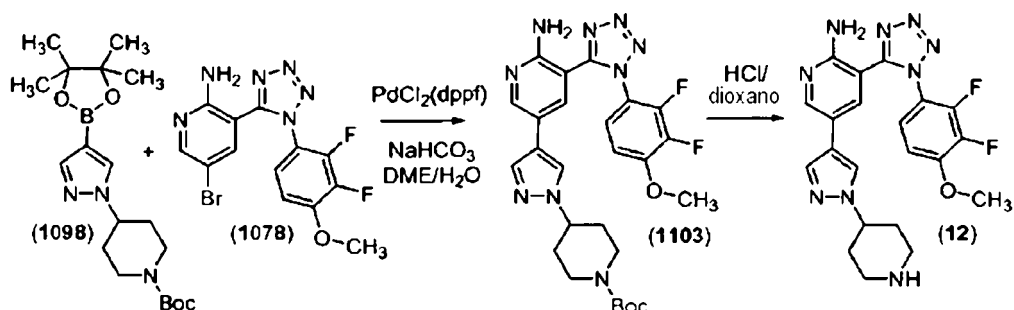
Sal de dihidrocloruro de 3-(1-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-amina (Compuesto 12)

5

10

15

20



25

30

Un matraz de fondo redondo cargado con 5-bromo-3-(1-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-amina (Compuesto 1078, 3,832 g, 10 mmol), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 1098, 4,150 g, 11,00 mmol) y DME (100 mL) fue tratado con una corriente de N₂ durante 20 minutos. Se añadió una disolución acuosa de bicarbonato sódico (25 mL de 1,2 M, 30,00 mmol). Se mantuvo el flujo de nitrógeno durante otros 40 minutos antes de añadir PdCl₂ dppf (731,7 mg, 1,00 mmol). La suspensión resultante se calentó a 70°C durante 15 horas, se filtró a través de tierras de diatomeas y se lavó con salmuera. Los compuestos volátiles fueron eliminados a vacío para producir un residuo, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 20-100% para dar lugar a 4-(4-(6-amino-5-(1-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il)-piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 1103, 2,8 g, 50,6%) en forma de sólido amarillo; ESMS (M+H) = 554.

35

Se trató el Compuesto 1103 (3,0 g, 5,419 mmol) con HCl/dioxano 4 M (50 mL, 200,0 mmol) durante 1 hora a temperatura ambiente. Los disolventes fueron eliminados mediante evaporación a vacío para producir 3-(1-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-amina, sal de dihidrocloruro (Compuesto 12, 2,8 g, 98%) en forma de sólido amarillento.

40

Ejemplo 29

3-(1-(2,3-Difluoro-4-metilfenil)-1H-tetrazol-5-il)-5-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepin-2-il)-piridin-2-amina (Compuesto 13)

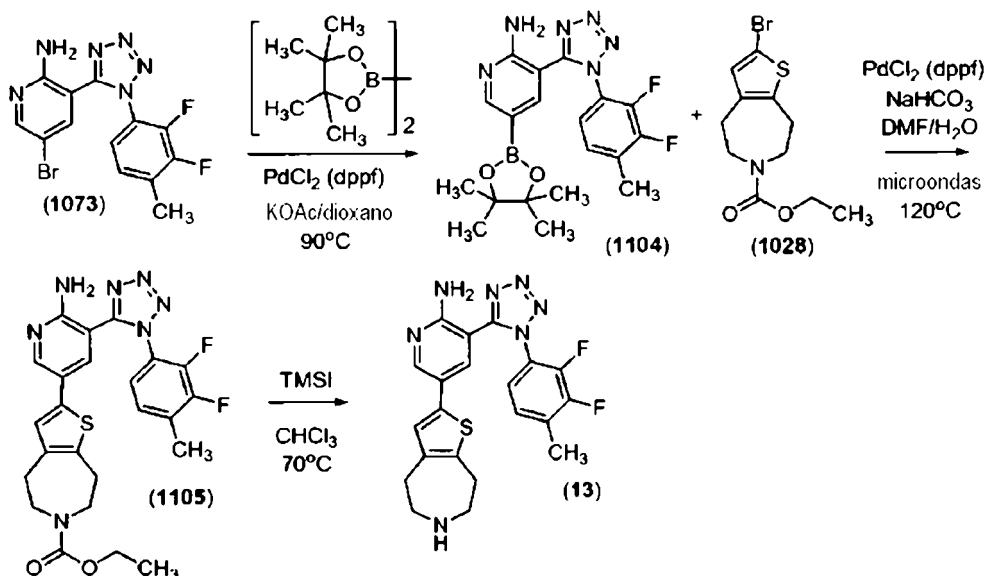
45

50

55

60

65



ES 2 361 650 T3

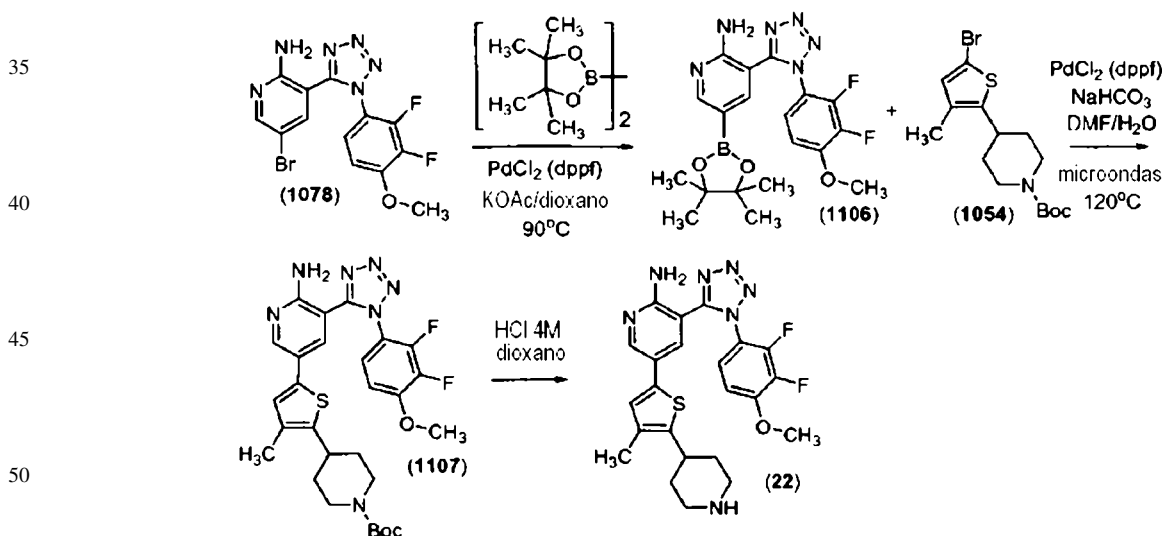
En un procedimiento similar al de la preparación del Compuesto 1098 del Ejemplo 25, se convirtió el Compuesto 1073 en 3-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-tetrazol-5-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina (Compuesto 1104).

5 A una disolución de 3-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-tetrazol-5-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina (Compuesto 1104, 3 g, 7,243 mmol) en DMF (50 mL) se añadió 2-bromo-7,8-dihidro-4H-tieno [2,3-d]azepin-6(5H)-carboxilato de etilo (Compuesto 1028, 2,644 g, 8,692 mmol) y bicarbonato sódico saturado (39,10 g, 18,11 mL de 1,2 M, 21,73 mmol). La mezcla en suspensión se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos; se añadió PdCl₂ (dppf)₂ (530,0 mg, 0,724 mmol) y la suspensión se calentó a 90°C en atmósfera de nitrógeno durante 14 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa de NaHCO₃, y el sólido resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con agua. El sólido oscuro sin purificar resultante se disolvió en EtOAc, se co-evaporó con gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice de media presión, eluyendo con EtOAc/hexanos de 5% a 55%, para producir 2-(6-amino-5-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-tetrazol-5-il)-piridin-3-il)-7,8-dihidro-4H-tieno[2,3-d]azepin-6(5H)-carboxilato de etilo (Compuesto 1105, 1,9 g, rendimiento del 51%) en forma de sólido amarillo. ESMS (M+H) = 512,5.

A una disolución de Compuesto 1105 (1,9 g, 3,714 mmol) en cloroformo seco (30 mL) se añadió yoduro de trimetilsililo (TMSI, 5,285 mL, 37,14 mmol). La disolución se calentó a 70°C durante 14 horas, se enfrió a temperatura ambiente y la reacción se detuvo añadiendo cuidadosamente MeOH. Entonces se añadió NaOH 2M y la mezcla se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La disolución combinada de DCM se extrajo con HCl 2M y la disolución acuosa ácida se basificó con NaOH 6M. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se disolvió en pequeña cantidad de MeOH. Se añadió HCl 6M a la disolución metanólica, se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en metanol y a continuación se vertió en éter. El precipitado amarillo se recolectó y se secó como un sólido amarillo para producir 3-(1-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-1H-tetrazol-5-il)-5-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepin-2-il)-piridin-2-amina (Compuesto 13, 1,67 g, rendimiento del 94%).

Ejemplo 30

30 3-(1-(2,3-Difluoro-4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il)-5-(4-metil)-5-(piperidin-4-il)-tiofen-2-il)-piridin-2-amina (Compuesto 22)



55 En un procedimiento similar al de la preparación del Compuesto 1098 del Ejemplo 25, se convirtió el Compuesto 1078 en 3-(1-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina (Compuesto 1106).

60 A una disolución de 3-(1-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina (Compuesto 1106, 200 mg, 0,4649 mmol) y 4-(5-bromo-3-metil-tiofen-2-il)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto 1054, 167,5 mg, 0,4650 mmol) en DMF (8 mL) se añadió una disolución de NaHCO₃ (2,509 g, 1,162 mL de 1,2 M, 1,395 mmol). La mezcla se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió PdCl₂ (dppf) (34,02 mg, 0,04650 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos a 120°C con irradiación con microondas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró y el filtrado se lavó con agua. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir 4-(5-(6-amino-5-(1-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il)-piridin-3-il)-3-metil-tiofen-2-il)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 1107, 230 mg, 83%) en forma de sólido amarillo.

ES 2 361 650 T3

Al Compuesto 1107 (100 mg, 0,17 mmol) se añadió 4 mL de HCl 4,0 N en dioxano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida. El residuo amarillo resultante se disolvió en la cantidad mínima de MeOH y se precipitó con Et₂O frío. Los sólidos amarillos fueron filtrados y secados para producir 3-(1-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-1*H*-tetrazol-5-il)-5-(4-metil-5-(piperidin-4-il)-tiofen-2-il)-piridin-2-amina (Compuesto 22, 80 mg, 98%) en forma de sólido amarillo.

TABLA 2

Datos de caracterización analítica de los compuestos de Fórmula I (las celdas en blanco indican que no se llevó a cabo el ensayo)

Compuesto N°	MS (M+H)	RMN- ¹ H (400 MHz, a menos que se indique lo contrario). Señales de RMN expresadas como valores de δ en ppm
1		(DMSO-d ₆): 9,95 (br s, intercambiado con D ₂ O, 1H); 9,63 (br s, intercambiado con D ₂ O, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,58 (br t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,42 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 5,15-5,14 (m, 1H); 3,66-3,48 (m, 2H); 3,41-3,35 (m, 2H); 2,45-2,38 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,29-2,23 (m, 1H)
2	438,20	(DMSO-d ₆): 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,56 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 4,60-4,50 (m, 1H); 3,52-3,50 (m, 1H); 3,25-3,23 (m, 2H); 2,93-2,90 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,16-2,13 (m, 1H); 2,01-1,83 (m, 3H)
3	452,40	(DMSO-d ₆): 8,41 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 4,57-4,50 (m, 1H); 3,30-3,10 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,30-2,26 (m, 2H); 2,18-2,14 (m, 1H); 2,07-1,79 (m, 3H)
4	440,20	(DMSO-d ₆): 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,66 (td, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H); 7,33 (br t, J = 8,0 Hz, 1H); 5,18-5,10 (m, 1H); 3,98 (m, 3H); 3,65-3,61 (m, 1H); 3,50-3,49 (m, 1H); 3,39-3,36 (m, 2H); 2,45-2,35 (m, 1H); 2,29-2,21 (m, 1H)
5		(DMSO-d ₆): 8,45 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 4,64-4,59 (m, 1H); 3,51-3,48 (m, 1H); 3,25,3,17 (m, 2H); 2,91-2,89 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,17-2,14 (m, 1H); 1,98-1,91 (m, 3H)

ES 2 361 650 T3

Compuesto N°	MS (M+H)	RMN- ¹ H (400 MHz, a menos que se indique lo contrario). Señales de RMN expresadas como valores de δ en ppm	
5	6	440,10	(DMSO-d ₆): 9,63 (s, intercambiado con D ₂ O, 1H); 9,40 (s, intercambiado con D ₂ O, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 5,14-5,13 (m, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,65-3,60 (m, 1H); 3,51-3,50 (m, 1H); 3,40-3,36 (m, 2H); 2,45-2,35 (m, 1H); 2,28-2,25 (m, 1H)
10	7		(DMSO-d ₆): 9,92 (br s, intercambiado con D ₂ O, 1H); 9,61 (br s, intercambiado con D ₂ O, 1H); 8,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,58 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 5,16-5,14 (m, 1H); 3,66-3,62 (m, 1H); 3,50-3,45 (m, 1H); 3,40-3,35 (m, 2H); 2,45-2,38 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,29-2,21 (m, 1H)
15	8	454,20	(DMSO-d ₆): 9,73 (s, intercambiado con D ₂ O, 1H); 9,45 (s, intercambiado con D ₂ O, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,35 (s, 2H); 7,89 (s, 1H); 7,65 (t, J = 8 Hz, 1H); 7,31 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 4,67-4,61 (m, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,49 (br d, J = 10,8 Hz, 1H); 3,26-3,16 (br m, 2H); 2,89-2,80 (m, 1H); 2,16 (br d, J = 10,8 Hz, 1H); 1,99-1,90 (m, 3H)
20	9	468,20	(DMSO-d ₆): 9,35-9,29 (m, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,52 (s, 1H); 8,25-8,21 (m, 2H); 7,79 (s, 1H); 7,64 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,32 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 4,54-4,50 (m, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,27-3,06 (m, 4H); 2,29-2,26 (m, 2H); 2,18-2,14 (m, 1H); 2,08-1,94 (m, 2H); 1,88-1,83 (m, 1H)
25	10	454,20	(DMSO-d ₆): 9,86-9,80 (m, intercambiado con D ₂ O, 1H); 9,56 (d, J = 8,8 Hz, intercambiado con D ₂ O, 1H); 8,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,42 (d, J = 2 Hz, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,67 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,32 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 4,69-4,64 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,49 (d, J = 10,8 Hz, 1H); 3,26-3,17 (m, 2H); 2,89 (br s, 1H); 2,17-2,10 (m, 1H); 2,0-1,90 (m, 3H)
30	11	438,20	(DMSO-d ₆): 9,4-9,08 (br chepa, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,57-8,52 (m, 1H); 8,30-8,20 (m, 2H); 7,84-7,80 (m, 1H); 7,55 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 7,41 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 4,50-4,44 (m, 1H); 3,37-3,34 (m, 2H); 3,06 (br q, J = 10,8 Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,21-2,08 (m, 4H)
35	12	454,20	(DMSO-d ₆): 9,25-9,15 (m, intercambiado con D ₂ O, 1H); 8,54 (br s, 1H); 8,30-8,20 (m, 2H); 7,82-7,78 (m, 1H); 7,64 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 4,50-4,45 (m, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,37-3,34 (m, 2H); 3,07 (br q, J = 10,4 Hz, 2H); 2,21-2,12 (m, 4H)
40	13	440,20	(DMSO-d ₆): 9,6-9,35 (br chepas, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,40 (br s, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,43 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 7,02 (s, 1H); 3,21-3,17 (m, 4H); 3,13 (br s, 2H); 2,98 (br s, 2H); 2,38 (s, 3H)
45	14	470,40	(DMSO-d ₆ 300 MHz): 9,07 (br, 2H); 8,41 (s, 1H); 7,80-7,68 (m, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,42-7,30 (m, 1H); 7,04-6,89 (m, 3H); 3,98 (s, 3H); 3,39-2,84 (m, pico cubierto por agua, 7H); 1,35 (d, 3H)
50	15	455,90	(DMSO-d ₆): 9,40 (br s, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,02 (s, 1H); 3,98 (s, 3H); 3,20-2,80 (series de m, 8H)
55	16	480,20	(metanol-d ₄ , 300 MHz): 8,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,19 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,65-7,56 (m, 2H); 7,27 (m, 1H); 4,57 (t, J = 6,4 Hz, 1H); 4,10 (s, 2H); 4,02 (s, 3H); 3,01-2,96 (m, 2H); 2,60-2,53 (m, 2H) y 1,97-1,81 (m, 4H)
60	17	480,10	(metanol-d ₄ , 300 MHz): 8,39 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,64-7,59 (m, 2H); 7,31-7,26 (m, 1H); 4,22 (s, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,32 (3H); 2,44 (t, J = 11,9 Hz, 2H) y 2,27-2,16 (m, 4H)
65	18	468,30	(metanol-d ₄ , 300 MHz): 8,39 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,64-7,59 (m, 2H); 7,31-7,26 (m, 1H); 4,22 (s, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,32 (3H); 2,44 (t, J = 11,9 Hz, 2H) y 2,27-2,16 (m, 4H)
	19	484,20	(DMSO-d ₆ 300 MHz): 8,98 (s, 2H); 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,68 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 7,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,39-7,33 (m, 1H); 7,01 (s, 1H); 6,93 (s, 1H); 3,98 (s, 3H); 3,21 (m, 2H); 2,94-3,32 (m, 5H); 1,70-1,53 (m, 2H); 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
	20	456,45	(metanol-d ₄ , 300 MHz): 8,39 (s, 1H); 7,49 (dd, J = 2,8, 4,7 Hz, 2H); 7,25 (dd, J = 2,1, 17,2 Hz, 1H); 6,89 (s, 1H); 4,41 (s, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,52 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 2,93 (t, J =

ES 2 361 650 T3

Compuesto Nº	MS (M+H)	RMN- ¹ H (400 MHz, a menos que se indique lo contrario). Señales de RMN expresadas como valores de δ en ppm	
5		5,6 Hz, 2H) y 2,00 (t, J = 5,4 Hz, 2H)	
21	456,51	(metanol-d ₄ , 300 MHz): 8,37 (s, 1H); 7,56-7,48 (m, 2H); 7,29-7,23 (m, 1H); 6,99 (s, 1H); 4,29 (s, 2H); 4,08 (s, 3H); 3,54 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 3,07-3,01 (m, 2H) y 2,06 (qn, J = 5,5 Hz, 2H)	
10	22	484,50	(DMSO-d ₆ 300 MHz): 9,06-8,87 (br, 2H); 8,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,72-7,66 (m, 1H); 7,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 1H); 6,96 (s, 1H); 4,00 (s, 3H); 3,35-2,95 (m, 5H); 2,13 (s, 3H); 1,97-1,68 (m, 4H)
15	23	484,30	(metanol-d ₄ , 300 MHz): 8,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 8,07 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,59 (m, 1H); 7,29 (m, 1H); 7,08 (s, 1H); 4,20 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 3,45-3,30 (m, 4H); 3,25-3,21 (m, 2H); 3,12-3,09 (m, 2H); 1,91-1,86 (m, 2H) y 1,20-1,06 (m, 3H)
20	24		(DMSO-d ₆ 300 MHz): 9,12-8,85 (m, 2H); 8,42 (d, J = 2,4 Hz, H); 7,63-7,58 (m, 2H); 7,51-7,46 (m, H); 6,96 (s, H); 3,33 (d, J = 12,5 Hz, 2H); 3,25-3,17 (m, H); 3,01 (dd, J = 12,1, 23,1 Hz, 2H); 2,41 (d, J = 1,9 Hz, 3H); 2,12 (s, 3H); 1,94 (d, J = 12,7 Hz, 2H) y 1,82-1,69 (m, 2H)
25	25	468,30	(metanol-d ₄ , 300 MHz): 8,43 (s, 1H); 8,22-8,09 (m, 2H); 7,89-7,66 (m, 2H); 7,28 (m, 1H); 4,66 (m, 1H); 4,30 (s, 2H); 3,77-3,50 (m, 3H); 3,32-3,18 (m, 2H); 2,60 (s, H); 2,35 (m, 4H) y 1,48 (m, 3H)
26	26	482,50	(metanol-d ₄ , 300 MHz): 8,41 (s, 1H); 8,19 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,28 (m, 1H); 4,62 (m, 1H); 3,76-3,57 (m, 3H); 3,25 (m, 2H); 2,32 (s, 4H) y 1,40 (s, 6H)
30	27		(DMSO-d ₆ 300 MHz): 8,40 (d, J = 2,4 Hz, H); 7,71-7,64 (m, H); 7,56 (d, J = 2,4 Hz, H); 7,36 (dd, J = 1,9, 17,5 Hz, H); 6,98 (s, H); 3,90 (s, 3H); 3,41 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 3,18-2,93 (m, 5H) y 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H)
35	28		(DMSO-d ₆ 300 MHz): 9,80-9,50 (m, 2H); 8,43 (d, J = 2,4 Hz, H); 7,74 (d, J = 2,3 Hz, H); 7,61-7,56 (m, H); 7,47-7,41 (m, H); 7,03 (s, H); 3,41-3,35 (m, 2H); 3,28-3,17 (m, H); 3,11-2,99 (m, 4H); 2,38 (d, J = 1,9 Hz, 3H) y 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H)
40	29		(DMSO-d ₆ 300 MHz): 9,37 (s, 2H); 8,42 (d, J = 2,4 Hz, H); 7,72-7,65 (m, H); 7,59 (d, J = 2,4 Hz, H); 7,41-7,30 (m, H); 7,08 (s, H); 3,89 (s, 3H); 3,30-3,10 (m, 6H); 3,24 (s, H) y 1,35 (s, 6H)
45	30		(DMSO-d ₆ 300 MHz): 8,45-8,44 (m, H); 7,67 (d, J = 2,2 Hz, H); 7,62-7,56 (m, H); 7,50-7,38 (m, H); 7,14 (s, H); 3,32-3,05 (m, 6H); 2,38 (d, J = 1,9 Hz, 3H) y 1,35 (s, 6H)
50	31		(DMSO-d ₆ 300 MHz): 8,98 (s, H); 8,88 (s, H); 8,22 (d, J = 2,3 Hz, H); 7,55 (dd, J = 1,6, 15,1 Hz, H); 7,51-7,41 (m, 2H); 6,72 (s, H); 3,31 (d, J = 12,3 Hz, 2H); 3,06-2,96 (m, 3H); 2,40 (d, J = 1,9 Hz, 3H); 2,04 (d, J = 12,6 Hz, 2H) y 1,92-1,72 (m, 5H)
55	32		(DMSO-d ₆ 300 MHz): 9,04 (s, H); 8,92 (s, H); 8,23 (d, J = 2,3 Hz, H); 7,72-7,62 (m, H); 7,49 (d, J = 2,3 Hz, H); 7,41-7,32 (m, H); 6,73 (s, H); 3,98 (s, 3H); 3,40-3,29 (m, 2H); 3,10-2,92 (m, 3H); 2,05 (d, J = 12,5 Hz, 2H); 1,93 (s, 3H); y 1,85-1,71 (m, 2H)
60	33	484,30	(metanol-d ₄ , 300 MHz): 8,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,59-7,52 (m, 1H); 7,29 (m, 1H); 7,06 (s, 1H); 4,90-4,77 (m, 1H); 3,52-3,27 (m, 4H); 3,22-3,16 (m, 2H); 3,10-3,07 (m, 2H) y 1,43-1,32 (m, 6H)
65	34	482,20	(metanol-d ₄ , 300 MHz): 8,39 (s, 1H); 8,19 (m, 2H); 7,63 (m, 2H); 7,26 (s, 1H); 4,61 (m, 1H); 4,17 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,24 (m, 2H); 2,32 (m, 4H); 1,87 (d, J = 5,6 Hz, 2H) y 1,07 (t, J = 6,9 Hz, 3H)
	35	498,45	(DMSO-d ₆): d 8,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 8,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 8,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,64-7,58 (m, 1H); 7,35-7,29 (m, 1H); 6,78 (s, 1H); 4,49-4,42 (m, 2H); 4,33-4,30 (m, 2H); 3,71-3,68 (m, 2H); 3,38 (d, J = 11,9 Hz, 2H); 3,30 (s, 3H); 3,17-3,06 (m, 3H) y 2,27-2,05 (m, 4H)

ES 2 361 650 T3

Compuesto Nº	MS (M+H)	RMN- ¹ H (400 MHz, a menos que se indique lo contrario). Señales de RMN expresadas como valores de δ en ppm	
5	36	522,30	(DMSO-d ₆): 8,7 (m, 1H); 8,4 (m, 1H); 8,2 (m, 2H); 7,6 (m, 1H); 7,35-7,25 (m, 2H); 6,8 (br s, 1H); 4,6 (m, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,4 (m, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,25 (m, 2H); 2,1 (m, 2H)
10	37	453,80	(DMSO-d ₆): 9,34-9,22 (m, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,17 (d, J = 10,8 Hz, 2H); 4,50-4,44 (m, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,41-3,33 (m, 2H); 3,10-3,03 (m, 2H); 2,21-2,09 (m, 4H)
15	38	435,80	(DMSO-d ₆): 9,21 (br s, intercambiado con D ₂ O, 1H); 9,08 (br s, intercambiado con D ₂ O, 1H); 8,50 (s, 1H); 8,09 (br s, 1H); 7,90 (br s solapado, 1H); 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 4,49-4,44 (m, 1H); 3,38-3,35 (m, 2H); 3,11-3,03 (m, 2H); 2,41 (s, 3H); 2,20-2,08 (m, 4H)
20	39	437,80	(DMSO-d ₆): 9,70 (br s, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,40 (br s, 1H); 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,97 (br s, 1H); 3,20-3,14 (m, 6H); 2,98-2,97 (m, 2H); 2,44 (s, 3H)
25	40	435,90	(DMSO-d ₆): 9,32-9,30 (m, intercambiado con D ₂ O, 1H); 9,20-9,18 (m, intercambiado con D ₂ O, 1H); 8,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,67 (br s, 1H); 8,22 (br s, 1H); 7,82 (br s, 1H); 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,45 (br d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,50-4,45 (m, 1H); 3,35-3,32 (m, 2H); 3,07-3,04 (m, 2H); 2,36 (s, 3H); 2,20-2,09 (m, 4H)
30	41	419,90	(DMSO-d ₆): 9,21,9,05 (m, intercambiado con D ₂ O, 1H); 8,51 (br s, 1H); 8,15-8,10 (m, 2H); 7,75-7,68 (m, 2H); 7,38 (br d, J = 10,8 Hz, 1H); 7,32 (br d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,49-4,44 (m, 1H); 3,37-3,34 (m, 2H); 3,11-3,03 (m, 2H); 2,40 (s, 3H); 2,21-2,10 (m, 4H)
35	42	421,80	(DMSO-d ₆): 9,43 (br s, intercambiado con D ₂ O, 1H); 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,74 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,41 (d, J = 10,8 Hz, 1H); 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,97 (s, 1H); 3,22-3,21 (m, 4H); 3,13-3,12 (m, 2H); 2,97-2,95 (m, 2H); 2,42 (s, 3H)
40	43	419,90	(DMSO-d ₆): 9,29 (br s, intercambiado con D ₂ O, 1H); 9,16 (br s, intercambiado con D ₂ O, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,38 (br s, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,50 (dd como t, J = 8,4 Hz, 2H); 7,33 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H); 4,51-4,44 (m, 1H); 3,35-3,32 (m, 2H); 3,1-3,02 (m, 2H); 2,27 (s, 3H); 2,20-2,09 (m, 4H)
45	44	482,40	(DMSO-d ₆): 8,3 (s, 1H); 8,25 (m, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,37 (m, 1H); 7,32 (m, 1H); 6,65 (br s, 2H); 4,35 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,15-2,87 (m, 4H); 2,2-1,95 (m, 4H); 1,9 (m, 3H); 1,85-1,6 (m, 2H)
50	45	452,40	(DMSO-d ₆): 8,25 (m, 2H); 7,7 (s, 1H); 7,6 (m, 1H); 7,43 (m, 1H); 7,39 (m, 1H); 6,65 (br s, 2H); 4,15 (m, 1H); 3,15 (m, 2H); 2,7 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,0 (m, 2H); 1,9 (m, 3H); 1,85 (m, 2H)
55	46	466,40	
60	47	506,30	(DMSO-d ₆): 8,22 (s, 1H); 8,16 (m, 1H); 8,1 (s, 1H); 7,52 (m, 1H); 7,49 (m, 1H); 7,32 (m, 1H); 6,8 (br s, 2H); 4,35 (m, 1H); 3,12 (m, 2H); 2,7 (m, 2H); 2,37 (m, 3H); 2,05 (m, 2H); 1,85 (m, 2H)
65	48	464,30	(DMSO-d ₆): 8,4 (m, 1H); 8,3 (s, 1H); 8,0 (s, 1H); 7,6-7,5 (m, 3H); 7,4 (m, 1H); 6,45 (m, 2H); 4,77 (m, 1H); 3,1 (m, 2H); 2,75 (m, 4H); 2,39 (m, 3H); 2,2 (m, 2H); 1,9 (m, 2H)
	49	290,30	
	50	435,90	(DMSO-d ₆): 9,36-9,24 (br chepa, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,56 (br s, 1H); 8,29-8,23 (m, 2H); 7,81-7,75 (m, 2H); 7,16 (dd, J = 12,4, 2,8 Hz, 1H); 7,06 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H); 4,50-4,45 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,36-3,33 (m, 2H); 3,10-3,03 (m, 2H); 2,21-2,12 (m, 4H)
	51	437,90	(DMSO-d ₆): 9,61 (br s, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,79 (t, J = 8,8 Hz, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,20 (dd, J = 12,4, 2,8 Hz, 1H); 7,08 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H); 7,00 (s, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,20-3,14 (m, 6H); 3,00-2,97 (m, 2H)
	52	435,90	(DMSO-d ₆): 9,44-9,34 (br chepa, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,56-8,56 (m, 1H); 8,49-8,47 (m, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,61 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H); 7,43 (br d, J = 12,4 Hz, 1H); 7,36 (t, J = 8,4, 1H); 4,51-4,46 (m, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,34-3,31 (m, 2H);

ES 2 361 650 T3

Compuesto Nº	MS (M+H)	RMN- ¹ H (400 MHz, a menos que se indique lo contrario). Señales de RMN expresadas como valores de δ en ppm
		3,10-3,00 (m, 2H); 2,18-2,13 (m, 4H)
53	437,90	(DMSO-d ₆): 9,58 (br s, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,41 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,62 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H); 7,45 (dd, J = 12,4, 2,0 Hz, 1H); 7,36 (t, J = 8,8 Hz, 1H); 7,08 (s, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,21-3,16 (m, 6H); 3,01-3,00 (m, 2H)
54	455,90	(DMSO-d ₆): 9,64 (br s, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,46-8,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,52 (br s, 1H); 7,22 (d, J = 10,4 Hz, 2H); 7,01 (s, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,20-3,14 (m, 6H); 3,01-3,00 (m, 2H)
55	453,90	(DMSO-d ₆): 9,37-9,22 (br chepa, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,57 (s, 1H); 8,42 (br s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,60-7,52 (m, 2H); 4,53-4,48 (m, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,37-3,34 (m, 2H); 3,08-3,06 (m, 2H); 2,20-2,12 (m, 4H)
56	452,00	(DMSO-d ₆): 9,38-9,28 (br chepa, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,56 (br s, 1H); 8,47-8,44 (m, 1H); 8,26 (br s, 1H); 7,85 (br s, 1H); 7,81 (br s, 1H); 7,57 (br d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,50-4,48 (m, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,36-3,33 (m, 2H); 3,08-3,05 (m, 2H); 2,19-2,14 (m, 4H)
57	485,90	(DMSO-d ₆): 9,20-9,05 (br cheap, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,51 (br s, 1H); 8,21 (br s, 2H); 7,86-7,85 (m, 2H); 7,82-7,79 (m, 1H); 4,50-4,45 (m, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,36-3,33 (m, 2H); 3,10-3,02 (m, 2H); 2,21-2,11 (m, 4H)
58	487,90	(DMSO-d ₆): 9,54 (br s, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,43 (s, 1H); 7,89-7,76 (m, 3H); 7,09 (s, 1H); 3,91 (s, 3); 3,21-3,00 (m, 8H)
59	437,90	(DMSO-d ₆): 9,72 (br s, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,99 (br s, 1H); 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,49 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H); 7,10 (s, 1H); 3,20-3,17 (m, 6H); 3,03-3,01 (m, 2H); 2,40 (s, 3H)
60	469,90	(DMSO-d ₆): 9,44-9,32 (br chepa, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,58-8,51 (m, 2H); 8,30 (s, 1H); 7,88 (br s, 1H); 7,83 (br s, 2H); 4,53-4,48 (m, 1H); 3,36-3,33 (m, 2H); 3,08-3,05 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,22-2,14 (m, 4H)
61	471,90	(DMSO-d ₆): 9,60 (br s, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,39 (br s, 1H); 7,80-7,70 (m, 3H); 7,06 (br s, 1H); 3,30-2,80 (serie de m, 8H); 2,49 (s, 3H)
62	455,90	(DMSO-d ₆): 9,60 (br s, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,44 (br s, 1H); 7,84 (br s, 1H); 7,59-7,55 (m, 2H); 7,12 (s, 1H); 4,02 (s, 3H); 3,20-3,16 (m, 6H); 3,02-3,01 (m, 2H)
63	453,90	(DMSO-d ₆): 9,47 (br s, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 2,4 Hz, 2H); 7,56 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,05 (s, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,21-3,14 (m, 6H)
64	421,90	(DMSO-d ₆): 9,51 (br s, intercambiado con D ₂ O, 2H); 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,54-7,49 (m, 2H); 7,35 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H); 7,05 (s, 1H); 3,21-3,13 (m, 6H); 3,00-2,98 (m, 2H); 2,30 (d, J = 1,2 Hz, 3H)
65	468,50	(DMSO-d ₆): 8,7 (m, 1H); 8,4 (m, 2H); 8,1 (s, 1H); 7,7-7,6 (m, 3H); 7,5 (m, 1H); 6,55 (m, 1H); 4,6 (s, 2H); 4,45 (m, 1H); 3,45-3,35 (m, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,1 (m, 2H); 2,2-2,0 (m, 4H)
66	484,40	(DMSO-d ₆ 300 MHz): 9,28 (s, 2H); 8,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,73-7,67 (m, 1H); 7,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,41-7,38 (m, 1H); 7,01 (s, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,45-3,41 (m, 1H); 3,32-3,25 (m, 2H); 2,89-2,68 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 2,00-1,83 (m, 3H); 1,88 (s, H) y 1,60-1,54 (m, 1H)
67	468,40	(DMSO-d ₆ 300 MHz): 9,09 (br s, 2H); 8,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,65-7,57 (m, 2H); 7,48-7,43 (m, 1H); 6,99 (s, 1H); 3,41-3,29 (m, 3H); 2,93-2,72 (m, 2H); 2,40 (d, J = 1,7 Hz, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,00-1,81 (m, 3H) y 1,65-1,55 (m, 1H)
68	452,20	(metanol-d ₄ 300 MHz): 8,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,16-8,12 (m, 2H); 7,60-7,55 (m, 2H); 7,47-7,42 (m, 1H); 4,58 (m, 1H); 3,60-3,55 (m, 2H); 3,33-3,19 (m, 2H); 2,84 (q, J = 7,6

ES 2 361 650 T3

Compuesto Nº	MS (M+H)	RMN- ¹ H (400 MHz, a menos que se indique lo contrario). Señales de RMN expresadas como valores de δ en ppm	
5		Hz, 2H); 2,34-2,28 (m, 4H) y 1,29 (t, J = 7,6 Hz, 3H)	
69	464,20	(metanol-d ₄ 300 MHz): 8,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,50-7,44 (m, 2H); 7,09-7,04 (m, 1H); 4,55 (t, J = 5,0 Hz, 1H); 3,59-3,50 (m, 2H); 3,31-3,17 (m, 2H); 2,34-2,19 (m, 5H); 1,20-1,13 (m, 2H) y 0,92-0,88 (m, 2H)	
10	70	494,34	
15	71	482,40	(DMSO-d ₆): 8,65 (br s, 1H); 8,4 (m, 2H); 8,07 (s, 1H); 7,7-7,6 (m, 3H); 7,5 (m, 1H); 6,5 (br s, 1H); 4,6 (s, 2H); 4,45 (m, 1H); 3,52 (m, 2H); 3,4 (bajo H ₂ O) (m, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,3-2,0 (m, 4H); 1,12 (t, 3H)
20	72	468,40	(DMSO-d ₆): 8,9 (m, 2H); 8,4 (d, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,5 (m, 1H); 6,9 (s, 1H); 3,4 (m, 2H); 2,9 (m, 3H); 2,4 (s, 3H); 2,3 (s, 3H); 1,85 (m, 4H)
25	73	484,40	(DMSO-d ₆): 9,0 (m, 2H); 8,4 (s, 1H); 7,7 (m, 2H); 7,4 (m, 1H); 7,0 (s, 1H); 3,9 (s, 3H); 3,4 (m, 2H); 3,0 (m, 3H); 2,3 (s, 3H); 1,70 (m, 4H)
30	74	510,30	(DMSO-d ₆ 300 MHz): 8,99 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,84 (m, 1H); 7,69-7,60 (m, 2H); 7,32 (dd, J = 1,9, 17,3 Hz, 1H); 6,90 (br s, 1H); 5,24 (d, J = 5,7 Hz, 1H); 4,46 (m, 2H); 3,96-3,36 (m, 5H); 3,12-3,02 (m, 2H); 2,37-1,93 (m, 6H)
35	75	510,30	(DMSO-d ₆ 300 MHz): 8,99 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,84 (m, 1H); 7,69-7,60 (m, 2H); 7,32 (dd, J = 1,9, 17,3 Hz, 1H); 6,90 (br s, 1H); 5,24 (d, J = 5,7 Hz, 1H); 4,46 (m, 2H); 3,96-3,36 (m, 5H); 3,12-3,02 (m, 2H); 2,37-1,93 (m, 6H)
40	76	496,50	
45	77	478,30	(DMSO-d ₆ 300 MHz): 8,92 (s, 1H); 8,79 (d, J = 4,9 Hz, 1H); 8,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,97 (dd, J = 5,5, 8,1 Hz, 1H); 7,77-7,67 (m, 2H); 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,29 (s, 1H); 3,97 (s, 3H) y 2,33 (s, 3H)
50	78	471,40	(DMSO-d ₆ 300 MHz): 9,28 (br s, 1H); 9,15 (br s, 1H); 8,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,70-7,63 (m, 2H); 7,35-7,31 (m, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,33-3,30 (m, 3H); 3,02 (dd, J = 11,9, 22,8 Hz, 2H) y 2,18-1,87 (m, 4H)
	79	478,30	(DMSO-d ₆ 300 MHz): 8,85 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 8,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,00 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 7,71-7,68 (m, 2H); 7,41-7,36 (m, 2H); 3,98 (s, 3H) y 2,51 (s, 3H cubierto por DMSO)
	80	462,40	(DMSO-d ₆ 300 MHz): 8,82 (d, J = 6,9 Hz, 2H); 8,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,97 (d, J = 6,9 Hz, 2H); 7,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,65-7,57 (m, 1H); 7,52-7,42 (m, 1H); 7,37 (s, 1H) y 2,38 (d, J = 1,9 Hz, 3H)
	81	455,40	(DMSO-d ₆ 300 MHz): 8,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,60-7,55 (m, 1H); 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,43 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 6,92 (s, 1H); 3,08-3,00 (m, 3H); 2,73-2,62 (m, 2H); 2,40 (d, J = 1,9 Hz, 3H); 1,97 (d, J = 12,6 Hz, 2H) y 1,65-1,52 (m, 2H)

Ensayos biológicos de los compuestos de la invención

55 Ejemplo 31

Ensayo de inhibición de c-MET quinasa

Los compuestos de la invención fueron evaluados para determinar su capacidad de inhibir c-MET quinasa usando un ensayo radiométrico estándar. Resumidamente, en este ensayo de quinasa se interroga la transferencia del ³³P-fosfato terminal de un ³³P-ATP respecto al sustrato poliE4Y. El ensayo se llevó a cabo en placas de 96 pocillos hasta un volumen final de 100 μ L por pocillo, que contenían c-Met 1,0 nM, HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, NaCl 25 mM, BSA al 0,01%, DTT 1 mM, 0,5 mg/mL de poliE4Y y ATP 35 μ M. En consecuencia, se disolvieron los compuestos de la invención en DMSO para obtener disoluciones reserva iniciales 10 mM. A continuación se hicieron diluciones en serie en DMSO para obtener las disoluciones finales del ensayo. Se añadió a cada pocillo una alícuota de 1,5 μ L de DMSO o de inhibidor en DMSO. Se inició la reacción mediante la adición de ³³P-ATP y poliE4Y (obtenidos en Sigma). Tras 20 minutos, se detuvo la reacción con 50 μ L de ácido tricloroacético al 30% (TCA) que contenía ATP 4 mM. La mezcla de reacción se transfirió a placas de filtro GF de 0,66 mm (Corning) y se lavó tres veces con

ES 2 361 650 T3

TCA al 5%. Después de la adición de 50 μL del centelleante de alta eficacia Ultimate Gold™ (Packard Bioscience), se sometió a conteo las muestras en un contador Packard TopCount NXT Microplate Scintillation and Luminiscence Counter (Packard Bioscience). Se calcularon los valores K_i usando macros de Microsoft Excel Solver para ajustar los datos al modelo cinético correspondiente a la inhibición de unión fuerte competitiva. En este ensayo todos los Compuestos 1 a 81 presentó un K_i de 260 nM o inferior.

Ejemplo 32

10 *Inhibición de la actividad de c-Met en células de carcinoma gástrico Snu5*

Los compuestos de la invención también fueron evaluados para determinar su capacidad para inhibir la señal inducida por Luciferasa en una línea celular Snu5 modificada genéticamente. Snu5 [obtenida de la American Type Culture Collection (Número de Catálogo CRL-5973)] es un carcinoma gástrico humano conocido por sobreexpresar c-Met, que es constitutivamente activa. La línea celular fue transducida con el retrovirus pCLPCX, que contiene una construcción genética que consiste en elementos de respuesta de promotor 6xAP1 y un gen de luciferasa que tienen una secuencia PEST C-terminal (señal proteolítica procedente de ornitina descarboxilasa de ratón, que reduce la vida media de la luciferasa). La cMet constitutivamente activa permite activar mecanismos celulares (principalmente MAP quinasa), dando como resultado la transcripción inducida por AP-1 de luciferasa-PEST y la traducción en un producto final, cuya actividad es cuantificable a través de la lectura quimioluminiscente tras añadir luciferina (Steady-Glo de Promega). La luminiscencia residual está estrechamente relacionada con la inhibición de c-Met. Se obtuvo una línea celular estable seleccionando la nueva línea celular (Snu5-AP1-Luc-Pest) con puromicina. Las células fueron cultivadas en medio completo [medio de Iscove (Invitrogen) que contenía un 10% de suero fetal bovino (FBS, Hyclone) y penicilina/gentamicina (Invitrogen)]. Los compuestos de la invención se disolvieron en DMSO para producir diluciones reserva iniciales 10 mM. A continuación se hicieron diluciones en serie en DMSO y se transfirieron a medio completo para producir una dilución 10x. Las células Snu5-AP1-Luc-Pest fueron sometidas a conteo y se diluyeron hasta 200.000 células/mL. Las células (90 μL) fueron añadidas a los pocillos de una placa negra de 96 pocillos con fondo transparente (Costar). A continuación se añadieron 10 μL de la dilución 10x de compuesto a las células por triplicado. Las placas se incubaron en una incubadora a 37°C con un 5% de CO_2 . Después de 6 horas, se añadieron 50 μL de reactivo Steady Glo (Promega) a cada pocillo y se llevó a un agitador de placas durante 5 minutos para asegurar que las células eran lisadas completamente. Se leyó la placa con un contador 1450 Microbeta Liquid Scintillation and Luminiscence Counter (Perkin-Elmer). Se calcularon los valores IC_{50} usando un ajuste de 4 parámetros con el software gráfico Prism (GraphPad). Los Compuestos 2-6, 8, 10, 13-19, 22-30, 32-34, 36, 37, 44-46, 66 y 67 presentaron un IC_{50} de 100 nM o inferior. Los Compuestos 1, 7, 9, 11, 12, 20, 21, 31, 35, 38, 39, 41-43, 47, 48, 50, 51, 54 y 65 presentaron un IC_{50} superior a 100 nM e inferior o igual a 1000 nM. El Compuesto 40 presentó un IC_{50} superior a 1000 nM.

Los compuestos representativos en los que el tetrazolil fenilo está sustituido en la posición 4 (R^5 de la Fórmula I) tienen un valor IC_{50} menor (es decir, son más activos) para la inhibición de c-Met que los análogos que tienen un hidrógeno en dicha posición, según se ha determinado mediante el ensayo con células de carcinoma gástrico Snu5. En los ejemplos representativos, los compuestos 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 27, 29, 32, 36 y 49 de fórmula I, en los que R^5 es $-\text{OCH}_3$ son más activos que los análogos correspondientes en los que R^5 es hidrógeno. El intervalo de valores de IC_{50} para los compuestos sustituidos con metoxi va de 18 nM a 290 nM, mientras que el intervalo de valores de IC_{50} de los correspondientes compuestos no sustituidos va de 59 nM a 530 nM. Por lo tanto, diecisiete de los dieciocho compuestos sustituidos con metoxi presentan un valor IC_{50} inferior al del respectivo compuesto con hidrógeno, con una diferencia media en IC_{50} de 141 nM (valor p de Wilcoxon de $< 0,0001$). La única excepción es el compuesto 9, en el que el compuesto no sustituido tiene un valor IC_{50} inferior al del correspondiente compuesto sustituido con metoxi.

En otros ejemplos representativos, los compuestos 1, 2, 3, 5, 7, 11, 13, 24, 28, 30 y 31 de fórmula I, en los que R^5 es $-\text{CH}_3$ son más activos que los análogos correspondientes en los que R^5 es hidrógeno. El intervalo de valores de IC_{50} para los compuestos sustituidos con metilo va de 33 nM a 190 nM, mientras que el intervalo de valores de IC_{50} para los correspondientes compuestos no sustituidos va de 90 nM a 450 nM. Por tanto, diez de los once compuestos sustituidos con metilo presentan un valor IC_{50} inferior al de los respectivos análogos con hidrógeno, con una diferencia media de IC_{50} de 101 nM (valor p de Wilcoxon de 0,002). La única excepción es el compuesto 31, en el que el compuesto no sustituido presenta un valor IC_{50} inferior al del correspondiente compuesto sustituido con metilo.

Todas las publicaciones y patentes citadas en esta especificación se incorporan a la presente memoria a modo de referencia como si cada publicación o patente individual estuvieran indicadas específica e individualmente para ser incorporada a modo de referencia. Aunque la invención precedente se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, es fácilmente evidente para el especialista en la técnica, a la vista de lo mostrado en esta invención, que se pueden realizar determinados cambios y modificaciones en la misma sin alejarse del espíritu o del alcance de las reivindicaciones anexas.

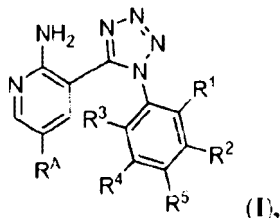
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:

5

10

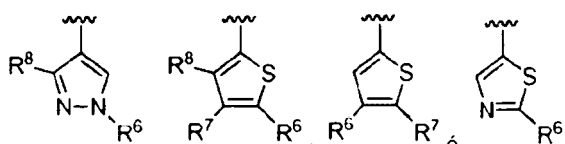
15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

20

R^A



25

es

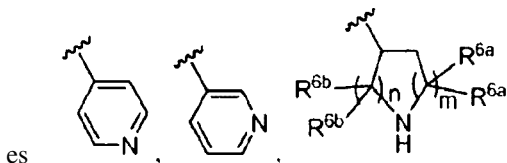
cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ es, de forma individual, hidrógeno, Cl ó F, en donde al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ es Cl ó F;

30

R⁵ es C₁₋₄ alifático, CH(R^{5a})₂, O-C₁₋₄ alifático, CH₂-O-C₁₋₃ alifático, O-(CH₂)₂-O-C₁₋₃ alifático ó O-CH₂C(R^{5a})₃, en donde cada R^{5a} es de forma independiente hidrógeno o C₁₋₃ alifático, o dos R^{5a} junto con el átomo de carbono implicado forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de oxígeno;

35

R⁶



40

es

en donde

cada m y n es, individualmente, 1 ó 2, y

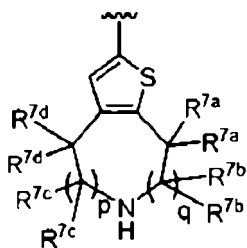
45

cada R^{6a} y R^{6b} es, individualmente, hidrógeno o un C₁₋₄ alifático, o dos grupos R^{6a} o dos R^{6b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forma un anillo de ciclopropilo, en donde un R^{6a} junto con un R^{6b} opcionalmente forman un anillo de 5 ó 6 miembros a través de un enlace o un ligando de alquilideno C₁₋₂;

50

R⁷ es un C₁₋₄ alifático, O-C₁₋₄ alifático, C₁₋₄ alifático-O-C₁₋₄ alifático, o R⁶ y R⁷ junto al anillo de tiofeno al que están unidos forman la siguiente estructura:

55



60

, en donde

cada R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} y R^{7d} es, de forma individual, hidrógeno o un C₁₋₄ alifático, o dos R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} ó R^{7d} junto el átomo implicado forman un anillo de ciclopropilo;

65

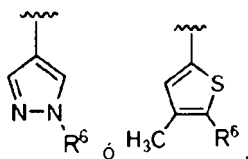
cada p y q es, individualmente, 0, 1 ó 2; y

R⁸ es hidrógeno, CH₃ ó CF₃.

ES 2 361 650 T3

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^A es

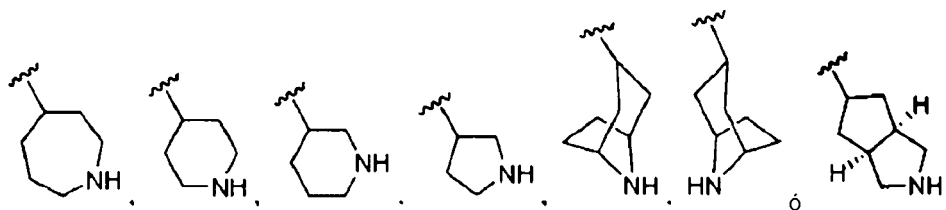
5



10

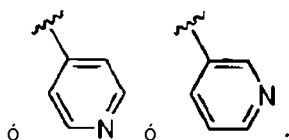
3. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ es

15



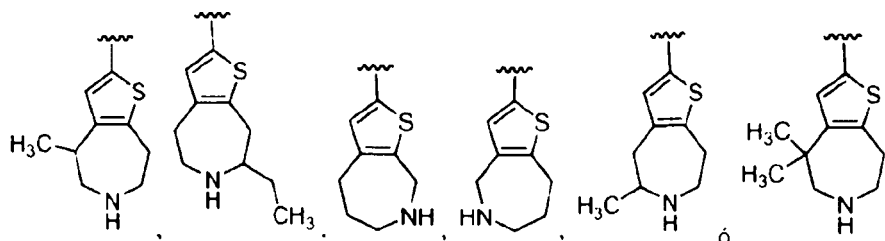
20

25



4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^A es

30



35

40

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que uno o dos de R¹, R², R³ y R⁴ es flúor y el resto de R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógenos.

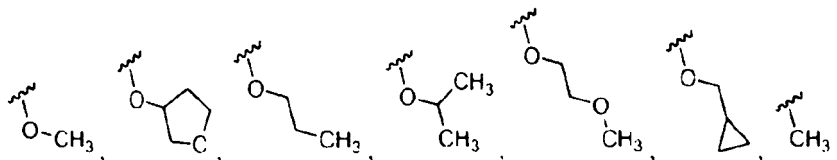
45

6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R¹ y R² es flúor y cada R³ y R⁴ es hidrógeno.

50

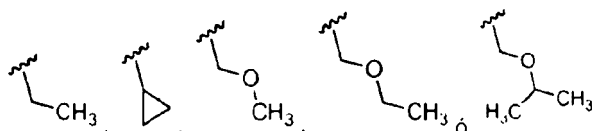
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es C₁₋₄ alifático, ciclopropilo, O-C₁₋₄ alifático ó -OCH₂-ciclopropilo.

55



60

65

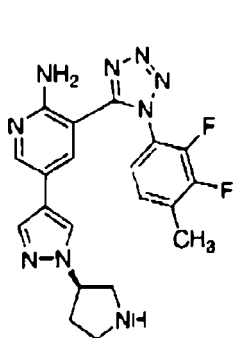


ES 2 361 650 T3

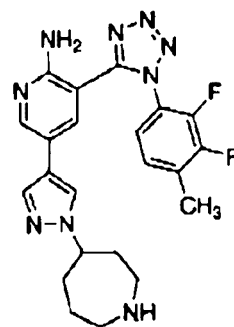
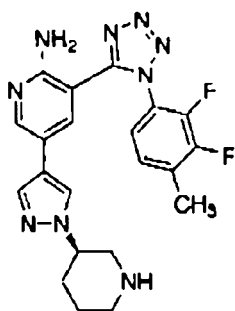
9. El compuesto de la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es OCH₃ ó CH₃.

10. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto se selecciona entre

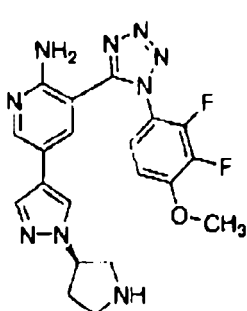
10



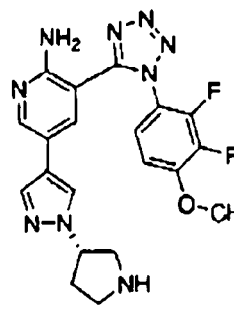
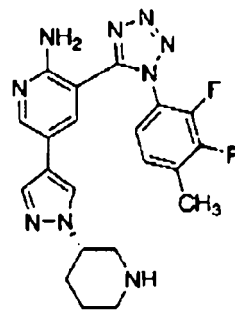
15



20

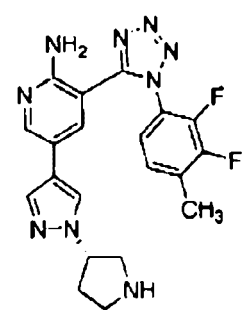


25

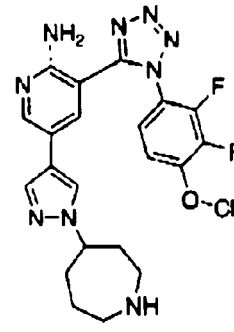
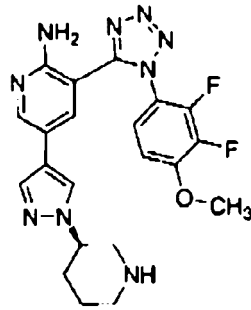


30

35



40



45

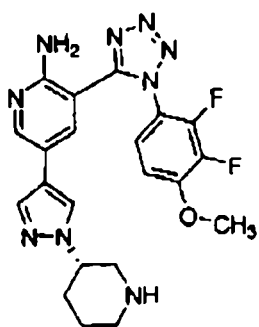
50

55

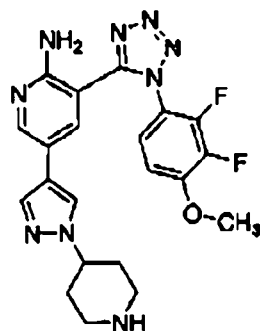
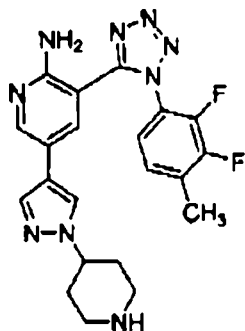
60

65

5

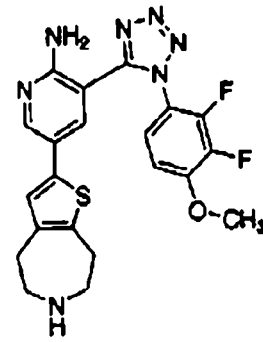
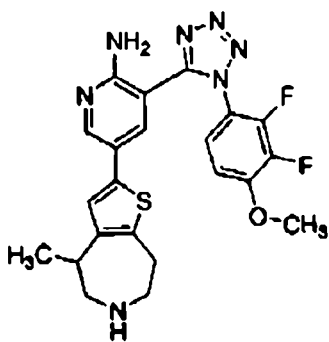
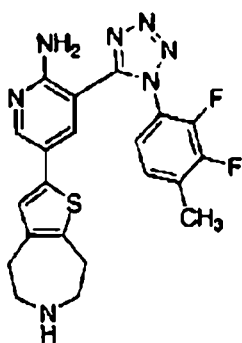


10



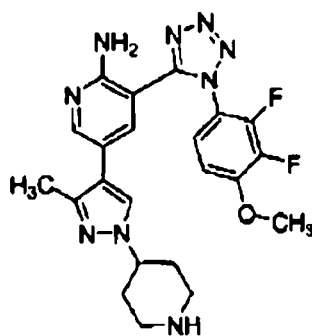
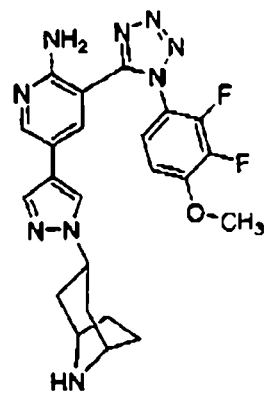
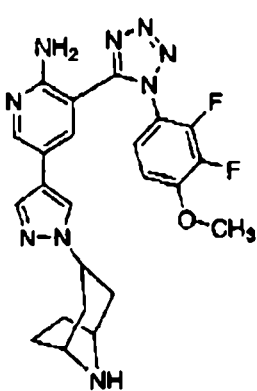
15

20



25

30

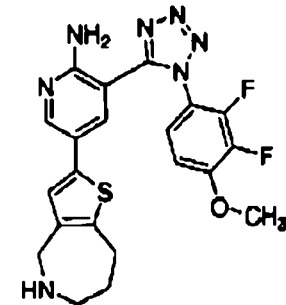
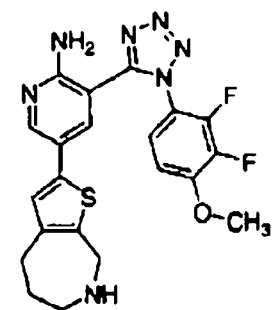
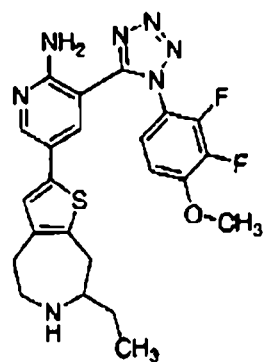


35

40

45

50

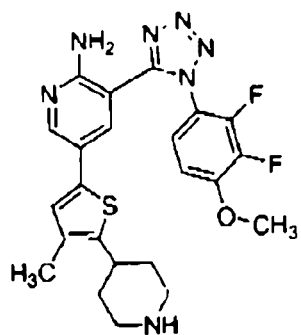


55

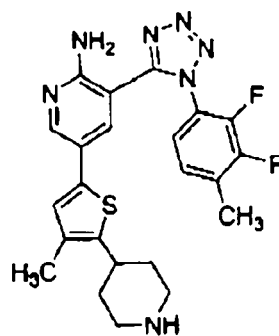
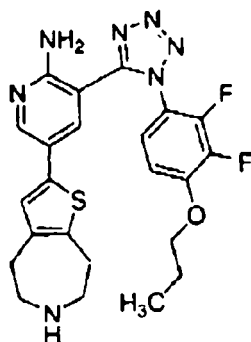
60

65

5

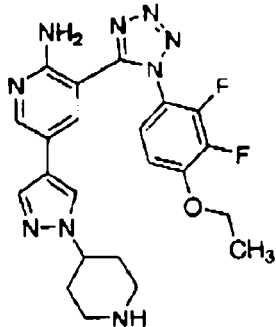


10

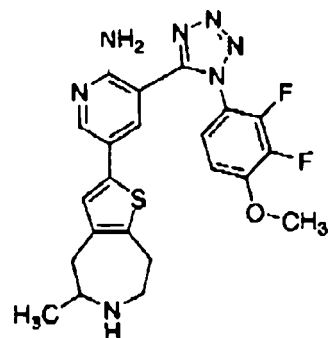
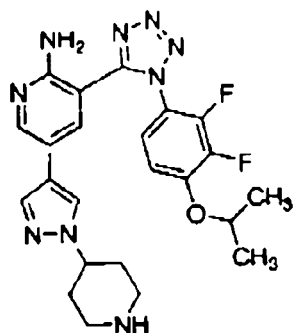


15

20

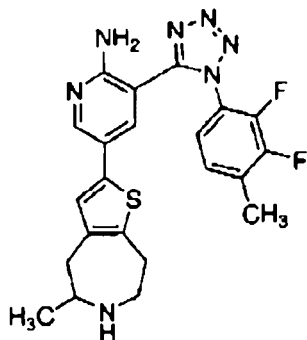


25

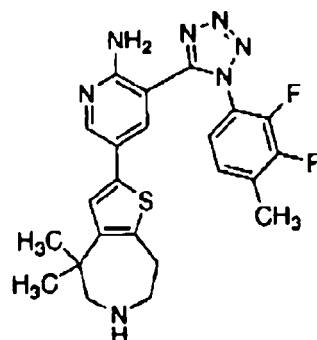
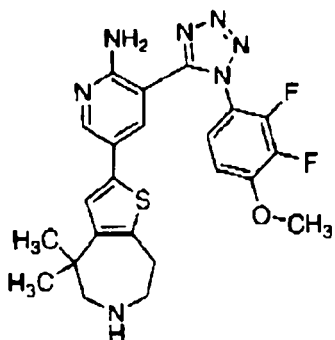


30

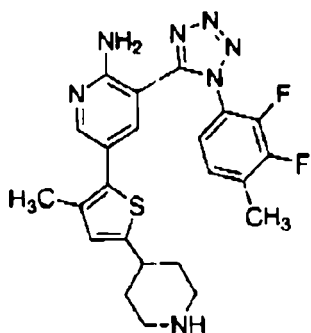
35



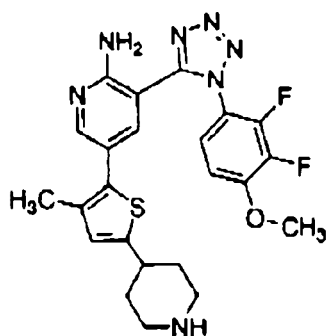
40



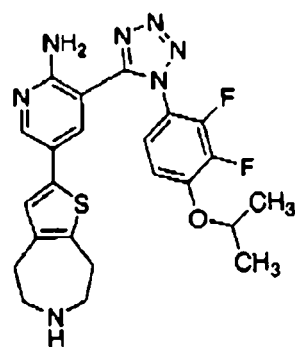
45



50



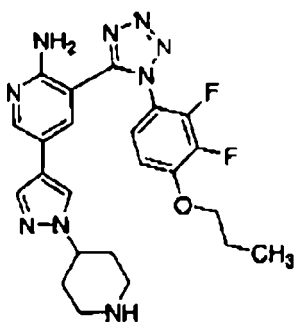
55



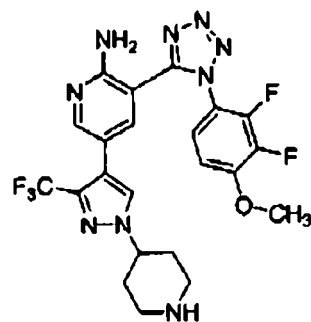
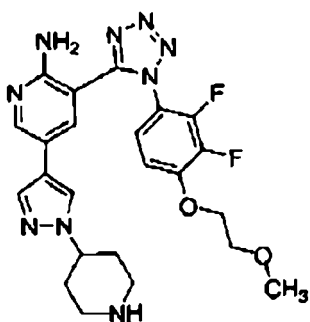
60

65

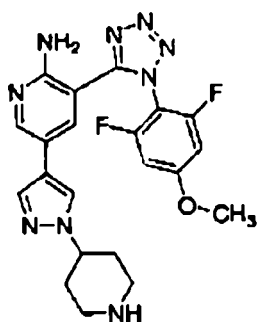
5



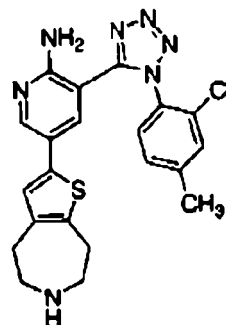
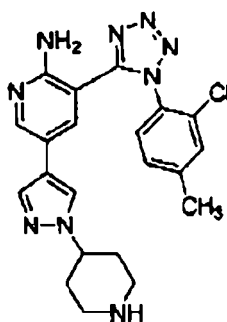
10



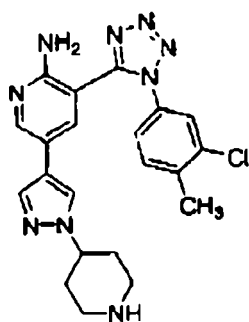
15



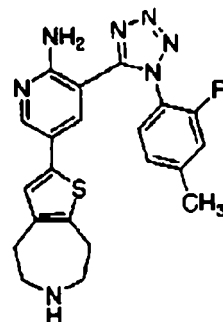
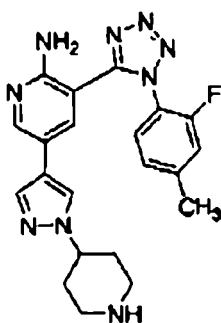
20



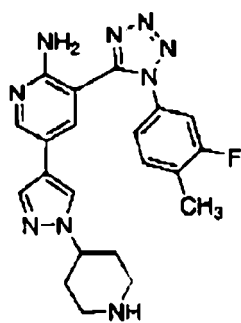
25



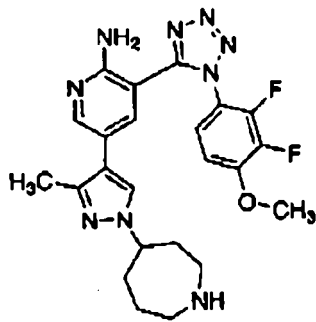
35



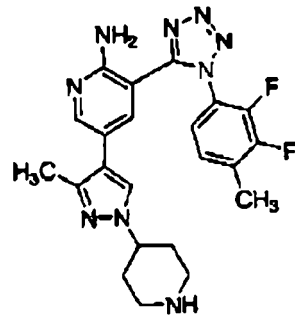
40



45



50

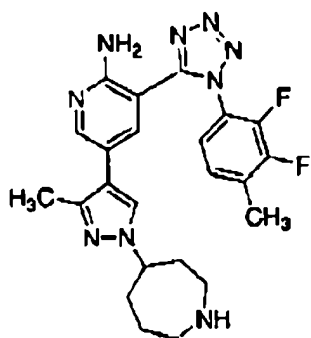


55

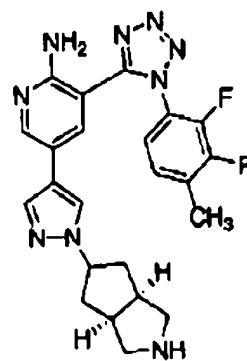
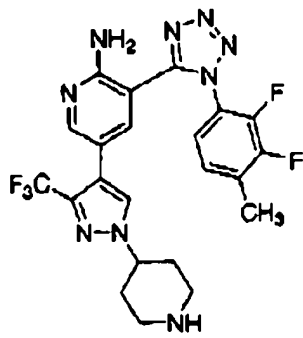
60

65

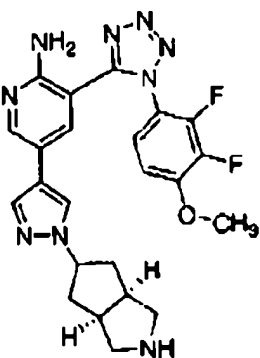
5



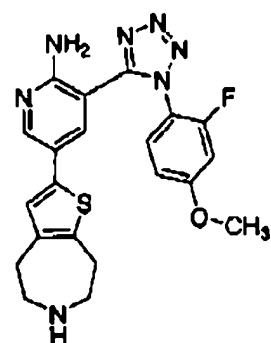
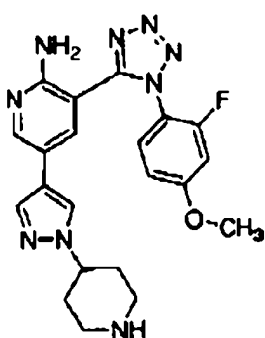
10



15

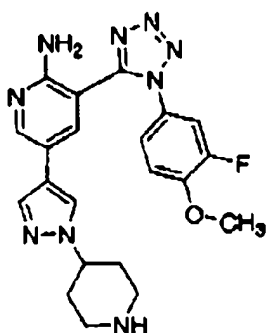


20

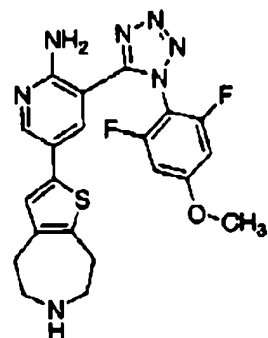
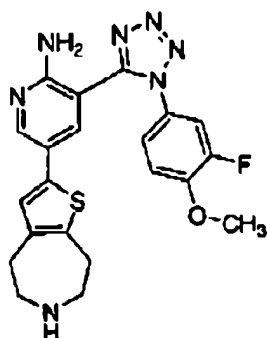


25

30

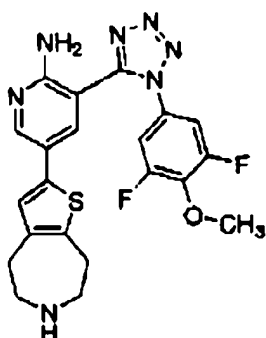


35

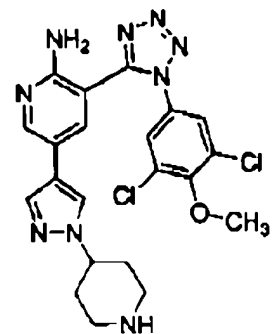
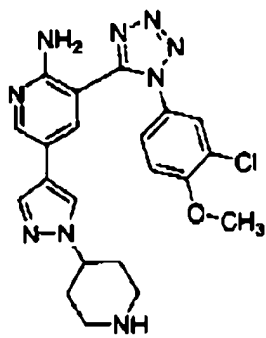


40

45



50

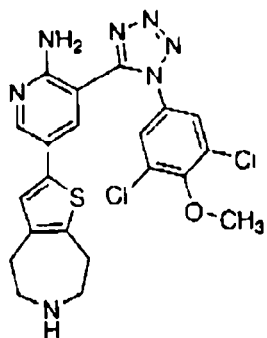


55

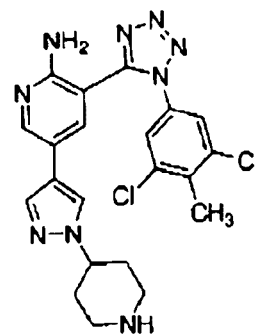
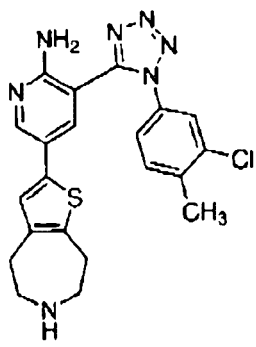
60

65

5

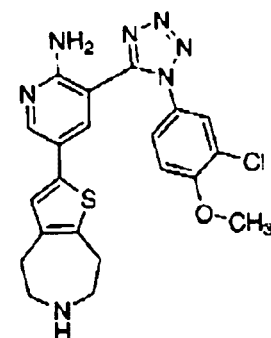
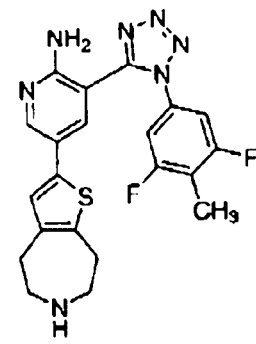
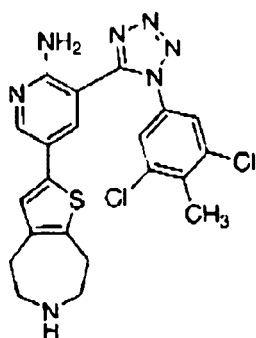


10



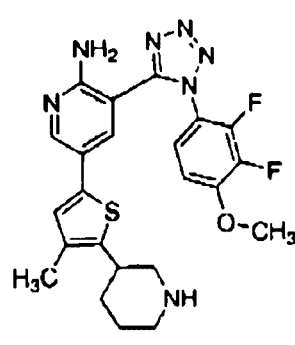
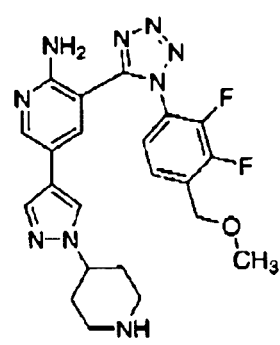
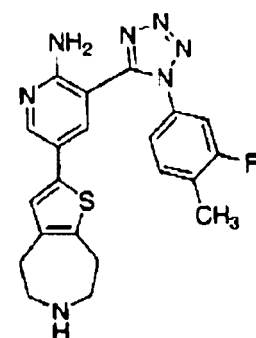
15

20



25

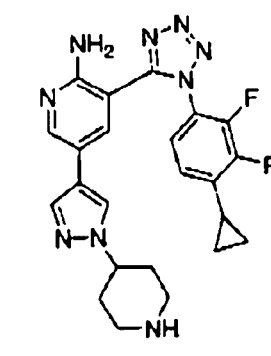
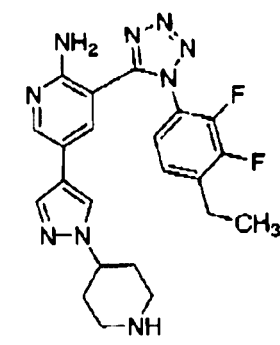
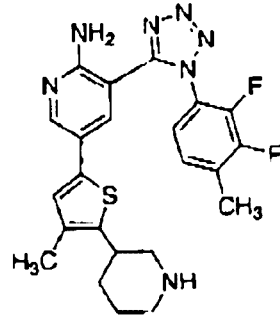
30



35

40

45

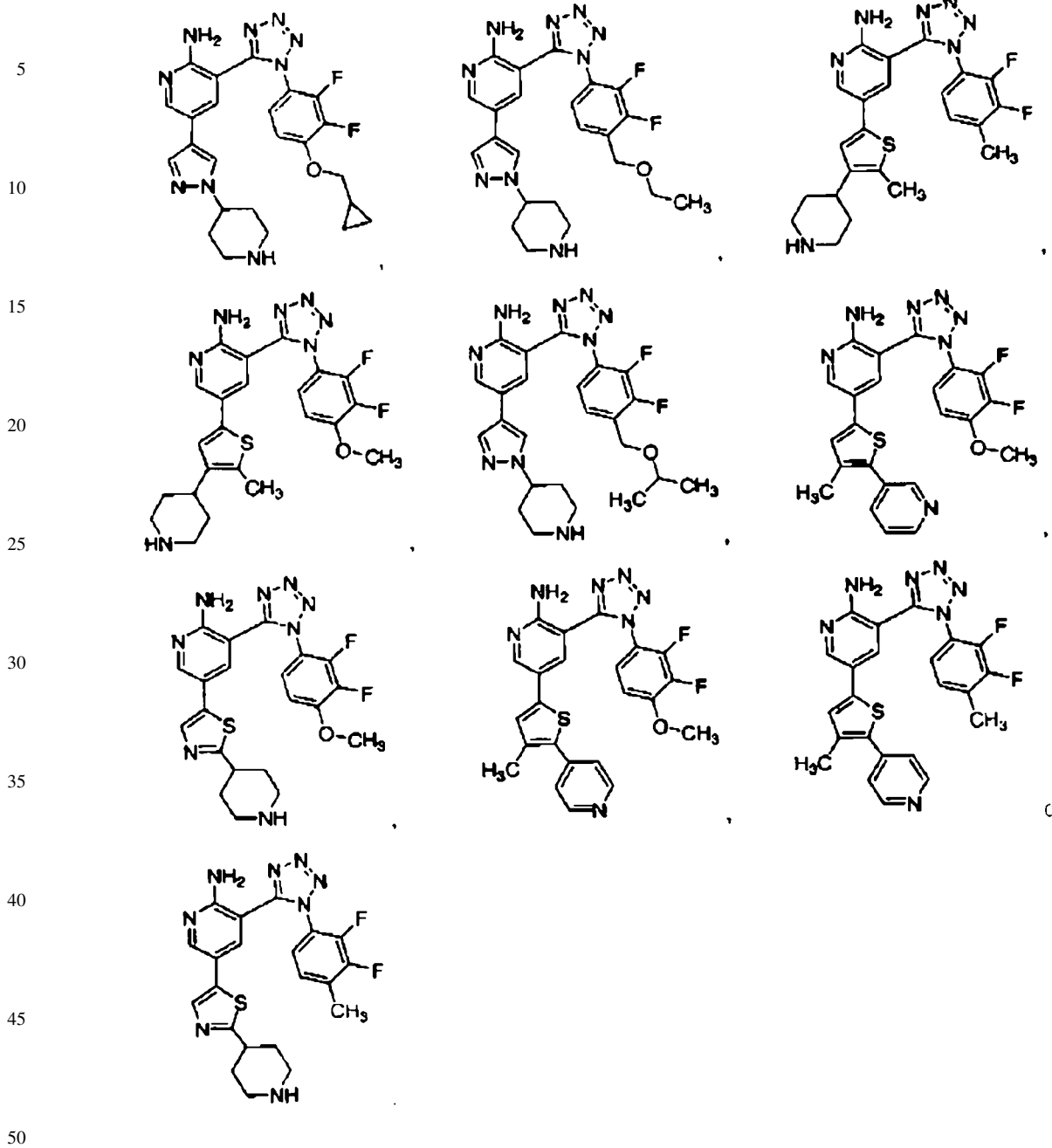


50

55

60

65



11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable.

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, que adicionalmente comprende un agente quimioterapéutico o anti-proliferativo, un agente anti-inflamatorio, un agente para tratar aterosclerosis, un agente para tratar fibrosis pulmonar, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para tratar un enfermedad cardiovascular, un agente para tratar afecciones asociadas al trasplante de órganos, un agente para tratar trastornos alérgicos, un agente para tratar trastornos óseos destructivos, un agente para tratar enfermedades hepáticas, un agente anti-vírico, un agente para tratar trastornos sanguíneos, un agente para tratar diabetes o un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, para su uso en el tratamiento o reducción de la gravedad de un trastorno proliferativo en un paciente.

ES 2 361 650 T3

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho trastorno es cáncer metastático; o un cáncer seleccionado entre cáncer de colon, mama, próstata, cerebro, hígado, páncreas o pulmón; o en donde dicho trastorno es aterosclerosis o fibrosis pulmonar.

5

15. Un método *in vitro* para inhibir la actividad de c-MET proteína quinasa en una muestra biológica que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o con una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65