



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 038**

51 Int. Cl.:
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05782820 .4**
96 Fecha de presentación : **26.08.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1784399**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2007**

54 Título: **Derivados de pirimidina.**

30 Prioridad: **27.08.2004 GB 0419160**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.10.2011

73 Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Kawahara, Eiji;**
Miyake, Takahiro y
Roesel, Johannes

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 366 038 T3

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

DESCRIPCIÓN

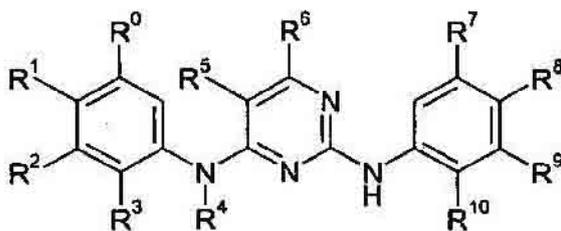
Derivados de pirimidina

5 **[0001]** La presente invención se refiere a novedosos derivados de pirimidina, a procedimientos para su producción, a su uso como productos farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

[0002] El documento WO03/078404 describe derivados de pirimidina que se diferencian de aquellos descritos en este documento.

10

[0003] Más particularmente, la presente invención proporciona en un primer aspecto un compuesto de fórmula



(I)

15

en la que

R_0 es hidrógeno

20 R_1 es un heterociclo monocíclico de 6 miembros o bicíclico de 10 miembros sin sustituir o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N y O;

R_2 y R_3 junto con el C al que están unidos forman un heterociclo que comprende al menos 1 heteroátomo independientemente seleccionado de N que está sin sustituir o sustituido una o más veces con un sustituyente independientemente seleccionado de alquilo inferior y oxo;

R_4 es hidrógeno

25

R_5 es halógeno

R_6 es hidrógeno

R_7 es hidrógeno;

R_8 es hidrógeno; halógeno, alcoxi C_1-C_7 ; carbonilo sin sustituir o sustituido con alquilo C_1-C_7 ; alcoxi C_1-C_7 -alcoxi C_1-C_7 ; un heterociclo de 5 ó 6 miembros que comprende 1, 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N u O y está sin sustituir o sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C_1-C_7 , mono o di-alquil C_1-C_7 -amino, un heterociclo de 6 miembros que comprende 1 ó 2 átomos de anillo de N sin sustituir o sustituido con alquilo C_1-C_7 ; heterociclo de 5 ó 6 miembros-alcoxi C_1-C_7 que comprende 1 átomo de anillo de N sin sustituir o sustituido con alquilo C_1-C_7 ;

30

R_9 es hidrógeno;

35

R_{10} es hidrógeno, halógeno o alcoxi C_1-C_7 ;

o una sal del mismo.

40 **[0004]** Los términos generales usados anteriormente en este documento y en lo sucesivo en este documento tienen preferentemente dentro del contexto de esta divulgación los siguientes significados, a menos que se indique de otro modo:

[0005] Si se usa la forma en plural para compuestos, sales y similares, esto también se considera que significa un único compuesto, sal o similares.

45

[0006] Cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R), (S) o (R,S), preferentemente en la configuración (R) o (S). Por tanto, los compuestos pueden estar presentes como mezclas de isómeros o como isómeros puros, preferentemente como diaestereómeros puros en enantiómeros.

50 **[0007]**

La invención también se refiere a posibles tautómeros de los compuestos de fórmula I.

[0008] Alquilo C_1-C_8 denota un radical alquilo que tiene de 1 hasta 8, especialmente hasta 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión tanto lineales como ramificados con una única ramificación o múltiples; preferentemente, alquilo C_1-C_8 es butilo tal como n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, propilo tal como n-propilo o isopropilo, etilo o metilo; especialmente metilo, propilo o terc-butilo.

55

- [0009]** Alquenilo C₂-C₈ denota un radical alquenilo que tiene de 2 hasta 8, especialmente hasta 5 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión tanto lineales como ramificados con una única ramificación o múltiples; preferentemente, alquenilo C₂-C₈ es pentenilo tal como 3-metil-2-buten-2-ilo, butenilo tal como 1- o 2-butenilo o 2-buten-2-ilo, propenilo tal como 1-propenilo o alilo, o vinilo.
- 5 **[0010]** Alquinilo C₂-C₈ denota un radical alquinilo que tiene de 2 hasta 8, especialmente hasta 5 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión tanto lineales como ramificados; preferentemente, alquinilo C₂-C₈ es propinilo tal como 1-propinilo o propargilo, o acetilenilo.
- 10 **[0011]** Cicloalquilo C₃-C₈ denota un radical cicloalquilo que tiene de 3 hasta 8 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, preferentemente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- [0012]** Alcoxi C₁-C₈ es especialmente metoxi, etoxi, isopropiloxi o *terc*-butoxi.
- 15 **[0013]** Hidroxialquilo C₁-C₈ es especialmente hidroximetilo, 2-hidroxietilo o 2-hidroxi-2-propilo.
- [0014]** Hidroxialcoxi C₁-C₈ es especialmente 2-hidroxietoxi o 3-hidroxipropoxi.
- 20 **[0015]** Alcoxi C₁-C₈-alcoxi C₁-C₈ es especialmente 2-metoxietoxi.
- [0016]** Alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈ es especialmente metoximetilo, 2-metoxietilo o 2-etoxietilo.
- [0017]** Halógeno es preferentemente flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor, cloro o bromo.
- 25 **[0018]** Haloalquilo C₁-C₈ es preferentemente cloroalquilo C₁-C₈ o fluoro-alquilo C₁-C₈, especialmente trifluorometilo o pentafluoroetilo.
- [0019]** Haloalcoxi C₁-C₈ es preferentemente cloroalcoxi C₁-C₈ o fluoroalcoxi C₁-C₈, especialmente trifluorometoxi.
- 30 **[0020]** Alcoxi C₁-C₈-carbonilo es especialmente *terc*-butoxicarbonilo, iso-propoxicarbonilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.
- 35 **[0021]** Carbamoilo sin sustituir o sustituido es carbamoilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₈, aril C₅-C₁₀-alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, arilo C₅-C₁₀ sin sustituir o sustituido, o aminoalquilo C₁-C₈, o carbamoilo en el que los sustituyentes y el átomo de nitrógeno del grupo carbamoilo representan un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que comprende además 0, 1 ó 2 heteroátomos
- 40 seleccionados de N, O y S; y es preferentemente carbamoilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, propilcarbamoilo, hidroxietil-metil-carbamoilo, di(hidroxietil)carbamoilo, dimetilaminoetilcarbamoilo o pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonilo, N-metilpiperazinocarbonilo o morfolinocarbonilo, especialmente carbamoilo o dimetilcarbamoilo.
- [0022]** Sulfamoilo sin sustituir o sustituido es sulfamoilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados
- 45 de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₈, aril C₅-C₁₀-alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, arilo C₅-C₁₀ sin sustituir o sustituido, o aminoalquilo C₁-C₈, o sulfamoilo en el que los sustituyentes y el átomo de nitrógeno del grupo sulfamoilo representan un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que comprende además 0, 1 ó 2 heteroátomos
- 50 seleccionados de N, O y S; y es preferentemente sulfamoilo, metilsulfamoilo, propilsulfamoilo, ciclopropilmetilsulfamoilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfamoilo, dimetilaminoetilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, hidroxietil-metil-sulfamoilo o aril C₅-C₁₀-sulfamoilo, y es preferentemente amino, metilamino, dimetilamino, propilamino, bencilamino, hidroxietil-metil-amino, di(hidroxietil)amino, dimetilaminoetilamino, acetilamino, acetil-metil-amino, benzoilamino,
- 60 metilsulfonilamino o fenilsulfonilamino, especialmente amino o dimetilamino.
- [0023]** Amino sin sustituir o sustituido es amino sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de
- 55 hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₈, aril C₅-C₁₀-alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, arilo C₅-C₁₀ sin sustituir o sustituido, aminoalquilo C₁-C₈, acilo, por ejemplo formilo, alquil C₁-C₈-carbonilo, aril C₅-C₁₀-carbonilo, alquil C₁-C₈-sulfonilo o aril C₅-C₁₀-sulfonilo, y es preferentemente amino, metilamino, dimetilamino, propilamino, bencilamino, hidroxietil-metil-amino, di(hidroxietil)amino, dimetilaminoetilamino, acetilamino, acetil-metil-amino, benzoilamino,
- 60 metilsulfonilamino o fenilsulfonilamino, especialmente amino o dimetilamino.
- [0024]** Aminoalquilo C₁-C₈ es especialmente aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo o dimetilaminopropilo.
- 65 **[0025]** Arilo C₅-C₁₀ sin sustituir o sustituido es, por ejemplo, fenilo, indenilo, indanilo, naftilo o 1,2,3,4-

tetrahidronaftalenilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, metilendioxi, amino, amino sustituido, halógeno, carboxi, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, carbamoilo, sulfamoilo, ciano o nitro; preferentemente fenilo, toliilo, trifluorometilfenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo, metilendioxfenilo, clorofenilo o bromofenilo, por lo que los sustituyentes pueden estar en posición orto, meta o para, 5 preferentemente meta o para.

[0026] Ariloxi C₅-C₁₀ es especialmente fenoxi o metoxifenoxi, por ejemplo, p-metoxifenoxi.

[0027] Aril C₅-C₁₀-alquilo C₁-C₈ es especialmente bencilo o 2-feniletilo.

[0028] Arilo C₅-C₁₀-alcoxi C₁-C₈ es especialmente benciloxi o 2-feniletexi.

[0029] Heterociclilo de 5 ó 6 miembros sin sustituir o sustituido que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S puede estar insaturado, parcialmente insaturado o saturado, y adicionalmente 15 condensado a un grupo benzo o un grupo heterociclilo de 5 ó 6 miembros, y puede unirse mediante un heteroátomo o un átomo de carbono y es, por ejemplo, pirrolilo, indolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, piperidilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, purinilo, tetrazinilo, oxazolilo, isoxalilo, morfolinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, oxadiazolilo y benzoxadiazolilo. Sustituyentes considerados son alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alcoxi C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, hidroxilo, amino, amino sustituido, alcoxi C₁-C₈, halógeno, 20 carboxi, alquil C₁-C₈-carbonilo, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, carbamoilo, alquil C₁-C₈-carbamoilo, ciano, oxo o heterociclilo de 5 ó 6 miembros sin sustituir o sustituido como se definen en este párrafo. Heterociclilo de 5 ó 6 miembros comprende preferentemente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y es especialmente indolilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, imidazolilo, N-metilimidazolilo, bencimidazolilo, S,S-dioxoisotiazolidinilo, piperidilo, 4-acetilaminopiperidilo, 4-metilcarbamoilpiperidilo, 4-piperidinopiperidilo, 4-cianopiperidilo, piperazinilo, N- 25 metilpiperazinilo, N-(2-hidroxi)etilpiperazinilo, morfolinilo, 1-aza-2,2-dioxo-2-tiaciclohexilo o sulfolanilo.

[0030] En heterocicliloxi sin sustituir o sustituido, heterociclilo tiene el significado como se define anteriormente y es especialmente N-metil-4-piperidiloxi. En heterociclilalcoxi C₁-C₈ sin sustituir o sustituido, 30 heterociclilo tiene el significado que se define anteriormente y es especialmente 2-pirrolidinoetoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 1-metil-piperidin-3-ilmetoxi, 3-(N-metilpiperazino)propoxi o 2-(1-imidazolil)etoxi.

[0031] En un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y formados por dos sustituyentes adyacentes junto con el anillo de benceno, el anillo 35 puede estar adicionalmente sustituido, por ejemplo, por alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, hidroxilo, amino, amino sustituido, alcoxi C₁-C₈, halógeno, carboxi, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, carbamoilo, ciano u oxo. Los dos sustituyentes adyacentes que forman un anillo tal son preferentemente propileno, butileno, 1-aza-2-propilideno, 3-aza-1-propilideno, 1,2-diaza-2-propilideno, 2,3-diaza-1-propilideno, 1-oxapropileno, 1-oxapropilideno, metilendioxi, difluorometilendioxi, 2-aza-1-oxopropileno, 2-aza-2-metil-1-oxopropileno, 1-aza-2-oxopropileno, 2-aza-1,1-dioxo-1- 40 tiapropileno o los derivados de butileno correspondientes que forman un anillo de 6 miembros.

[0032] Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I.

[0033] Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferentemente con ácidos 45 orgánicos o inorgánicos, de compuestos de fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adipico, ácido 50 pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metano o etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2-, 55 3- o 4-metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos tales como ácido ascórbico.

[0034] Para fines de aislamiento o de purificación también es posible usar sales farmacéuticamente 60 inaceptables, por ejemplo, picratos o percloratos. Para uso terapéutico sólo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (si procede en forma de preparaciones farmacéuticas) y, por tanto, se prefieren éstos.

[0035] En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos en forma libre y aquellos en forma de 65 sus sales, que incluyen aquellas sales que pueden usarse como productos intermedios, por ejemplo, en la

purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos libres anteriormente en este documento y en lo sucesivo en este documento debe entenderse que también se refiere a las sales correspondientes, según sea conveniente y oportuno.

5 **[0036]** Los compuestos de fórmula I tienen valiosas propiedades farmacológicas como se describen anteriormente en este documento y en lo sucesivo en este documento.

[0037] En la fórmula I se prefieren los siguientes significados independientemente, conjuntamente o en cualquier combinación o subcombinación.

10

R₀ es hidrógeno

R₁ es piperidinilo, piperazinilo o pirazino-oxazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con pipereridinilo, hidróxi, alquilo C₁-C₇, piperazinilo, alquil C₁-C₇-piperazinilo;

15

R₂ y R₃ junto con el C al que están unidos forman indolilo o isoquinolinilo, ambos de los cuales están sin sustituir o sustituidos con alquilo C₁-C₇ y/u oxo;

R₄ es hidrógeno

R₅ es halógeno

R₆ es hidrógeno

R₇ es hidrógeno;

20

R₈ es hidrógeno; halógeno, alcoxi C₁-C₇; carbonilo sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₇; alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇; piperazinil-alcoxi C₁-C₇; morfolino; piperindinilo; bipiperindinilo; pirrolidinilo; piperazinil-piperidinilo; en el que piperazinil-alcoxi C₁-C₇, morfolino; piperindinilo, bipiperindinilo, pirrolidinilo, piperazinil-piperidinilo están sin sustituir o sustituidos con un sustituyente independientemente seleccionado de hidróxi, alquilo C₁-C₇, mono o di-alquil C₁-C₇-amino;

25

R₉ es hidrógeno;

R₁₀ es hidrógeno, halógeno o alcoxi C₁-C₇

o una sal del mismo.

30 **[0038]** Más preferidos son los siguientes significados, independientemente, conjuntamente o en cualquier combinación o sub-combinación:

A)

35

R₀ es hidrógeno

R₁ es hidróxi-piperidinilo, piperidinil-piperidinilo, piperazinilo, alquil C₁-C₇-piperazinilo, piperazinil-piperidinilo, alquil C₁-C₇-piperazinil-piperidinilo o pirazino-oxazinilo;

R₂ y R₃ junto con el C al que están unidos forman indolilo o isoquinolinilo, ambos de los cuales están sustituidos con alquilo C₁-C₇ y oxo;

40

R₄ es hidrógeno

R₅ es halógeno

R₆ es hidrógeno

R₇ es hidrógeno;

R₈ es hidrógeno; halógeno, alcoxi C₁-C₇; alquil C₁-C₇-carbonilo sin sustituir; alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇;

45

alquil C₁-C₇-piperazinil-alcoxi C₁-C₇; morfolino; hidróxi-piperindinilo; alquil C₁-C₇-piperazinil-piperindinilo; bipiperindinilo; di-alquil C₁-C₇-amino-pirrolidinilo;

R₉ es hidrógeno;

R₁₀ es hidrógeno, halógeno o alcoxi C₁-C₇;

50 o una sal del mismo.

B)

R₀ es hidrógeno

R₁ es hidróxi-piperidinilo, piperidinil-piperidinilo, piperazinilo, metil-piperazinilo, isopropilpiperazinilo, piperazinil-piperidinilo, metil-piperazinil-piperidinilo o pirazino-oxazinilo;

55

R₂ y R₃ junto con el C al que están unidos forman metil-isoindolona o metil-isoquinolinona;

R₄ es hidrógeno

R₅ es cloro

R₆ es hidrógeno

R₇ es hidrógeno;

60

R₈ es hidrógeno; flúor, metoxi; metil-carbonilo sin sustituir; metoxi-etoxi; metil-piperazinil-etoxi;

morfolino; hidróxi-piperindinilo; metil-piperazinil-piperindinilo; bipiperindinilo; dimetilamino-pirrolidinilo;

R₉ es hidrógeno;

R₁₀ es hidrógeno, flúor o metoxi;

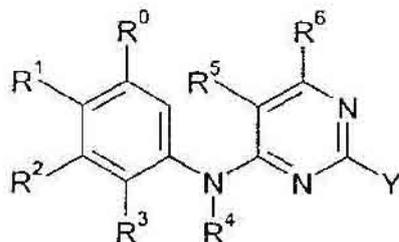
o una sal del mismo.

[0039] Los más preferidos como compuestos de fórmula I son aquellos en los que los sustituyentes tienen el significado dado en los ejemplos.

[0040] Un compuesto de fórmula I seleccionado de

- 5 4-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-7-[5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
4-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-7-[5-cloro-2-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 10 7-[5-Cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
7-[5-Cloro-2-(2,4-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
4-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-7-[5-cloro-2-(2,4-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 15 4-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-7-[5-cloro-2-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
7-[5-Cloro-2-(2,4-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-(R)-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il-2-metil-2,3-dihidro-isoindol,
7-[5-Cloro-2-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-metoxi-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-4-(R)-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 20 7-[5-Cloro-2-(2,4-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-4-piperazin-1-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
7-[5-Cloro-2-(2,4-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
7-[5-Cloro-2-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-4-piperazin-1-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
7-[5-Cloro-2-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
7-[5-Cloro-2-(2,4-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 25 ona,
7-[5-Cloro-2-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
4-[5-Cloro-4-[7-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino]-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-N-metil-benzamida,
7-[5-Cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 30 7-[5-Cloro-2-[4-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
7-[5-Cloro-2-[2-metoxi-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 35 7-[5-Cloro-2-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-metoxi-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
7-[5-Cloro-2-[4-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
7-[2-(4-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-metoxi-fenilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 40 7-(5-Cloro-2-[2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino)-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
7-[5-Cloro-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 45 7-[5-Cloro-2-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
7-[5-Cloro-2-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-4-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
7-[5-Cloro-2-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 50 7-[5-Cloro-2-(2,4-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-4-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
7-[5-Cloro-2-(2,4-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
- 55 8-[5-Cloro-2-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona,
8-[5-Cloro-2-(2,4-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona,
8-[5-Cloro-2-(2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 60 8-(5-Cloro-2-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino)-5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona,
8-[5-Cloro-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 65 o una sal del mismo son los más preferidos.

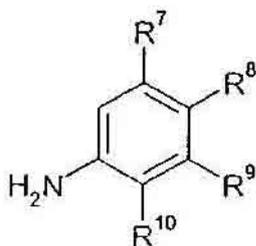
[0041] La presente invención también proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



(II)

5

en la que R⁰, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen anteriormente e Y es un grupo saliente, preferentemente halógeno tal como bromuro, yodo, o en particular cloruro; con un compuesto de fórmula III



(III)

10

en la que R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definen anteriormente;

y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en la que los sustituyentes tienen el significado que se define anteriormente en otro compuesto de fórmula I como se ha definido;

y recuperar el compuesto resultante de fórmula I en forma libre o como una sal y, si se requiere, convertir el

15 compuesto de fórmula I obtenido en forma libre en la sal deseada, o una sal obtenida en forma libre.

[0042] La reacción puede llevarse a cabo de un modo por sí conocido, dependiendo especialmente las condiciones de reacción de la reactividad del grupo saliente Y y la reactividad del grupo amino en la anilina de fórmula III, normalmente en presencia de un disolvente adecuado o diluyente o de una mezcla del mismo y, si fuera necesario, en presencia de un ácido o una base, con enfriamiento o, preferentemente, con calentamiento, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente +150°C, especialmente aproximadamente de 0°C a +100°C, preferentemente de temperatura ambiente (aprox. +20°C) a +80°C, en un recipiente de reacción abierto o cerrado y/o en la atmósfera de un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno.

20

[0043] Si uno o varios grupos funcionales, por ejemplo, carboxi, hidroxilo o amino, van a o necesitan protegerse en un compuesto de fórmula II o III debido a que no deben participar en la reacción, éstos son grupos tales como normalmente se usan en la síntesis de compuestos peptídicos, cefalosporinas y penicilinas, además de derivados de ácidos nucleicos y azúcares.

25

[0044] Los grupos protectores pueden ya estar presentes en precursores y deben proteger los grupos funcionales en cuestión contra reacciones secundarias no deseadas tales como reacción de sustitución o solvolisis. Es una característica de grupos protectores que se presten fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias no deseadas, a la eliminación, normalmente por solvolisis, reducción, fotólisis o también por actividad enzimática, por ejemplo, en condiciones análogas a condiciones fisiológicas, y que no estén presentes en los productos finales. El

35

[0045] Sales de un compuesto de fórmula I con un grupo formador de sales pueden prepararse de un modo por sí conocido. Por tanto, las sales de adición de ácido de compuestos de fórmula I pueden obtenerse mediante

40

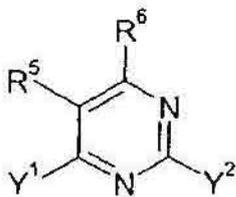
[0046] Las sales pueden convertirse normalmente en compuestos en forma libre, por ejemplo, tratando con agentes básicos adecuados, por ejemplo, con carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos, normalmente carbonato de potasio o hidróxido sódico.

[0047] Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de diaestereómeros, pueden separarse en sus isómeros correspondientes de un modo por sí conocido por medio de procedimientos de separación adecuados. Las mezclas diaestereoméricas pueden separarse, por ejemplo, en sus diaestereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución en disolvente y procedimientos similares. Esta separación
5 puede tener lugar tanto al nivel de un compuesto de partida como en el propio compuesto de fórmula I. Los enantiómeros pueden separarse mediante formación de sales diaestereoméricas, por ejemplo, mediante formación de sales con un ácido quiral puro en enantiómeros o por medio de cromatografía, por ejemplo, por HPLC, usando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

10 **[0048]** Debe enfatizarse que las reacciones análogas a las conversiones mencionadas en este capítulo también pueden tener lugar al nivel de productos intermedios apropiados.

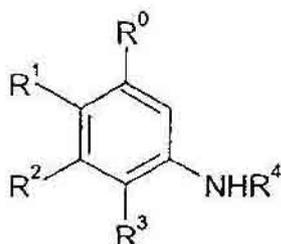
[0049] Los compuestos de fórmula I, que incluyen sus sales, también son obtenibles en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente usado para la cristalización (presente como solvatos).

15 **[0050]** El compuesto de fórmula II usado como materiales de partida puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV



(IV)

20 con un compuesto de fórmula V



(V)

25 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen anteriormente, e Y¹ e Y² son grupos salientes idénticos o diferentes como se definen anteriormente para Y. Las condiciones de reacción son aquellas mencionadas anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III.

30 **[0051]** Los compuestos de fórmula IV y V son conocidos o pueden producirse según procedimientos conocidos.

[0052] Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables presentan valiosas propiedades farmacológicas cuando se prueban *in vitro* en ensayos de cinasas sin células y en ensayos celulares y, por tanto, son útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos de la invención son inhibidores de la cinasa de adhesión focal y son útiles como productos farmacéuticos para tratar afecciones producidas por una
35 insuficiencia de las cascadas de señales conectadas con cinasa de adhesión focal, en particular tumores como se ha descrito anteriormente en este documento.

[0053] La cinasa de adhesión focal (FAK) es una enzima clave en la cascada de señales fuera-dentro mediada por integrina (D. Schlaepfer y col., Prog Biophys Mol Biol 1999, 71, 435-478). La interacción entre células y proteínas de la matriz extracelular (ECM) se transduce como señales intracelulares importantes para el crecimiento, la supervivencia y la migración por receptores de la superficie celular, las integrinas. La FAK desempeña una función esencial en estas cascadas de señales fuera-dentro mediadas por integrinas. El desencadenante en la cascada de transducción de señales es la autofosforilación de Y397. Y397 fosforilado es un sitio de enlace SH2 para las tirosina
45 cinasas de la familia Src. La cinasa c-Src unida fosforila otros residuos de tirosina en FAK. Entre ellos, el Y925 se convierte en un sitio de unión para el sitio SH2 de la proteína adaptadora pequeña Grb2.

[0054] La unión directa de Grb2 a FAK es una de las etapas clave para la activación de dianas aguas abajo tales como la cascada de la cinasa Ras-ERK2/MAP.

[0055] La inhibición de la señalización de FAK endógena produce motilidad reducida y en algunos casos induce muerte celular. Por otra parte, la potenciación de la señalización de FAK por expresión exógena aumenta la motilidad celular y transmite una señal de supervivencia celular de ECM. Además, la FAK se expresa en exceso en cánceres epiteliales invasivos y metastásicos, mesenquimatosos, de tiroides y de próstata. Por consiguiente, un inhibidor de FAK es probable que sea un fármaco para crecimiento antitumoral y metástasis. Por tanto, los compuestos de la invención son indicados, por ejemplo, para prevenir y/o tratar un vertebrado, y más particularmente un mamífero, afectado por una enfermedad neoplásica, en particular tumor de mama, cáncer del intestino (colon y recto), cáncer de estómago y cáncer de ovario y de próstata, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de hígado, melanoma, tumor de vejiga y cáncer de cabeza y cuello.

[0056] La relación entre la inhibición de FAK y el sistema inmunitario se describe, por ejemplo, en G.A. van Seventer y col., Eur. J. Immunol. 2001, 31, 1417-1427. Por tanto, los compuestos de la invención son, por ejemplo, útiles para prevenir y/o tratar un vertebrado, y más particularmente un mamífero, afectado por trastornos del sistema inmunitario, enfermedades o trastornos mediados por linfocitos T, linfocitos B, mastocitos y/o eosinófilos, por ejemplo, rechazo agudo o crónico de aloinjertos o xenoinjertos de órganos o tejidos, aterosclerosis, oclusión vascular debida a lesión vascular tal como angioplastia, reestenosis, hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad del SNC tal como enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedad infecciosa tal como el SIDA, choque séptico o síndrome disneico del adulto, lesión por isquemia/reperfusión, por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, isquemia del intestino, insuficiencia renal o choque por hemorragia, o choque traumático. El agente de la invención también es útil en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades inflamatorias agudas o crónicas o trastornos o enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes (tipo I y II) y los trastornos asociados a la misma, enfermedades respiratorias tales como asma o lesión inflamatoria del hígado, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de trastornos o enfermedades inmunológicamente mediados, enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel (tales como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, dermatitis de contacto irritante y adicionalmente dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica), enfermedades inflamatorias del ojo, por ejemplo, síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis o uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

[0057] Los compuestos de la invención son activos en un sistema de ensayo de FAK como se describe en los ejemplos y muestran una CI_{50} de inhibición en el intervalo de 1 nM a 100 nM.

[0058] Los compuestos de la presente invención también presentan una poderosa inhibición de la actividad de tirosina cinasa de cinasa del linfoma anaplásico (ALK) y la proteína de fusión de NPM-ALK. Esta proteína tirosina cinasa resulta de una fusión de genes de nucleofosmina (NPM) y la cinasa del linfoma anaplásico (ALK), convirtiendo la actividad de la proteína tirosina cinasa en independiente del ligando de ALK. NPM-ALK desempeña una función clave en la transmisión de señales en varias células hematopoyéticas y otras humanas que conducen a enfermedades hematológicas y neoplásicas, por ejemplo, en linfoma de células grandes anaplásicas (ALCL) y linfomas no Hodgkin (NHL), específicamente en ALK+ NHL o alkomas, en tumores miofibroblásticos inflamatorios (TMI) y neuroblastomas. (Duyster J y col. 2001 Oncogene 20, 5623-5637). Además de NPM-ALK se han identificado otros genes de fusión en enfermedades hematológicas y neoplásicas humanas; principalmente TPM3-ALK (una fusión de tropomiosina de no músculo con ALK).

[0059] La inhibición de la actividad de la tirosina cinasa ALK puede demostrarse usando procedimientos conocidos, por ejemplo, usando el dominio de cinasa recombinante de la ALK en analogía al ensayo de cinasa de VEGF-R descrito en J. Wood y col. Cancer Res. 60, 2178-2189 (2000). Los ensayos enzimáticos *in vitro* usando la proteína tirosina cinasa GST-ALK se realizan en placas de 96 pocillos como un ensayo de unión a filtro en Tris HCl 20 mM, pH = 7,5, $MgCl_2$ 3 mM, $MnCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, 0,1 μ Cl/ensayo (=30 μ l) de [γ - ^{33}P]-ATP, ATP 2 μ M, 3 μ g/ml de poli (Glu, Tyr 4:1) Poli-EY (Sigma P-0275), DMSO al 1%, 25 ng de la enzima ALK. Los ensayos se incuban durante 10 min a temperatura ambiente. Las reacciones se terminan añadiendo 50 μ l de EDTA 125 mM, y la mezcla de reacción se transfiere sobre una placa MAIP Multiscreen (Millipore, Bedford, MA, EE.UU.) previamente humedecida con metanol, y se rehidrata durante 5 min con H_2O . Tras el lavado (H_3PO_4 al 0,5%), las placas se cuentan en un contador de centelleo líquido. Los valores de CI_{50} se calculan por análisis de regresión lineal de la inhibición en porcentaje. En comparación con el control sin inhibidor, los compuestos de fórmula I inhiben la actividad enzimática al 50% (CI_{50}), por ejemplo, en una concentración de 0,001 a 0,5 μ M, especialmente de 0,01 a 0,1 μ M.

[0060] Los compuestos de fórmula I inhiben potencialmente el crecimiento de NPM-ALK humana que expresa en exceso células BaF3 murinas (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Alemania). La expresión de NPM-ALK se logra transfectando la línea celular BaF3 con un vector de

expresión pCIneo™ (Promega Corp., Madison WI, EE.UU.) que codifica NPM-ALK y posterior selección de células resistentes a G418. Las células BaF3 no transfectadas dependen de IL-3 para la supervivencia celular. A diferencia, NPM-ALK que expresa células BaF3 (llamadas BaF3-NPM-ALK en lo sucesivo) puede proliferar en ausencia de IL-3 debido a que obtienen señal proliferativa mediante la cinasa NPM-ALK. Por tanto, los inhibidores putativos de la cinasa NPM-ALK suprimen la señal de crecimiento y producen actividad antiproliferativa. Sin embargo, la actividad antiproliferativa de inhibidores putativos de la cinasa NPM-ALK puede vencerse mediante la adición de IL-3 que proporciona señales de crecimiento mediante un mecanismo independiente de NPM-ALK [para un sistema de células análogas usando la cinasa FLT3 véase E Weisberg y col. Cancer Cell; 1, 433-443 (2002)]. La actividad inhibitoria de los compuestos de fórmula I se determina, brevemente, del siguiente modo: se transfieren células BaF3-NPM-ALK (15.000/pocillo de placa de microtitulación) a placas de microtitulación de 96 pocillos. Los compuestos de prueba [disueltos en dimetilsulfóxido (DMSO)] se añaden en una serie de concentraciones (series de dilución) de tal forma que la concentración final de DMSO no sea superior al 1 % (v/v). Después de la adición, las placas se incuban durante dos días durante los cuales los cultivos de control sin compuesto de prueba pueden someterse a dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK se mide por medio de la tinción Yopro™ [T Idziorek y col. J. Immunol. Methods; 185: 249-258 (1995)]: a cada pocillo se añaden 25 µl de tampón de lisis que está constituido por citrato de sodio 20 mM, pH 4,0, cloruro sódico 26,8 mM, NP40 al 0,4%, EDTA 20 mM y 20 mM. La lisis celular se completa en el transcurso de 60 min a temperatura ambiente y la cantidad total de Yopro unida a ADN se determina por medición usando el lector de 96 pocillos Cytofluor II (PerSeptive Biosystems) con los siguientes parámetros: excitación (nm) 485/20 y emisión (nm) 530/25. Los valores de CI₅₀ se determinan por un sistema asistido por ordenador usando la fórmula:

$$CI_{50} = [(ABS_{prueba} - ABS_{inicial}) / (ABS_{control} - ABS_{inicial})] \times 100. \text{ (ABS = absorción)}$$

[0061] El valor de CI₅₀ en aquellos experimentos se facilita como la concentración del compuesto de prueba en cuestión que produce una cifra de células que es el 50% inferior a la obtenida usando el control sin inhibidor. Los compuestos de fórmula I presentan una actividad inhibitoria con una CI₅₀ en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 1 µM.

[0062] La acción antiproliferativa de los compuestos de fórmula I también puede determinarse en la línea de células de linfoma KARPAS-299 humanas (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Alemania) [descrita en WG Dirks y col. Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002)] usando la misma metodología descrita anteriormente para la línea celular BaF3-NPM-ALK. Los compuestos de fórmula I presentan actividad inhibitoria con una CI₅₀ en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 1 µM.

[0063] La acción de los compuestos de fórmula I sobre la autofosforilación de ALK puede determinarse en la línea de células de linfoma KARPAS-299 humanas por medio de una inmunotransferencia como se describe en WG Dirks y col. Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002). En esa prueba, los compuestos de fórmula I presentan una CI₅₀ de aproximadamente 0,001 a 1 µM.

[0064] Para los usos anteriores en el tratamiento de enfermedades neoplásicas y trastornos del sistema inmunitario, la dosificación requerida variará por supuesto dependiendo del modo de administración, la afección particular que va a tratarse y el efecto deseado. En general se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistemáticamente a dosificaciones diarias de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo, seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2000 mg, convenientemente administrada, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada.

[0065] Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía convencional, en particular parenteralmente, por ejemplo, en forma de disoluciones o suspensiones inyectables, enteralmente, preferentemente por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, tópicamente, por ejemplo en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéutico aceptable pueden prepararse de manera convencional mezclando con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Formas farmacéuticas unitarias para administración por vía oral contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg de sustancia activa. La administración tópica es, por ejemplo, a la piel. Otra forma de administración tópica es al ojo.

[0066] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de un modo por sí conocido, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezclado, granulado, recubrimiento, disolución o liofilización convencionales.

[0067] Se da preferencia al uso de disoluciones del principio activo, y también a suspensiones o dispersiones, especialmente disoluciones, dispersiones o suspensiones acuosas isotónicas que, por ejemplo, en el caso de composiciones liofilizadas que comprenden el principio activo solo o junto con un vehículo, por ejemplo, manitol, pueden prepararse antes de uso. Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o pueden comprender

excipientes, por ejemplo, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o tampones y se preparan de un modo por sí conocido, por ejemplo, por medio de procedimientos de disolución y liofilización convencionales. Dichas disoluciones o suspensiones pueden comprender agentes que aumentan la viscosidad, normalmente carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, dextrano, polivinilpirrolidona, o gelatinas, o también solubilizantes, por ejemplo, Tween 80® (monooleato de polioxietilen(20)sorbitano).

[0068] Las suspensiones en aceite comprenden como componente de aceite los aceites vegetales, sintéticos o semisintéticos habituales para fines de inyección. Con respecto a tales puede hacerse mención especial de ésteres de ácidos grasos líquidos que contienen como componente de ácido un ácido graso de cadena larga que tiene de 8 a 22, especialmente de 12 a 22, átomos de carbono, por ejemplo, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico o ácidos insaturados correspondientes, por ejemplo, ácido oleico, ácido elaídico, ácido erúcico, ácido brasídico o ácido linoleico, si se desea con la adición de antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, β-caroteno o 3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxitolueno. El componente de alcohol de estos ésteres de ácidos grasos tiene un máximo de 6 átomos de carbono y es un alcohol monovalente o polivalente, por ejemplo, un alcohol mono-, di- o trivalente, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol o los isómeros de los mismos, pero especialmente glicol y glicerol. Por tanto, como ésteres de ácidos grasos se mencionan los siguientes: oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, "Labrafil M 2375" (polioxietilenglicerol), "Labrafil M 1944 CS" (glicéridos poliglicolizados insaturados preparados por alcoholisis de aceite de almendra de melocotón y que están constituidos por glicéridos y polietilenglicoléster), "Labrasol" (glicéridos poliglicolizados saturados preparados por alcoholisis de TCM y que están constituidos por glicéridos y polietilenglicoléster; todos disponibles de Gattefossé, Francia) y/o "Miglyol 812" (triglicérido de ácidos grasos saturados de longitud de cadena C₈ a C₁₂ de Hüls AG, Alemania), pero especialmente aceites vegetales tales como aceite de semilla de algodón, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de soja y más especialmente aceite de cacahuete.

[0069] La preparación de preparaciones inyectables se lleva a cabo normalmente bajo condiciones estériles, como el envasado, por ejemplo, en ampollas o viales, y el sellado de los recipientes.

[0070] Las composiciones farmacéuticas para administración por vía oral pueden obtenerse, por ejemplo, combinando el principio activo con uno o más vehículos sólidos, si se desea granulando una mezcla resultante, y procesando la mezcla o gránulos, si se desea o es necesario, mediante la inclusión de excipientes adicionales para formar comprimidos o núcleos de comprimidos.

[0071] Vehículos adecuados son especialmente cargas tales como azúcares, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa, y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, trifosfato de calcio o hidrogenofosfato de calcio, y también aglutinantes tales como almidones, por ejemplo, almidón de maíz, trigo, arroz o patata, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona y/o, si se desea, disgregantes tales como los almidones anteriormente mencionados, también carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona reticulada, ácido algínico o una sal de la misma tal como alginato de sodio. Excipientes adicionales son especialmente acondicionadores de flujo y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales del mismo tal como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol, o derivados del mismo.

[0072] Los núcleos de comprimidos pueden proveerse de recubrimientos adecuados, opcionalmente entéricos, mediante el uso de, entre otros, disoluciones de azúcar concentradas que pueden comprender goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o disoluciones de recubrimiento en disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes o, para la preparación de recubrimientos entéricos, disoluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimidos, por ejemplo, para fines de identificación o para indicar diferentes dosis de principio activo.

[0073] Las composiciones farmacéuticas para administración por vía oral también incluyen cápsulas duras constituidas por gelatina, y también cápsulas cerradas blandas constituidas por gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener el principio activo en forma de gránulos, por ejemplo, en mezcla con cargas tales como almidón de maíz, aglutinantes y/o deslizantes tales como talco o estearato de magnesio, y opcionalmente estabilizadores. En cápsulas blandas, el principio activo está preferentemente disuelto o suspendido en excipientes líquidos adecuados tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos o ésteres de ácidos grasos de etilen o propilenglicol, a los que también pueden añadirse estabilizadores y detergentes, por ejemplo, del tipo de éster de ácido graso de polioxietilen-sorbitano.

[0074] Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal son, por ejemplo, supositorios constituidos por una combinación del principio activo y una base de supositorio. Bases de supositorio adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos de parafina, polietilenglicoles o alcanoles superiores.

[0075] Para administración parenteral son especialmente adecuadas las disoluciones acuosas de un principio activo en forma soluble en agua, por ejemplo, de una sal soluble en agua, o suspensiones para inyección acuosa que contienen sustancias que aumentan la viscosidad, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano y, si se desea, estabilizadores. El principio activo, opcionalmente junto con los excipientes, también puede estar en forma de un liofilizado y puede prepararse en una disolución antes de la administración parenteral mediante la adición de disolventes adecuados.

[0076] Disoluciones tales como las que se usan, por ejemplo, para administración parenteral también pueden emplearse como disoluciones para infusión.

[0077] Los conservantes preferidos son, por ejemplo, antioxidantes tales como ácido ascórbico, o microbicidas tales como ácido sórbico o ácido benzoico.

[0078] Los compuestos de la invención pueden administrarse como el único principio activo o junto con otros fármacos útiles contra enfermedades neoplásicas o útiles en pautas de inmunomodulación. Por ejemplo, los agentes de la invención pueden usarse según la invención en combinación con composiciones farmacéuticas eficaces en diversas enfermedades como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, con ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, fludarabina, gemcitabina, cisplatino, carboplatino, vincristina, vinblastina, etopósido, irinotecan, paclitaxel, docetaxel, rituxan, doxorubicina, gefitinib o imatinib; o también con ciclosporinas, rapamicinas, ascomicinas o sus análogos inmunosupresores, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, sirolimus o everolimus, corticosteroides, por ejemplo, prednisona, ciclofosfamida, azatiopreno, metotrexato, sales de oro, sulfasalazina, antipalúdicos, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, micofenolato, mofetilo, 15-desoxisipergualina, anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD152, CD137, CD154, ICOS, LFA-1, VLA-4 o sus ligandos, u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, CTLA41g.

[0079] Según lo precedente, la presente invención también proporciona:

(1) Un compuesto de la invención para su uso como un producto farmacéutico;

(2) un compuesto de la invención para su uso como un inhibidor de FAK, un inhibidor de ALK y/o inhibidor de ZAP-70, por ejemplo, para su uso en cualquiera de las indicaciones particulares expuestas anteriormente en este documento;

(3) una composición farmacéutica, por ejemplo, para su uso en cualquiera de las indicaciones expuestas anteriormente en este documento que comprende un compuesto de la invención como principio activo junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables;

(4) un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende el mismo para el tratamiento de cualquier indicación particular expuesta anteriormente en este documento en un sujeto en necesidad del mismo;

(5) el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección en la que la activación de FAK, ALK y/o ZAP-70 desempeña una función o participa;

(6) un compuesto de la invención que se define anteriormente en (4) para co-administración, por ejemplo, concomitantemente o secuencialmente con uno o más principios activos adicionales, siendo dicho principio activo adicional útil en cualquiera de las indicaciones particulares expuestas anteriormente en este documento;

(7) una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y uno o más principios activos adicionales, siendo dicho principio activo adicional útil en cualquiera de las indicaciones particulares expuestas anteriormente en este documento;

(8) uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad que responde a inhibición de la cinasa del linfoma anaplásico;

(9) el uso según (8), en el que la enfermedad que va a tratarse se selecciona de linfoma de células grandes anaplásico, linfomas no Hodgkin, tumores miofibroblásticos inflamatorios y neuroblastomas;

(10) el uso según (8) o (9), en la que el compuesto es o una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los ejemplos;

(11) un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende el mismo para el tratamiento de una enfermedad que responde a inhibición de la cinasa del linfoma anaplásico, especialmente una enfermedad seleccionada de linfoma de células grandes anaplásico, linfomas no Hodgkin, tumores miofibroblásticos inflamatorios y neuroblastomas.

[0080] Un compuesto adicionalmente preferido según la presente invención que es útil como se ha descrito en este documento es un compuesto mencionado específicamente en los ejemplos.

[0081] Compuestos específicamente preferidos adicionales según la presente invención que son útiles tanto como inhibidor de FAK, como inhibidor de ALK como para la inhibición de ambos y que pueden prepararse esencialmente según los procedimientos descritos anteriormente en este documento son los siguientes:

Ejemplos

Abreviaturas

- 5 **[0082]** AcOH = ácido acético, ALK = cinasa del linfoma anaplásico, ATP = adenosina-5'-trifosfato, salmuera = disolución saturada de cloruro sódico, Boc = *tert*-butoxicarbonilo, BSA = albúmina de suero bovino, DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo, DIPCDI = N,N'-diisopropilcarbodiimida, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = N,N-dimetilformamida, DTT = 1,4-ditio-D,L-treitol, EDTA = ácido etilendiaminatetraacético, Et = etilo, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Eu-PT66 = anticuerpo antifosfotirosina marcado con europio-W1024 LANCE™ (Perkin Elmer),
- 10 FAK = cinasa de adhesión focal, FRET = transferencia de energía por resonancia de fluorescencia, HEPES = ácido N-2-hidroxiethylpiperazin-N'-2-etanosulfónico, HOAt = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, Me = metilo, RT-PCR = reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa, SA-(SL)APC = estreptavidina conjugada con alofococianina SuperLight™ (Perkin Elmer), sust. = sustituido, TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilamonio, THF = tetrahidrofurano.

15

Condiciones de HPLC**[0083]**

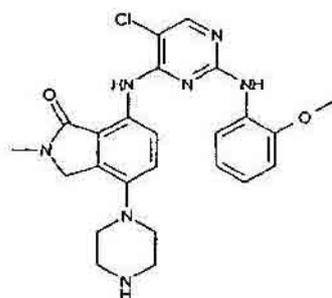
- 20 Columna: YMC CombiScreen ODS-A (5 μ m, 12 nm), 50 x 4,6 mm D.I.
Velocidad de flujo: 2,0 ml/min
Eluyente: A) TFA/agua (0,1/100), B) TFA/acetonitrilo (0,1/100)
Gradiente: 5-100% de B (0-5 min)
Detección: UV a 215 nm

25

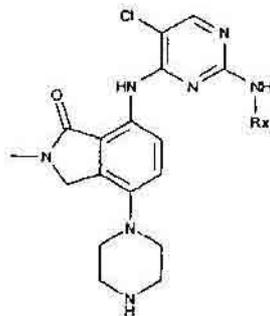
Ejemplo 1

Preparación de 7-[5-cloro-2-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-4-piperazin-1-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

30

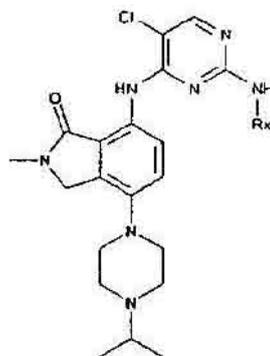
[0084]

- 35 **[0085]** A una disolución de éster *tert*-butílico de ácido 4-(2-metil-7-nitro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-piperazin-1-carboxílico (2,79 g, 5,65 mmoles) en 2-metoxietanol (30 ml) se añaden *o*-anisidina (700 μ l) y cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (1,4 ml) y la mezcla se agita a 120°C durante 5 horas. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y luego se vierte en hidrogenocarbonato de sodio saturado ac. Los sólidos de color amarillo pálido resultantes se recogen por filtración. Los sólidos se lavan con metanol y acetato de etilo y se secan a vacío
- 40 proporcionando 7-[5-cloro-2-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-4-piperazin-1-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona como sólidos de color amarillo pálido (2,71 g) con un rendimiento cuantitativo. $R_f = 0,08$ (MeOH/ AcOEt=1/2). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 3,05-3,01 (m, 8H), 3,21 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 6,92 (dd, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 10,5 (s, 1H).
- 45 **[0086]** La siguiente 7-[5-cloro-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-4-piperazin-1-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona se prepara a partir de éster *tert*-butílico de ácido 4-(2-metil-7-nitro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-piperazin-1-carboxílico y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

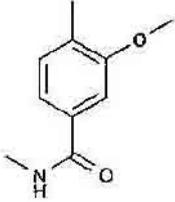
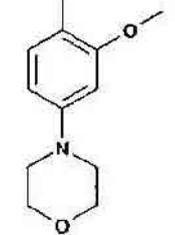
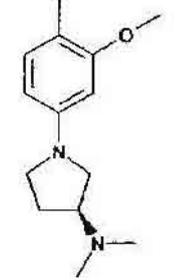
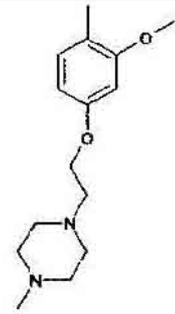
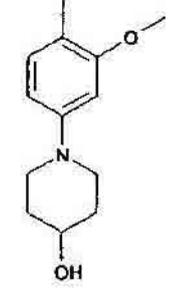


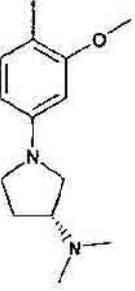
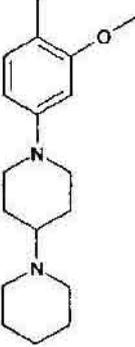
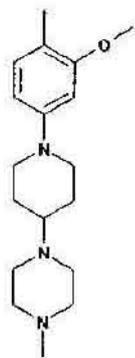
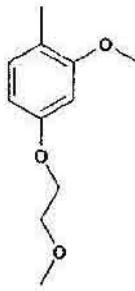
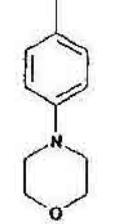
Ej. nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
2		510,512	DMSO: 2,94-2,78 (m, 8H), 3,07 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,57 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 10,5 (s, 1H).

[0087] Las siguientes 7-[5-cloro-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-onas se preparan a partir de 7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.



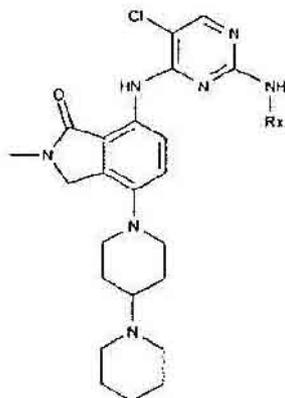
Ej. nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
3		552	DMSO: 1,01 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 2,60 (t, 4H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,99 (t, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,57 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,40-8,30 (m, 1H), 10,5 (s, 1H).
4		522,524	DMSO: 1,01 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 2,59 (t, 4H), 2,77-2,68 (m, 1H), 3,00 (t, 4H), 3,08 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 7,00-6,95 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,48-8,45 (m, 1H), 10,6 (s, 1H).

Ej. nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
5		579, 581	CDCl ₃ : 1,11 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 2,72-2,70 (m, 4H), 2,79-2,70 (m, 1H), 3,05 (d, 3H), 3,11-3,09 (m, 4H), 3,22 (t, 4H), 4,00 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 6,18-6,09 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 10,6 (s, 1H).
6		607	CDCl ₃ : 1,10 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 2,71-2,69 (m, 4H), 2,77-2,69 (m, 1H), 3,08-3,06 (m, 4H), 3,16-3,14 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,91-3,89 (m, 4H), 4,37 (s, 2H), 6,55-6,53 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 10,5 (s, 1H).
7		634	CDCl ₃ : 1,11 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 2,04-1,92 (m, 1H), 3,28-2,21 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,81-2,68 (m, 5H), 2,97-2,86 (m, 1H), 3,12-3,03 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,22-3,18 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,19 (dd, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 10,5 (s, 1H).
8		664	CDCl ₃ : 1,11 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,57-2,45 (m, 4H), 2,81-2,57 (m, 9H), 2,86-2,83 (m, 2H), 3,12-3,06 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,14-4,11 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,50 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 10,5 (s, 1H).
9		621	CDCl ₃ : 1,11 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,83-1,72 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H), 2,73-2,69 (m, 4H), 2,79-2,74 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,93-3,84 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 6,58-6,56 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 10,5 (s, 1H).

Ej. nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
10		634	CDCl ₃ : 1,11 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 2,04-1,92 (m, 1H), 3,28-2,21 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,81-2,68 (m, 5H), 2,97-2,86 (m, 1H), 3,12-3,03 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,22-3,18 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,19 (dd, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 10,5 (s, 1H).
11		688	CDCl ₃ : 1,11 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 4H), 1,84-1,71 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 2H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 4H), 2,80-2,72 (m, 1H), 3,12-3,03 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,08-3,06 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,73-3,65 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 6,58-6,55 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 10,5 (s, 1H).
12		703	CDCl ₃ : 1,11 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,84-1,68 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,57-2,46 (m, 2H), 2,81-2,62 (m, 12H), 3,08-3,06 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,08-3,06 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,73-3,65 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 10,5 (s, 1H).
13		596	DMSO: 1,01 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 2,65-2,58 (m, 4H), 2,76-2,68 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,71-3,69 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,16-4,14 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,35-8,23 (m, 1H), 10,5 (s, 1H).
14		577	CDCl ₃ : 1,10 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 2,72-2,68 (m, 4H), 2,81-2,73 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 4H), 3,17-3,14 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,91-3,89 (m, 4H), 4,36 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,44 (dd, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 10,6 (s, 1H).

[0088] Las siguientes 4-[1,4']bipiperidinil-1'-il-7-[5-cloro-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-

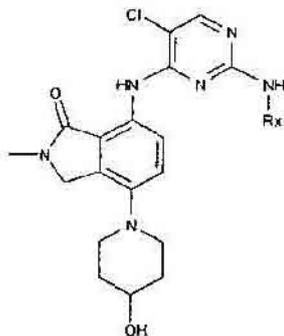
2,3-dihidro-isoindol-1-onas se preparan a partir de 4-[1,4']bipiperidinil-1'-il-7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.



5

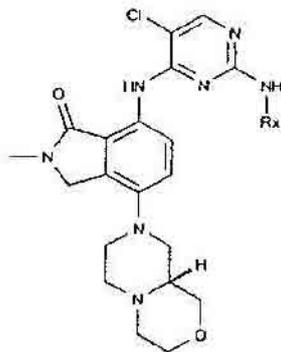
Ej. nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
15		647, 649	CDCl ₃ : 1,42-1,53 (m, 2H), 1,54-1,69 (m, 4H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 2H), 2,35-2,48 (m, 1H), 2,53-2,66 (m, 4H), 2,70-2,79 (m, 2H), 3,11-3,18 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,29-3,37 (m, 2H), 3,86-3,92 (m, 7H), 4,35 (s, 2H), 6,53-6,58 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 8,06-8,11 (m, 2H), 8,61 (d, 1H), 10,51 (s, 1H).
16		636, 638	CDCl ₃ : 1,40-1,82 (m, 8H), 1,92-2,05 (m, 2H), 2,34-2,50 (m, 2H), 2,50-2,66 (m, 3H), 2,71-2,80 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,29-3,36 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,76-3,79 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,12-4,17 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,54 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 10,52 (s, 1H).
17		592, 594	CDCl ₃ : 1,44-1,82 (m, 8H), 1,96-2,04 (m, 2H), 2,38-2,69 (m, 5H), 2,71-2,79 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,30-3,38 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 6,51-6,55 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 8,04-8,09 (m, 2H), 8,59 (d, 1H), 10,51 (s, 1H).
18		562, 564	CDCl ₃ : 1,42-1,53 (m, 2H), 1,58-1,81 (m, 6H), 1,90-2,03 (m, 2H), 1,90-2,03 (m, 2H), 2,35-2,47 (m, 1H), 2,49-2,65 (m, 4H), 2,72-2,81 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,30-3,37 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 6,90-6,94 (m, 1H), 6,98-7,02 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,32-8,36 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), 10,53 (s, 1H).

[0089] Las siguientes 7-[5-cloro-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-onas se preparan a partir de 7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.



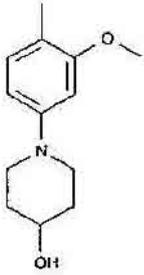
Ej. nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
19		580, 582	DMSO-d ₆ : 1,48-1,59 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 2H), 2,72-2,80 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 6H), 3,58-3,67 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,75-3,80 (m, 4H), 4,46 (s, 2H), 4,72 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,79-6,86 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,18-8,30 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 10,47 (s, 1H).
20		525, 527	DMSO-d ₆ : 1,46-1,58 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 2H), 2,72-2,81 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,16-3,24 (m, 2H), 3,59-3,67 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 4,70 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,28-8,36 (m, 1H), 10,51 (s, 1H).

[0090] Las siguientes 7-[5-cloro-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-4-(R)-hexahidro-pirazino[2,1-5 c][1,4]oxazin-8-il-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-onas se preparan a partir de 7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-4-(R)-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

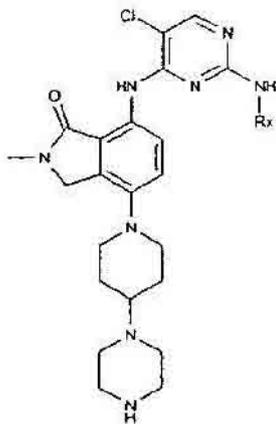


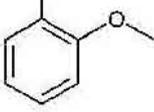
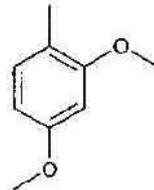
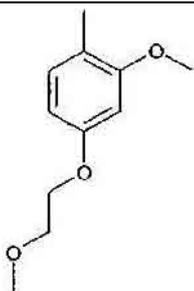
10

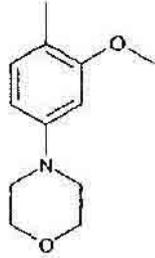
Ej. nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
21		566, 568	CDCl ₃ : 2,42-2,64 (m, 4H), 2,70-2,78 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 1H), 2,93-2,99 (m, 1H), 3,01-3,12 (m, 1H), 3,12-3,18 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,30-3,39 (m, 1H), 3,69-3,80 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,86-3,93 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 6,50-6,56 (m, 2H), 7,05-7,12 (m, 2H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,62 (d, 1H), 10,52 (s, 1H).

Ej. nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
22		636, 638	DMSO-d ₆ : 1,48-1,60 (m, 2H), 1,82-1,92 (m, 2H), 2,21-2,44 (m, 4H), 2,65-2,72 (m, 2H), 2,77-2,92 (m, 4H), 3,04-3,11 (m, 3H), 3,13-3,27 (m, 2H), 3,51-3,69 (m, 4H), 3,69-3,83 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 4,72 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,74-6,84 (m, 1H), 7,22-7,33 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,18-8,34 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 10,49 (s, 1H).

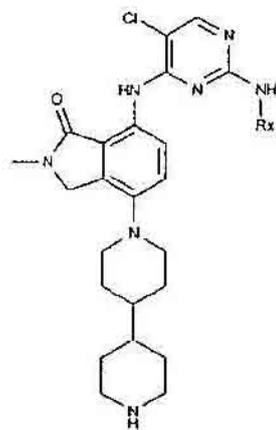
[0091] Las siguientes 7-[5-cloro-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-4-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-onas se preparan a partir de 7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-4-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del 5 Ejemplo 1.

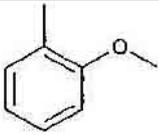
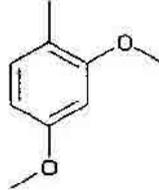
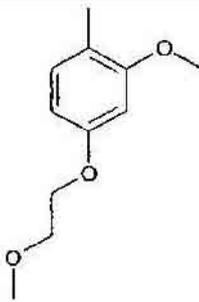
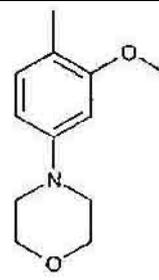


Ej. nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
23		563, 565	CDCl ₃ : 1,64-1,76 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 2H), 2,34-2,43 (m, 1H), 2,57-2,64 (m, 4H), 2,73-2,82 (m, 2H), 2,93-2,97 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,30-3,38 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,36 (m, 2H), 6,90-6,92 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,32-8,35 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,53 (s, 1H).
24		593, 595	CDCl ₃ : 1,65-1,75 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 2H), 2,34-2,42 (m, 1H), 2,57-2,64 (m, 4H), 2,71-2,80 (m, 2H), 2,93-2,97 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,30-3,35 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 6,51-6,57 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 8,05-8,08 (m, 2H), 8,60 (d, 1H), 10,51 (s, 1H).
25		637	DMSO-d ₆ : 1,45-1,61 (m, 2H), 1,82 (d, 2H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,35-2,47 (m, 4H), 2,60-2,72 (m, 6H), 3,07 (s, 3H), 3,67-3,74 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,12-4,16 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,57 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,21-8,35 (m, 2H), 10,50 (s, 1H).

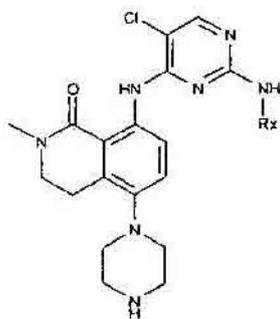
Ej. nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
26		649	CDCl ₃ : 1,63-1,77 (m, 2H), 1,93-2,01 (m, 2H), 2,33-2,45 (m, 1H), 2,57-2,68 (m, 4H), 2,70-2,79 (m, 2H), 2,94-2,99 (m, 4H), 3,12-3,18 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,30-3,37 (m, 2H), 3,87-3,92 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 6,53-6,58 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 8,06-8,11 (m, 2H), 8,62 (d, 1H), 10,51 (s, 1H).

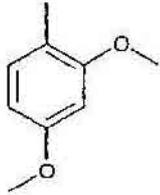
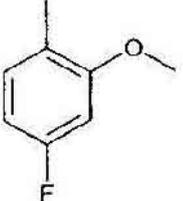
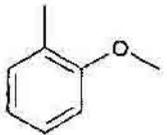
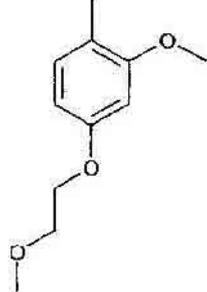
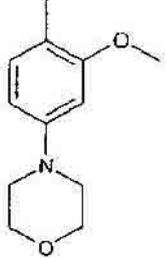
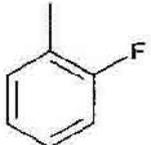
[0092] Las siguientes 4-[4,4']bipiperidinil-1-il-7-(5-cloro-2-fenilamino sustituido-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-onas se preparan a partir de éster *terc*-butílico de ácido 1'-[7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]-[4,4']bipiperidinil-1-carboxílico y la anilina correspondiente siguiendo el 5 procedimiento del Ejemplo 1.



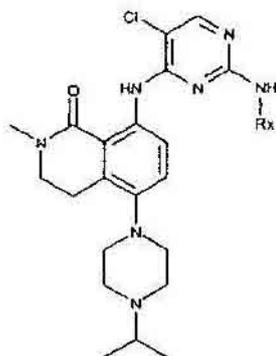
Ej. nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
27		562	CDCl ₃ : 1,17-1,32 (m, 4H), 1,35-1,48 (m, 2H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 2H), 2,58-2,66 (m, 2H), 2,66-2,75 (m, 2H), 3,12-3,18 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,28-3,34 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 6,89-6,94 (m, 1H), 6,96-7,03 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,32-8,37 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), 10,53 (s, 1H).
28		592	CDCl ₃ : 1,18-1,31 (m, 4H), 1,32-1,48 (m, 2H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,78-1,87 (m, 2H), 2,56-2,64 (m, 2H), 2,64-2,75 (m, 2H), 3,11-3,18 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,26-3,33 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 6,51-6,56 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 8,05-8,11 (m, 2H), 8,60 (d, 1H), 10,51 (s, 1H).
29		636	CDCl ₃ : 1,16-1,33 (m, 4H), 1,35-1,48 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 2H), 1,79-1,88 (m, 2H), 2,55-2,66 (m, 2H), 2,66-2,75 (m, 2H), 3,10-3,17 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,26-3,33 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,76-3,80 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,12-4,18 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 6,54 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 8,05-8,11 (m, 2H), 8,59 (d, 1H), 10,52 (s, 1H).
30		647	CDCl ₃ : 1,13-1,50 (m, 4H), 1,41-1,91 (m, 6H), 2,67-2,73 (m, 4H), 3,15 (t, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,26-3,32 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,89-3,91 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,55-6,57 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,62 (d, 1H), 10,5 (s, 1H)

[0093] Las siguientes 8-(5-cloro-2-fenilamino sustituido-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-onas se preparan a partir de éster *tert*-butilico de ácido 4-[8-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-5-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-piperazin-1-carboxílico y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.



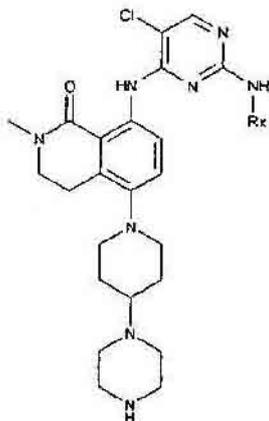
Ej. nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
31		524	CDCl ₃ : 2,84-2,90 (m, 4H), 3,01-3,09 (m, 6H), 3,19 (s, 3H), 3,47-3,54 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,44-6,49 (m, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 12,12 (s, 1H).
32		512	CDCl ₃ : 2,83-2,89 (m, 4H), 3,01-3,09 (m, 6H), 3,19 (s, 3H), 3,49-3,54 (dd, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,57-6,67 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H), 12,13 (s, 1H).
33		494	DMSO-d ₆ : 2,70-2,77 (m, 4H), 2,81-2,88 (m, 4H), 2,97 (dd, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,50 (dd, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,94 (ddd, 1H), 7,03-7,09 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 12,30 (s, 1H).
34		568	DMSO-d ₆ : 2,66-2,75 (m, 4H), 2,79-2,87 (m, 4H), 2,94 (dd, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,48 (dd, 2H), 3,65-3,72 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,09-4,15 (m, 2H), 6,53 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,38-8,51 (m, 1H), 12,23 (s, 1H).
35		579	CDCl ₃ : 2,85-2,92 (m, 4H), 3,01-3,09 (m, 6H), 3,10-3,15 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 3,51 (dd, 2H), 3,85-3,91 (m, 7H), 6,49 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,17-7,25 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 12,12 (s, 1H).
36		648	CDCl ₃ : 1,64-1,76 (m, 2H), 1,93-2,00 (m, 2H), 2,35-2,44 (m, 1H), 2,57-2,68 (m, 4H), 2,71-2,79 (m, 2H), 2,94-2,99 (m, 4H), 3,12-3,17 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,30-3,38 (m, 2H), 3,86-3,92 (m, 7H), 4,35 (s, 2H), 6,53-6,58 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 8,06-8,13 (m, 2H), 8,62 (d, 1H), 10,51 (s, 1H).

[0094] Las siguientes 8-[5-cloro-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-onas se preparan a partir de 8-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del 5 Ejemplo 1.



Ej. nº	Reacción	Masa (m/z)	RMN (400 MHz) δ (ppm)
37		536, 538	CDCl ₃ : 1,05-1,20 (m, 6H), 2,62-2,85 (m, 5H), 2,86-3,00 (m, 4H), 3,05 (dd, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,51 (dd, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,87-7,00 (m, 3H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,34-8,39 (m, 1H), 8,62 (d, 1H), 12,11 (s, 1H).
38		566, 568	DMSO-d ₆ : 1,01 (d, 6H), 2,50-2,63 (m, 4H), 2,70 (dq, 1H), 2,76-2,83 (m, 4H), 2,94 (dd, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,48 (dd, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,53 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,45-8,51 (m, 1H), 12,25 (s, 1H).
39		524, 526	CDCl ₃ : 1,12 (d, 6H), 2,63-2,80 (m, 5H), 2,90-2,95 (m, 4H), 3,05 (dd, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,51 (dd, 2H), 6,93-6,99 (m, 1H), 7,04-7,12 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,32-8,38 (m, 1H), 8,56 (d, 1H), 12,20 (s, 1H).
40		610, 612	CDCl ₃ : 1,13 (d, 6H), 2,60-2,99 (m, 9H), 3,04 (dd, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,50 (dd, 2H), 3,75-3,78 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,11-4,14 (m, 2H), 6,47 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 12,13 (s, 1H).
41		621, 623	DMSO-d ₆ : 1,02 (d, 6H), 2,53-2,64 (m, 4H), 2,71 (dq, 1H), 2,75-2,83 (m, 4H), 2,93 (dd, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,11-3,18 (m, 4H), 3,47 (dd, 2H), 3,72-3,80 (m, 7H), 6,51 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,40-8,48 (m, 1H), 12,21 (s, 1H).
42		524	CDCl ₃ : 1,12 (d, 6H), 2,63-2,80 (m, 5H), 2,90-2,95 (m, 4H), 3,05 (dd, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,51 (dd, 2H), 6,93-6,99 (m, 1H), 7,04-7,12 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,32-8,38 (m, 1H), 8,56 (d, 1H), 12,20 (s, 1H).

[0095] Las siguientes 8-(5-cloro-2-fenilamino sustituido-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-5-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-onas se preparan a partir de éster *terc*-butilico de ácido 4-{1-[8-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-piperidin-4-il}-piperazin-1-carboxílico y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

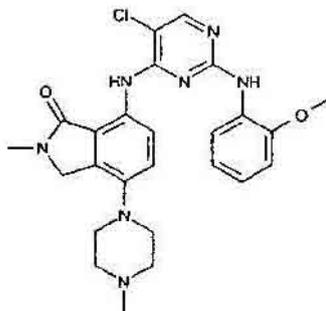


Ej. nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
43		607	CDCl ₃ : 1,64-1,77 (m, 2H), 1,88-2,03 (m, 2H), 2,31-2,40 (m, 1H), 2,56-2,74 (m, 6H), 2,93-3,00 (m, 4H), 3,02 (dd, 2H), 3,09 (d a., 2H), 3,19 (s, 3H), 3,50 (dd, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,46 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 12,08 (s, 1H).
44		651	CDCl ₃ : 1,65-1,76 (m, 2H), 1,91-2,00 (m, 2H), 2,30-2,41 (m, 1H), 2,52-2,65 (m, 4H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,88-2,98 (m, 4H), 3,02 (dd, 2H), 3,03-3,13 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,50 (dd, 2H), 3,73-3,79 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,07-4,16 (m, 2H), 6,47 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 12,09 (s, 1H).
45		577	CDCl ₃ : 1,62-1,78 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 2H), 2,31-2,42 (m, 1H), 2,57-2,66 (m, 4H), 2,66-2,76 (m, 2H), 2,93-3,00 (m, 4H), 3,01 (dd, 2H), 3,05-3,12 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,51 (dd, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,86-7,00 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H), 12,09 (s, 1H).
46		682	CDCl ₃ : 1,64-1,78 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,29-2,40 (m, 1H), 2,52-2,64 (m, 4H), 2,64-2,74 (m, 2H), 2,90-2,97 (m, 4H), 2,97-3,04 (m, 2H), 3,04-3,15 (m, 6H), 3,19 (s, 3H), 3,46-3,53 (m, 2H), 3,84-3,93 (m, 7H), 6,48 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 12,06 (s, 1H).

Ejemplo 47:

Preparación de 7-[5-cloro-2-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

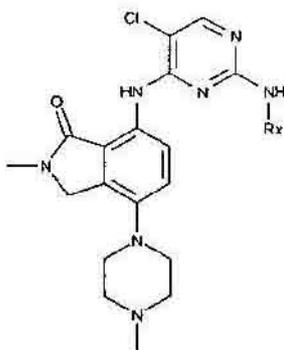
5 [0096]



[0097] A una disolución de 7-[5-cloro-2-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-4-piperazin-1-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (2,0 g, 4,17 mmoles) en dicloroetano (50 ml) se añade formaldehído (380 μ l, 5,0 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1,06 g, 5,0 mmoles), la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se vierte en hidróxido sódico 1 N y se agita a temperatura ambiente durante 10 min, luego se extrae dos veces con diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío. Los sólidos resultantes se lavan con metanol y acetato de etilo dando 7-[5-cloro-2-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (1,2 g) como sólidos de color amarillo pálido con un rendimiento del 58%. R_f = 0,30 (MeOH/ AcOEt=1/2). EM-ESI m/z: 494 [MH]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 2,38 (s, 3H), 2,66-2,57 (m, 4H), 3,09-3,07 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 6,92 (dd, 1H), 7,03-6,96 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 10,5 (s, 1H).

20

[0098] Las siguientes 7-[5-cloro-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-onas se preparan a partir de 7-[5-cloro-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-4-piperazin-1-il-2,3-dihidro-isoindol-1-onas siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8.

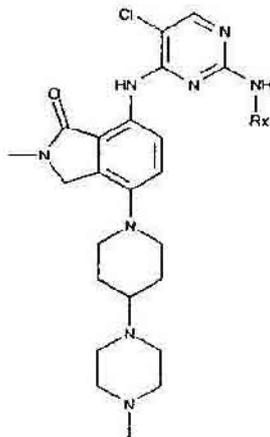


25

Ej. nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
48		524, 526	DMSO: 2,24 (s, 3H), 2,51-2,47 (m, 4H), 2,99 (t, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,57 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 10,5 (s, 1H).

[0099] Las siguientes 7-[5-cloro-2-(fenilamino sustituido)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-

il]-piperidin-1-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-onas se preparan a partir de 7-[5-cloro-2-(2-sustituido-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-4-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-onas siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8.

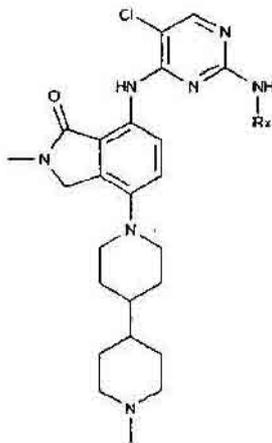


5

Ej. nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
49		577, 579	CDCl ₃ : 1,64-1,74 (m, 2H), 1,95-2,04 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,35-2,82 (m, 11H), 3,21 (s, 3H), 3,30-3,38 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 6,90-6,93 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,33-8,35 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,53 (s, 1H).
50		607, 609	CDCl ₃ : 1,65-1,76 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,35-2,82 (m, 11H), 3,20 (s, 3H), 3,30-3,34 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,34 (m, 2H), 6,51-6,56 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 8,05-8,08 (m, 2H), 8,60 (d, 1H), 10,51 (s, 1H).
51		651	DMSO-d ₆ : 1,47-1,59 (m, 2H), 1,80-1,87 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,21-2,38 (m, 5H), 2,62-2,71 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,67-3,73 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,12-4,16 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,56 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,22-8,34 (m, 2H), 10,50 (s, 1H).
52		662	CDCl ₃ : 1,63-1,77 (m, 2H), 1,95-2,03 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,36-2,82 (m, 11H), 3,12-3,18 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,29-3,36 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 7H), 4,35 (s, 2H), 6,53-6,58 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 8,06-8,12 (m, 2H), 8,61 (d, 1H), 10,51 (s, 1H).

[0100] Las siguientes 7-(5-cloro-2-fenilamino sustituido-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-4-(1'-metil-

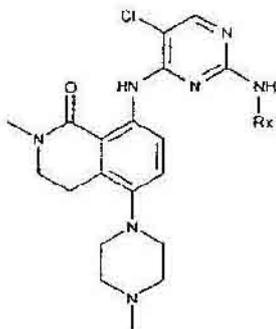
[4,4']bipiperidinil-1-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-onas se preparan a partir de 4-[4,4']bipiperidinil-1-il-7-(5-cloro-2-fenilamino sustituido-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-onas siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8.



5

Ej. nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
53		576	CDCl ₃ : 1,08-1,19 (m, 1H), 1,19-1,31 (m, 1H), 1,31-1,48 (m, 4H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,80-1,98 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,66-2,75 (m, 2H), 2,87-2,98 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 6,90-6,94 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,32-8,36 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,53 (s, 1H).
54		606	CDCl ₃ : 1,07-1,18 (m, 1H), 1,18-1,29 (m, 1H), 1,21-1,47 (m, 4H), 1,70-1,77 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,88-1,96 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,65-2,74 (m, 2H), 2,88-2,95 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,26-3,33 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 6,51-6,56 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 8,04-8,10 (m, 2H), 8,59 (d, 1H), 10,51 (s, 1H).
55		650	CDCl ₃ : 1,07-1,18 (m, 1H), 1,18-1,30 (m, 1H), 1,31-1,48 (m, 4H), 1,70-1,79 (m, 2H), 1,79-1,87 (m, 2H), 1,87-1,98 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,87-2,97 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,25-3,33 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,75-3,79 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,12-4,17 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,54 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,52 (s, 1H).
56		661	CDCl ₃ : 1,13-1,50 (m, 4H), 1,41-1,91 (m, 6H), 2,04-2,20 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,70 (t, 2H), 3,03-3,13 (m, 2H), 3,15 (t, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,30 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,89-3,91 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,55-6,57 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 10,5 (s, 1H)

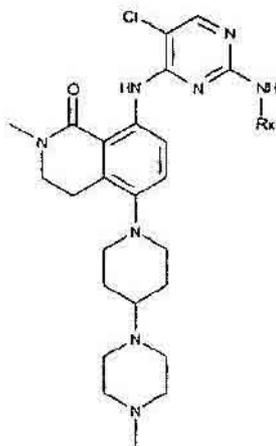
[0101] Las siguientes 8-(5-cloro-2-fenilamino sustituido-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-onas se preparan a partir de 8-(5-cloro-2-fenilamino sustituido-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-onas siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8.

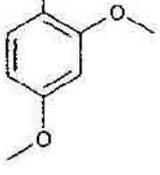
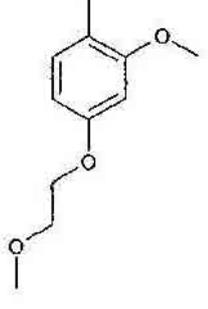
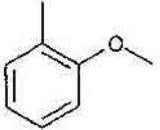


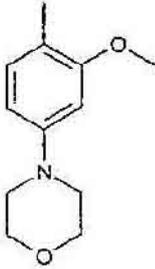
Ej. nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
57		593	CDCl ₃ : 2,39 (s, 3H), 2,48-2,73 (m, 4H), 2,87-2,97 (m, 4H), 3,03 (dd, 2H), 3,09-3,14 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 3,50 (dd, 2H), 3,85-3,90 (m, 7H), 6,49 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 12,12 (s, 1H).
58		538	CDCl ₃ : 2,40 (s, 3H), 2,49-2,75 (m, 4H), 2,85-2,98 (m, 4H), 3,00-3,07 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,47-3,54 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,46 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 12,12 (s, 1H).
59		526	CDCl ₃ : 2,39 (s, 3H), 2,48-2,69 (m, 4H), 2,90-2,97 (m, 4H), 3,04 (dd, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,51 (dd, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,57-6,67 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H), 12,12 (s, 1H).
60		508	DMSO-d ₆ : 2,24 (s, 3H), 2,78-2,86 (m, 4H), 2,96 (dd, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,50 (dd, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,94 (ddd, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 12,31 (s, 1H).
61		582	DMSO-d ₆ : 2,24 (s, 3H), 2,75-2,86 (m, 4H), 2,94 (dd, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,48 (dd, 2H), 3,66-3,71 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,09-4,15 (m, 2H), 6,54 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,38-8,49 (m, 1H), 12,24 (s, 1H).

Ej. nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
62		Rf: 0,62 (MeOH: CH ₂ Cl ₂ = 1:9)	DMSO-d ₆ : 224 (s, 3H), 2,43-2,53 (m, 4H), 2,77-2,83 (m, 4H), 2,95 (t, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,24-7,33 (m, 1H), 7,6-7,7 (m, 1H), 1H), 8,14 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,0 (s, 1H), 12,4 (s, 1H)

[0102] Las siguientes 8-(5-cloro-2-fenilamino sustituido-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-onas se preparan a partir de 8-(5-cloro-2-fenilamino sustituido-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-5-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona siguiendo el procedimiento del 5 Ejemplo 8.

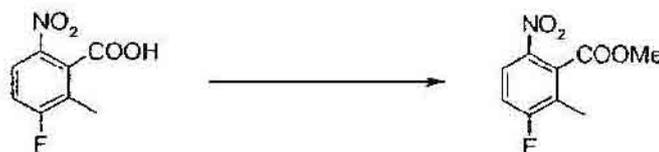


Ej. nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
63		621	CDCl ₃ : 1,64-1,769 (m, 2H), 1,96 (d a., 2H), 2,31 (s, 3H), 2,30-2,41 (m, 1H), 2,40-2,57 (m, 4H), 2,58-2,76 (m, 6H), 3,01 (dd, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,49 (dd, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,46 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 12,08 (s, 1H).
64		665	CDCl ₃ : 1,62-1,77 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,31-2,43 (m, 1H), 2,43-2,60 (m, 4H), 2,60-2,78 (m, 6H), 3,01 (dd, 2H), 3,04-3,12 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,50 (dd, 2H), 3,73-3,79 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,09-4,14 (m, 2H), 6,47 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 12,09 (s, 1H).
65		591	CDCl ₃ : 1,65-1,77 (m, 2H), 1,93-2,02 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,32-2,43 (m, 1H), 2,43-2,59 (m, 4H), 2,60-2,79 (m, 6H), 3,02 (dd, 2H), 3,05-3,12 (m, 2H), 3,51 (dd, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,86-6,99 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H), 12,09 (s, 1H).

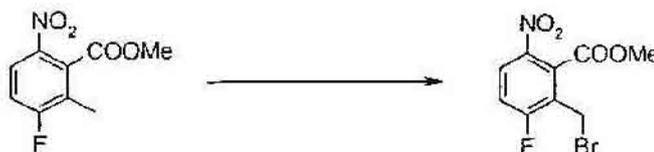
Ej. nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz), δ (ppm)
66		676	CDCl ₃ : 1,65-1,77 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,31-2,42 (m, 1H), 2,42-2,59 (m, 4H), 2,59-2,78 (m, 6H), 3,01 (t, 2H), 3,04-3,14 (m, 6H), 3,19 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 3,84-3,92 (m, 7H), 6,48 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 12,06 (s, 1H).

Ejemplo I1:Preparación de 4-fluoro-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

5

[0103]

- 10 **[0104]** A una disolución de ácido 3-fluoro-2-metil-6-nitrobenzoico en 200 ml de metanol se añade Cs₂CO₃ (4,34 g, 13,3 mmoles) y se agita a temperatura ambiente. La disolución se concentra a presión reducida, los sólidos amarillos resultantes se suspenden luego en 26 ml de DMF. Se añade yodometano (1,7 ml, 26,6 moles) a 0°C y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade agua a la disolución y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con H₂O seguido de salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora a vacío proporcionando
- 15 éster metílico de ácido 3-fluoro-2-metil-6-nitrobenzoico (5,70 g) como un aceite amarillo con un rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (400 MHz, δ , ppm) CDCl₃: 2,30 (d, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,22 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H).



- 20 **[0105]** A una suspensión de éster metílico de ácido 3-fluoro-2-metil-6-nitrobenzoico (6,1 g, 28,6 mmoles) y N-bromosuccinimida en 70 ml de CCl₄ se añade 2,2'-azobisisobutironitrilo a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a 85°C durante 6 horas bajo N₂, luego se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se extrae con CH₂Cl₂ y se lava con disolución acuosa de NaHCO₃ seguida de salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna
- 25 de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 4 : 1) proporcionando el éster metílico de ácido 2-bromometil-3-fluoro-6-nitrobenzoico (4,48 g, 15,3 mmoles, 54%) como un aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, δ , ppm) CDCl₃: 4,01 (s, 3H), 4,53 (d, 2H), 7,31 (dd, 1H), 8,17 (dd, 1H).



30

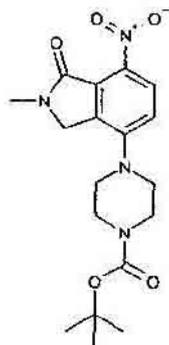
- [0106]** A temperatura ambiente, una disolución de éster metílico de ácido 2-bromometil-3-fluoro-6-nitrobenzoico (4,48 g, 15,3 mmoles) en THF (100 ml) se trata con disolución 2 M de metilamina en THF (23 ml, 46 mmoles) y la mezcla se agita durante 48 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra a través de un filtro de vidrio y los precipitados se recogen y se lavan con acetato de etilo. El filtrado se lava con disolución acuosa

sat. de NaHCO_3 y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida dando 4-fluoro-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (1,6 g, 7,61 mmoles, 50%) como sólidos amarillos. RMN ^1H (400 MHz, δ , ppm) CDCl_3 : 3,22 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H).

5 Ejemplo I2:

Preparación de éster *terc*-butílico de ácido 4-(2-metil-7-nitro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-piperazin-1-carboxílico

10 [0107]

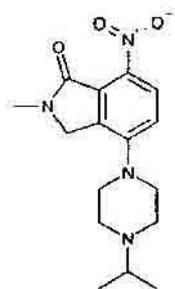


[0108] A una suspensión de 4-fluoro-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (2,0 g, 8,52 mmoles) y
 15 carbonato de potasio (657,9 mg, 4,76 mmoles) se añade trietilamina (2,0 ml, 14,3 mmoles) en dimetilsulfóxido (20 ml), éster *terc*-butílico de ácido piperazin-1-carboxílico (1,77 g, 9,52 mmoles) y la mezcla se agita a 60°C durante 6 horas. La mezcla se vierte en agua con hielo y los sólidos de color marrón resultantes se recogen por filtración. El sólido obtenido se seca a vacío a 50°C proporcionando éster *terc*-butílico de ácido 4-(2-metil-7-nitro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-piperazin-1-carboxílico como un sólido marrón con un rendimiento del 75%. $R_f = 0,25$
 20 (Hexane/ AcOEt=1/1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1,50 (s, 9H), 3,13 (t, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,61 (t, 4H), 4,37 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

Ejemplo I3:

25 Preparación de 4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

[0109]



30

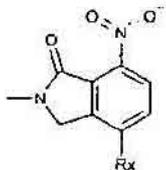
[0110] A una suspensión de 4-fluoro-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (5,0 g, 24 mmoles) y carbonato de potasio (3,32 g, 24 mmoles) se añade trietilamina (6,7 ml, 28,8 mmoles) en dimetilsulfóxido (50 ml), 1-isopropilpiperazina (4,1 ml, 28,8 mmoles) y la mezcla se agita a 60°C durante 4 horas. La mezcla se vierte en agua con hielo y los sólidos de color marrón resultantes se recogen por filtración y se secan a vacío a 50°C
 35 proporcionando 4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona como sólidos marrones con un rendimiento del 91%. $R_f = 0,14$ (AcOEt). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1,09 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 2,70 (t, 4H), 2,80-2,74 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,21 (t, 4H), 4,37 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

Ejemplo I4:

40

[0111] Las siguientes 2-metil-7-nitro-4-sustituido-2,3-dihidro-isoindol-1-onas se preparan a partir de 4-fluoro-

2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y la amina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13.



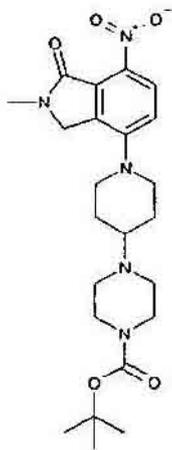
Ej. nº	Reacción	RMN (400 MHz), δ (ppm)
15		DMSO-d ₆ : 1,35-1,60 (m, 8H), 1,78-1,84 (m, 2H), 2,35-2,50 (m, 5H), 2,83-2,92 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,58-3,65 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,77 (d, 1H).
16		DMSO-d ₆ : 1,47-1,56 (m, 8H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,97-3,05 (m, 5H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,65-3,77 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,77 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,77 (d, 1H).
17		CDCl ₃ : 2,43-2,55 (m, 3H), 2,65-2,76 (m, 2H), 2,88-2,93 (m, 1H), 3,10-3,17 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,30-3,39 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,88-3,93 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).
18		CDCl ₃ : 2,67 (t, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,55 (t, 4H), 4,45 (s, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,78 (d, 1H). Rf 0,11 (Hexane/ AcOEt=1/1)

5

Ejemplo 19:

Preparación de éster *terc*-butílico de ácido 4-[1-(2-metil-7-nitro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

10

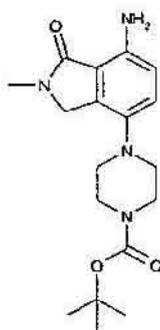
[0112]

[0113] A una disolución de 2-metil-7-nitro-4-(4-oxo-piperidin-1-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (4,2 g, 14,5 mmoles) y éster *tert*-butílico de ácido piperazin-1-carboxílico (3,24 g, 17,4 mmoles) en 1,2-dicloroetano se añade triacetoxiborohidruro de sodio (3,69 g, 17,4 mmoles) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitarse la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas se añade disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N a 0°C. La mezcla se extrae con diclorometano y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt; AcOEt : MeOH = 9 : 1) dando éster *tert*-butílico de ácido 4-[1-(2-metil-7-nitro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico (4,16 g, 62%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1,47 (s, 9H), 1,66-1,76 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 2H), 2,42-2,59 (m, 5H), 2,84-2,93 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,40-3,49 (m, 4H), 3,49-3,57 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,76 (d, 1H).

Ejemplo I10:

Preparación de éster *tert*-butílico de ácido 4-(7-amino-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-piperazin-1-carboxílico

[0114]



20

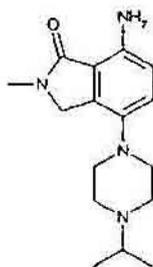
[0115] A una disolución de éster *tert*-butílico de ácido 4-(2-metil-7-nitro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-piperazin-1-carboxílico (5,37 g, 14 mmoles) en etanol (200 ml) se añaden polvo de hierro (3,98 g, 70 mmoles) y cloruro de hidrógeno 1 N (28 ml) y la mezcla se agita a 60°C durante 2 horas. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y luego se añade hidróxido sódico 1 N (28 ml). Después de eliminar el material insoluble por filtración, la mezcla se concentra. El residuo se extrae dos veces con diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío proporcionando éster *tert*-butílico de ácido 4-(7-amino-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-piperazin-1-carboxílico (4,9 g) como sólidos amorfos de color verde pálido con un rendimiento del 99%. R_f = 0,18 (hexano/ AcOEt=1/1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1,49 (s, 9H), 2,85 (t, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,54 (t, 4H), 4,28 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,56 (d, 1H), 6,96 (d, 1H).

30

Ejemplo I11:

Preparación de 7-amino-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

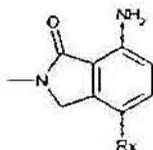
35 **[0116]**



[0117] A una disolución de 4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (4,56 g, 14 mmoles) en etanol (130 ml) se añade polvo de hierro (4,0 g, 70 mmoles) y ácido clorhídrico 1 N (28 ml) y la mezcla se agita a 60°C durante 3 horas. La mezcla se enfría y luego se añade hidróxido sódico 1 N (28 ml). Después de eliminar los materiales insolubles por filtración, la mezcla se evapora. Los sólidos de color amarillo pálido resultantes se recogen por filtración y se secan a vacío a 50°C proporcionando 7-amino-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-

dihidro-isoindol-1-ona (3,43 g) como sólidos marrones con un rendimiento del 83%. Rf = 0,18 (hexano/ AcOEt=1/1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1,09 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 2,65 (t, 4H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,96 (t, 4H), 3,13 (s, 3H), 4,28 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 6,56 (d, 1H), 6,99 (d, 1H).

- 5 **[0118]** Las siguientes 7-amino-2-metil-4-sustituido-2,3-dihidro-isoindol-1-onas se preparan a partir de las 2-metil-7-nitro-4-sustituido-2,3-dihidro-isoindol-1-onas correspondientes siguiendo el procedimiento del Ejemplo I11.

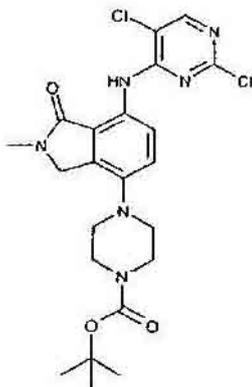


Ej. n°	Reacción	RMN, δ (ppm)
I12		CDCl ₃ (270 MHz): 1,30-2,10 (m, 10H), 2,50-3,13 (m, 12H), 4,26 (s, 2H), 4,98 (s a, 2H), 6,54 (d, 1H), 6,95 (d, 1H).
I13		CDCl ₃ (400 MHz): 1,65-1,74 (m, 2H), 1,85-2,05 (m, 2H), 2,70-2,81 (m, 2H), 3,07-3,14 (m, 5H), 3,78-3,87 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,85-5,15 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,98 (d, 1H).
I14		CDCl ₃ (400 MHz): 2,40-2,55 (m, 4H), 2,67-2,80 (m, 1H), 2,80-2,85 (m, 2H), 2,97-3,02 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 2H), 3,85-3,90 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 5,02 (s a, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,98 (d, 1H).
I15		CDCl ₃ (400 MHz): 1,47 (s, 9H), 1,60-1,72 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 2H), 2,10-2,43 (m, 1H), 2,49-2,58 (m, 4H), 2,62-2,71 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,13-3,20 (m, 2H), 3,41-3,49 (m, 4H), 4,26 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 6,54 (d, 1H), 6,95 (d, 1H).

Ejemplo I17:

Preparación de éster *tert*-butílico de ácido 4-[7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]-piperazin-1-carboxílico

5 [0119]



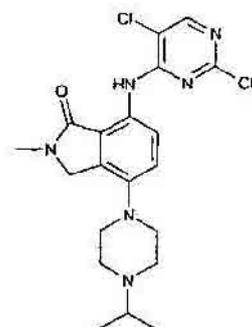
[0120] A una suspensión de éster *tert*-butílico de ácido 4-(7-amino-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-piperazin-1-carboxílico (6,14 g, 18 mmoles) y carbonato de potasio (3,86 g, 4,76 mmoles) en dimetilsulfóxido (60 ml) se añade 2,4,5-tricloropirimidina (3,1 ml, 27 mmoles) y la mezcla se agita a 60°C durante 2 horas. A la mezcla se añade 2,4,5-tricloropirimidina (1,0 ml, 9 mmoles). Después de agitar a 60°C durante 2 horas se añade 2,4,5-tricloropirimidina (1,0 ml, 9 mmoles) y la mezcla se deja con agitación adicional a 60°C durante 10 horas. La mezcla se enfría y luego se vierte en agua con hielo. Los sólidos de color marrón resultantes se recogen por filtración y se lavan con MeOH y se secan a vacío a 50°C proporcionando éster *tert*-butílico de ácido 4-[7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]-piperazin-1-carboxílico como sólidos marrones (5,29 g) con un rendimiento del 60%. R_f = 0,28 (hexano/ AcOEt=1/1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1,50 (s, 9H), 2,99 (t, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,59 (t, 4H), 4,40 (s, 2H), 7,18 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

20 **Ejemplo I18:**

Preparación de 7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

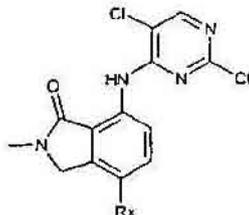
[0121]

25



[0122] A una suspensión de 7-amino-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (1,62 g, 5,6 mmoles) y carbonato de potasio (2,55 g, 8,7 mmoles) en dimetilsulfóxido (30 ml) se añade 2,4,5-tricloropirimidina (970 µl, 8,4 mmoles) y se agita a 70°C durante 6 horas. A la mezcla se añade 2,4,5-tricloropirimidina (650 µl, 5,6 mmoles) y la mezcla se agita a 70°C durante 6 horas. La mezcla se enfría y luego se extrae dos veces con diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando 7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (1,95 g) como sólidos amarillos con un rendimiento del 80%. R_f = 0,26 (MeOH/ AcOEt=1/4). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1,13 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 2,87-2,69 (m, 5H), 3,18-3,08 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 11,0 (s, 1H).

[0123] Las siguientes 7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-4-sustituido-2,3-dihidro-isoindol-1-onas se preparan a partir de las 7-amino-2-metil-4-sustituido-2,3-dihidro-isoindol-1-onas correspondientes y 2,4,5-tricloropirimidina siguiendo el procedimiento del Ejemplo D.

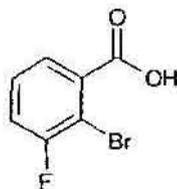


5

Ej. nº	Reacción	RMN (400 MHz), δ (ppm)
119		CDCl ₃ : 1,45-1,79 (m, 8H), 1,92-1,98 (m, 2H), 2,30-2,45 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 4H), 2,72-2,77 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,32-3,39 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 7,17 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 10,98 (s, 1H).
120		DMSO-d ₆ : 1,45-1,59 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 2,78-2,85 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,23-3,32 (m, 2H), 3,60-3,67 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,71 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 11,69 (s, 1H).
121		CDCl ₃ : 2,43-2,63 (m, 4H), 2,70-2,75 (m, 1H), 2,86-2,91 (m, 1H), 2,96-3,11 (m, 2H), 3,17-3,23 (m, 4H), 3,31-3,37 (m, 1H), 3,70-3,78 (m, 2H), 3,88-3,93 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 7,19 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 10,98 (s, 1H).
122		CDCl ₃ : 1,47 (s, 9H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,93-1,98 (m, 2H), 2,37-2,48 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 4H), 2,74-2,81 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,32-3,38 (m, 2H), 3,43-3,49 (m, 4H), 4,38 (s, 2H), 7,17 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 10,98 (s, 1H). EM-ESI m/z: 576, 578.
123		CDCl ₃ : 1,13-1,34 (m, 5H), 1,36-1,48 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,67-1,75 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 2H), 2,60-2,76 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,28-3,37 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 10,98 (s, 1H).

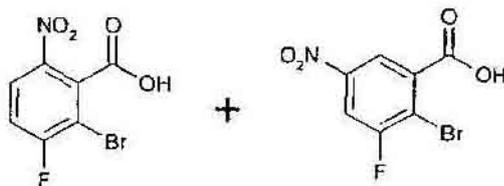
Ejemplo I27:Preparación de 5-fluoro-2-metil-8-nitro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**[0124]**

5



[0125] En un matraz redondo de tres bocas de 1 l equipado con un embudo de goteo y un termómetro se cargaron 20 g (0,13 mol) de ácido 2-amino-3-fluorobenzoico y 160 ml de acetonitrilo. Después de enfriarse hasta 0°C se añadieron gota a gota 160 ml de ácido bromhídrico (47%) durante 10 min. A la disolución resultante se añadieron gota a gota 10 g de NaNO₂ (0,145 moles) en agua (20 ml) durante 1 hora. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min y se añadieron en porciones 21,8 g de Cu(I)Br (0,15 moles) durante 30 min. La agitación continuó a 70°C en un baño de aceite durante 1 hora. Después de enfriarse hasta 0°C se añadieron 700 ml de H₂O y el precipitado se filtró, se lavó con agua fría y se secó a vacío dando un sólido naranja correspondiente a ácido 2-bromo-3-fluorobenzoico (22 g, 78%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7,32 (ddd, 1H), 7,39 (ddd, 1H), 7,74-7,80 (m, 1H).

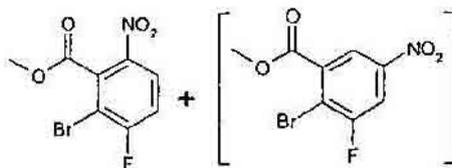


[0126] En un matraz redondo de tres bocas de 1 l equipado con un embudo de goteo y un termómetro se cargaron 33 g (0,15 moles) de ácido 2-bromo-3-fluorobenzoico y 200 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después de enfriarse hasta 0°C se añadieron gota a gota 16 ml de HNO₃ (70%) durante 30 min manteniendo la temperatura a 10 o menos grados. Después de 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo picado manteniendo la temperatura a 20 o menos grados. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida dando una mezcla de ácido 2-bromo-3-fluoro-6-nitrobenzoico y ácido 2-bromo-3-fluoro-5-nitrobenzoico (2:1) como sólidos marrones con un rendimiento cuantitativo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm)

Ácido 2-bromo-3-fluoro-6-nitrobenzoico: 7,37 (dd, 1H), 8,27 (dd, 1H),

Ácido 2-bromo-3-fluoro-5-nitrobenzoico: 8,15 (dd, 1H), 8,62-8,65 (m, 1H).



[0127] En un matraz redondo de una boca de 2 l se cargaron 130 g (0,49 mol) de una mezcla de ácido 2-bromo-3-fluoro-6-nitrobenzoico y ácido 2-bromo-3-fluoro-5-nitrobenzoico y 900 ml de metanol. A la mezcla se añadieron 84 g (0,52 mol) de carbonato de cesio y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. A la mezcla se añadieron 900 ml de DMF seguido de yodometano (33,7 ml, 0,54 mmoles) y la mezcla se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo picado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, HCl 1 M y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida dando una mezcla de éster metílico de ácido 2-bromo-3-fluoro-6-nitrobenzoico y éster metílico de ácido 2-bromo-3-fluoro-5-

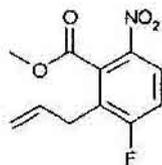
nitrobenzoico (2:1) como aceite marrón con un rendimiento cuantitativo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm)

Éster metílico de ácido 2-bromo-3-fluoro-6-nitrobenzoico: 4,04 (s, 3H), 7,34 (dd, 1H), 8,24 (dd, 1H),

Éster metílico de ácido 2-bromo-3-fluoro-5-nitrobenzoico: 4,02 (s, 3H), 8,10 (dd, 1H), 8,47-8,50 (m, 1H).

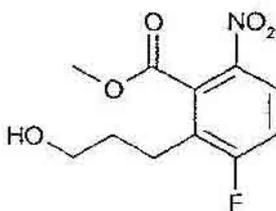
5



[0128] En un matraz redondo de una boca de 2 l se cargaron 130 g (0,47mol) de una mezcla de éster metílico de ácido 2-bromo-3-fluoro-6-nitrobenzoico y éster metílico de ácido 2-bromo-3-fluoro-5-nitrobenzoico, 159 ml (0,52 moles) de alitributil-estaño y 1,2 l de tolueno. A la mezcla se añadieron 27 g (2,3 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y la mezcla se agitó a 130°C durante 7 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente a la mezcla de reacción se añadieron 90 g (2,1 moles) de fluoruro de sodio en 800 ml de agua.

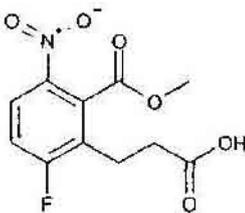
15 [0129] La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida dando 247 g de aceite negro. Los productos brutos se purificaron cuidadosamente por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt, 95/5) dando éster metílico de ácido 2-alil-3-fluoro-6-nitrobenzoico (71 g, 63%) como un aceite amarillo.

20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 3,45 (dd, 2H), 3,95 (s, 3H), 5,01-5,13 (m, 2H), 5,79-5,92 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 8,10 (d, 1H).



25 [0130] En un matraz redondo de tres bocas de 2 l se cargaron 892 ml (0,45 moles) de 9-BBN (0,5 M) y 100 ml de THF. Después de enfriarse hasta 0°C se añadieron 71 g (0,3 moles) de éster metílico de ácido 2-alil-3-fluoro-6-nitrobenzoico en 150 ml de THF durante 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de enfriarse hasta 0°C a la mezcla de reacción se añadieron 700 ml de NaOH 1 M ac., que se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se añadieron 200 ml de peróxido de hidrógeno (35%) durante 30 minutos, luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, una disolución de tiosulfato de sodio y salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida dando 104 g de éster metílico de ácido 3-fluoro-2-(3-hidroxi-propil)-6-nitrobenzoico como un aceite naranja. El producto bruto se usó para la siguiente reacción.

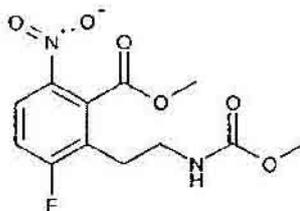
30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1,83-1,92 (m, 2H), 2,74-2,79 (m, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 7,21-7,27 (m, 1H), 8,10 (dd, 1H).



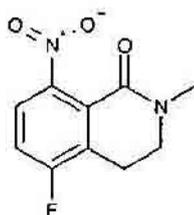
40 [0131] A una disolución de éster metílico de ácido 3-fluoro-2-(2-hidroxi-etil)-6-nitrobenzoico (51,4 g, 0,2 moles) en acetona (1000 ml) se añadieron 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, radical libre, (460,6 mg, 2,95 mmoles), una disolución acuosa al 15% de hidrocarbóxido de sodio (400 ml) y bromuro de sodio (3,02 g, 29,3 mmoles). Luego se

añadió lentamente ácido tricloroisocianúrico (68,4 g, 0,29 moles) en el transcurso de 30 min a ta. Después de completarse la adición y de agitarse a ta durante 2,5 h, cuidadosamente se añadieron 15 ml de isopropanol a 0°C. La mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo tres veces con hidróxido sódico 1 N. La fase acuosa combinada se lavó una vez con acetato de etilo, luego se acidificó con cloruro de hidrógeno 5 N a 0°C. Después de extraerse cuatro veces con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El compuesto del título éster metílico de ácido 2-(2-carboxi-etil)-3-fluoro-6-nitrobenzoico (28,7 g) se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 72% (2 etapas).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 2,63-2,71 (m, 2H), 2,95-3,04 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,22-7,28 (m, 1H), 8,12 (dd, 10 1H).



[0132] El agua incluida en el éster metílico de ácido 2-(2-carboxi-etil)-3-fluoro-6-nitrobenzoico (20,7 g, 76 moles) se eliminó dos veces por azeotropía con tolueno y el material de partida se disolvió en tolueno seco (380 ml). A esta disolución se añadieron azida de difenilfosforilo (17,1 ml, 80 mmoles) y trietilamina (11,6 ml, 83,6 mmoles) a ta y la mezcla se agitó a 80°C durante 2,0 h. Entonces se añadió una disolución de cloruro de cobre (1,02 g, 7,6 mmoles) en metanol seco (170 ml) y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a 80°C durante 1,5 h. Después de enfriarse se añadió hidrogenocarbonato de sodio saturado y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó tres veces con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El sólido resultante se lavó con metanol y luego con éter dando éster metílico de ácido 3-fluoro-2-(2-metoxicarbonilamino-etil)-6-nitrobenzoico (16,6 g) como un sólido marrón pálido con un rendimiento del 72%. El filtrado se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo=de 4/1 a 1/1) dando compuesto del título adicional (3,8 g) como marrón pálido. Como resultado se obtuvieron 20,4 g totales de éster metílico de ácido 3-fluoro-2-(2-metoxicarbonilamino-etil)-6-nitrobenzoico con un rendimiento del 89%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 2,85-2,93 (m, 2H), 3,35-3,48 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 5,02 (s a, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 8,13 (d, 1H).



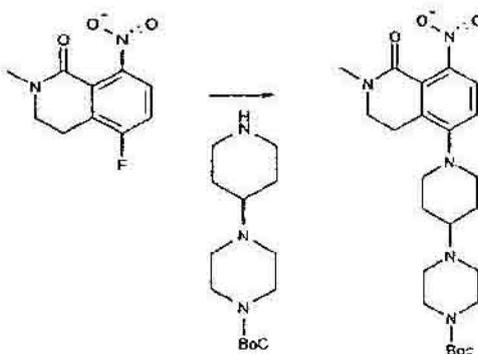
[0133] A una disolución de éster metílico de ácido 3-fluoro-2-(2-metoxicarbonilamino-etil)-6-nitrobenzoico (20,4 g, 68 mmoles) en THF (200 ml) se añadió hidruro de sodio (5,44 g, 136 mmoles) a 0°C y la mezcla se agitó a ta durante 2,0 h. A la mezcla de reacción se añadió yoduro de metilo (12,7 ml, 204 mmoles) a 0°C y la mezcla se agitó a ta durante 1,5 horas. A la mezcla se añadió disolución saturada de cloruro de amonio a 0°C y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo/hexano: de 99/1/50 a 99/2/50) dando 5-fluoro-2-metil-8-nitro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (10,9 g) como un sólido amarillo con un rendimiento del 71%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 3,04 (t, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 7,19-7,27 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H).

Ejemplo I28:

Preparación de éster *terc*-butílico de ácido 4-[1-(2-metil-8-nitro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

5 [0134]



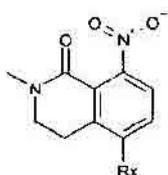
[0135] Una mezcla de 5-fluoro-2-metil-8-nitro-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona (11,65 g, 0,052 mol), éster *terc*-butílico de ácido 4-piperidin-4-il-piperazin-1-carboxílico (28,0 g, 0,1039 moles), K_2CO_3 (8,98 g, 0,065 moles) en DMSO (350 ml) se agitó a 85°C durante 12 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente se añadió agua con hielo (500 ml). La mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua seguido de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt; luego AcOEt/MeOH=6/1) dando 10,09 g del producto deseado éster *terc*-butílico de ácido 4-[1-(2-metil-8-nitro-1-oxo-

15 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico como un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 41%.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 1,47 (s, 9H), 1,62-1,80 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 2H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,48-2,62 (m, 4H), 2,66-2,74 (m, 1H), 2,94 (t, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,08-3,21 (m, 2H), 3,38-3,51 (m, 4H), 3,55 (t, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,38 (d, 1H).

20

[0136] Las siguientes 2-metil-8-nitro-3,4-dihidro-5-sustituido-2*H*-isoquinolin-1-onas se preparan a partir de 5-fluoro-2-metil-8-nitro-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona y la amina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo I28.



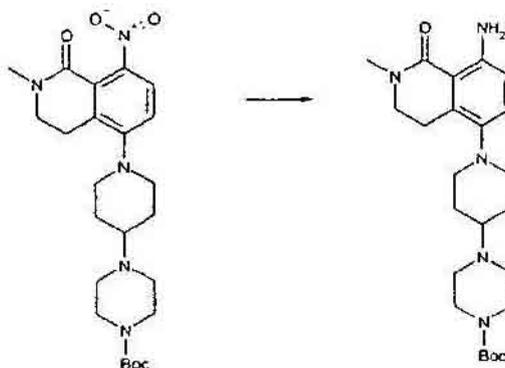
25

Ej. nº	Reacción	RMN (400 MHz), δ (ppm)
I29		$CDCl_3$: 1,14 (d, 6H), 2,68-2,79 (m, 4H), 2,79-2,88 (m, 1H), 2,98-3,50 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,39 (d, 1H).
I30		$CDCl_3$: 1,49 (s, 9H), 2,84-2,91 (m, 4H), 2,98 (t, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,53-3,63 (m, 6H), 7,10 (d, 1H), 7,41 (d, 1H).

Ejemplo I31:

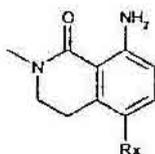
Preparación de éster *tert*-butílico de ácido 4-[1-(8-amino-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

5

[0137]

- 10 **[0138]** A una mezcla de 20 g del nitrocompuesto éster *tert*-butílico de ácido 4-[1-(2-metil-8-nitro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico (0,0211 moles) en EtOH (200 ml) se añadieron polvo de hierro (5,9 g, 0,106 moles) y HCl 2 N ac. (21 ml, 0,042 moles) y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente se añadió NaOH 2 N ac. (22 ml). La mezcla resultante se filtró a través de Celite y se evaporó a vacío proporcionando 93,38 g de la anilina deseada éster *tert*-butílico de ácido 4-[1-(8-amino-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico (9,38 g, rendimiento cuantitativo) como polvo amorfo de color amarillo pálido.
 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1,47 (s, 9H), 1,58-1,73 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 2H), 2,27-2,44 m, 1H), 2,46-2,66 (m, 6H), 2,88-2,99 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 3,40-3,53 (m, 6H), 5,20-6,35 (s a, 2H), 6,50 (d, 1H), 7,00 (d, 1H).

- 20 **[0139]** Las siguientes 5-sustituido-8-amino-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-onas se preparan a partir de 5-sustituido-2-metil-8-nitro-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-onas siguiendo el procedimiento del Ejemplo I31.

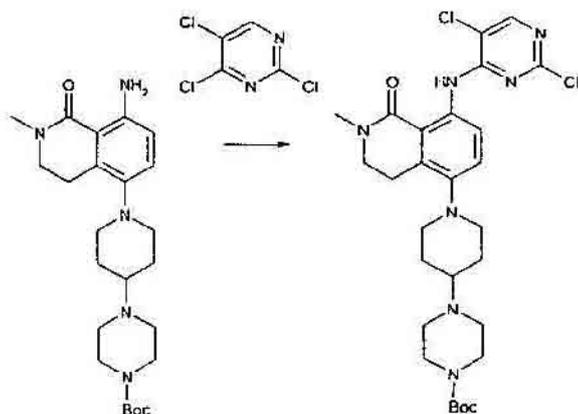


Ej. nº	Reacción	RMN (400 MHz), δ (ppm)
132		CDCl ₃ : 1,09 (d, 6H), 2,41-2,77 (m, 5H), 2,77-2,84 (m, 4H), 2,98 (t, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,44 (t, 2H), 5,85 (s a, 2H), 6,52 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).
133		CDCl ₃ : 1,48 (s, 9H), 2,61-2,77 (m, 4H), 2,99 (t, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,15-4,45 (ancho, 4H), 3,45 (t, 2H), 5,65-6,10 (ancho, 2H), 6,52 (d, 1H), 6,99 (d, H).

Ejemplo I34:

Preparación de éster *tert*-butílico de ácido 4-{1-[8-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-piperidin-4-il}-piperazin-1-carboxílico

5 [0140]



[0141] Una mezcla de éster *tert*-butílico de ácido 4-[1-(8-amino-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico (9,20 g, 20,7 mmoles), 2,4,5-tricloropirimidina (5,96 ml, 51,8 mmoles), K_2CO_3 (7,17 g, 51,8 mmoles) en DMSO (200 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente se añadieron 700 ml de agua con agitación. La mezcla se filtró. Los sólidos de color marrón resultantes se suspendieron en CH_3CN (aprox. 200 ml), se agitaron durante un rato y se filtraron. El residuo se lavó adicionalmente con CH_3CN y se secó a presión reducida dando 8,75 g de éster *tert*-butílico de ácido 4-{1-[8-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-piperidin-4-il}-piperazin-1-carboxílico como sólido beis pálido con un rendimiento del 72%.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 1,47 (s, 9H), 1,61-1,74 (m, 2H), 1,88-1,97 (m, 2H), 2,33-2,42 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 4H), 2,65-2,73 (m, 2H), 2,98-3,11 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 3,41-3,54 (m, 6H), 7,24-7,27 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 12,77 (s, 1H).

20

[0142] Las siguientes 5-sustituido-8-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-onas se preparan a partir de 5-sustituido-8-amino-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-onas y 2,4,5-tricloropirimidina siguiendo el procedimiento del Ejemplo I34.



25

Ej. nº	Reacción	RMN (400 MHz), δ (ppm)
135		$CDCl_3$: 1,10 (d, 6H), 2,61-2,79 (m, 5H), 2,86-2,94 (m, 4H), 3,04 (t, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,51 (t, 2H), 7,30 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 12,77 (s, 1H).

I36		CDCl_3 : 1,50 (s, 9H), 2,77-2,88 (m, 4H), 3,08 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,35-3,80 (ancho, 4H), 3,53 (t, 2H), 7,25-7,30 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 12,82 (s, 1H).
-----	---	---

Ejemplo de referencia I37:

Preparación de 4-hidroxi-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

5

[0143]

- 10 **[0144]** A una disolución con agitación de éster metílico de ácido 3-fluoro-2-metil-6-nitrobenzoico (6 g, 28,2 mmoles) y 2-(metilsulfonyl)etanol (5,2 g, 42,2 mmoles) en 47 ml de DMF se añade hidruro de sodio (3,38 g, 84,6 mmoles) a 0°C y la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y luego se agita durante 1,5 horas. La mezcla se inactiva con disolución de HCl 1 N y se reparte entre acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera y se concentra a sequedad y los extractos orgánicos brutos se purifican por cromatografía ultrarrápida dando éster metílico de ácido 3-hidroxi-2-metil-6-nitrobenzoico (5,3 g) con un rendimiento del 89%. RMN ^1H (400 MHz, δ , ppm) CDCl_3 : 2,22 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,99 (d, 1H).

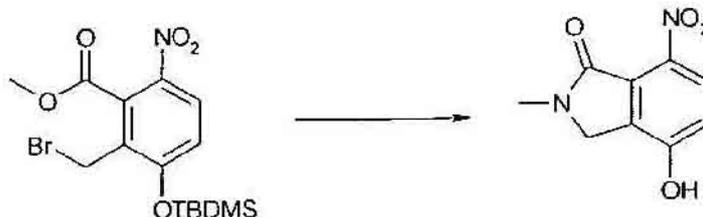


- 20 **[0145]** A una disolución de éster metílico de ácido 3-hidroxi-2-metil-6-nitrobenzoico (5,3 g, 25,1 mmoles) en 70 ml de DMF se añaden imidazol (2,56 g, 37,7 mmoles) y cloruro de *t*-butil-dimetil-sililo (5,67 g, 37,7 mmoles) a 0°C y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade hielo picado a la disolución y se reparte entre acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera y se concentra a sequedad dando éster metílico de ácido 3-hidroxi-2-metil-6-nitrobenzoico (8,9 g). RMN ^1H (400 MHz, δ , ppm) CDCl_3 : 0,19 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 2,09 (s, 3H), 25 3,87 (s, 3H), 6,76 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).



- [0146]** A una disolución de éster metílico de ácido 3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-6-nitrobenzoico (8,9 g, 25,1 mmoles) y *N*-bromosuccinimida (5,36 g, 30,1 mmoles) en 50 ml de CCl_4 se añade 2,2'-azobisisobutironitrilo (412 mg, 2,5 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 22 horas y luego se enfría hasta temperatura ambiente y luego se extingue con hielo picado. La mezcla se extrae con diclorometano y se lava con disolución acuosa de NaHCO_3 seguido de salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora a vacío

proporcionando el éster metílico de ácido 2-bromometil-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-6-nitrobenzoico (12,6 g) como un aceite marrón. RMN ¹H (400 MHz, δ, ppm) CDCl₃: 0,37 (s, 6H), 1,07 (s, 9H), 4,0 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 8,09 (d, 1H).



5

[0147] A temperatura ambiente se añade una disolución de éster metílico de ácido 2-bromometil-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-6-nitrobenzoico (12,6 g, 25,1 mmoles) en 60 ml de THF a disolución 2 M de metilamina en THF (37,7 ml, 75,3 mmoles) a 0°C y luego la mezcla de reacción se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añaden metanol y disolución 1 M de ácido clorhídrico. La mezcla se evapora a vacío y el precipitado se recoge dando 4-hidroxi-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (2,1 g) como un sólido amarillo con un rendimiento del 40% para 3 etapas. RMN ¹H (400 MHz, δ, ppm) DMSO: 3,05 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,8 (d, 1H).

15 Ejemplo de referencia I38:

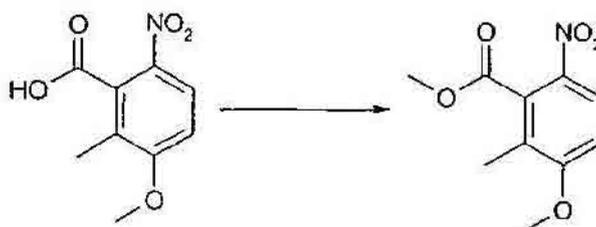
Preparación de 4-metoxi-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

[0148]

20



[0149] A una disolución con agitación de ácido 3-fluoro-2-metil-6-nitrobenzoico (4,2 g, 21 mmoles) en THF (40 ml) y metanol (40 ml) se añade metóxido de potasio en metanol (15 g, 63 mmoles) y la disolución se calienta a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y luego la mezcla se inactiva con una disolución 1 N de HCl y se reparte entre acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera y luego se concentra dando ácido 3-metoxi-2-metil-6-nitrobenzoico (4,3 g) con un rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (400 MHz, δ, ppm) CDCl₃: 2,32 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).



30

[0150] A una disolución de ácido 3-metoxi-2-metil-6-nitrobenzoico en 45 ml de metanol se añade Cs₂CO₃ (7,8 g, 24 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución se concentra a presión reducida, el sólido amarillo resultante se suspende luego en 45 ml de DMF. Se añade yodometano (1,5 ml, 24 moles) a 0°C y se agita a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añade agua a la disolución y los precipitados se recogen y se lavan con agua dando éster metílico de ácido 3-metoxi-2-metil-6-nitrobenzoico (4,0 g) como un sólido naranja con un rendimiento del 81%. RMN ¹H (400 MHz, δ, ppm) CDCl₃: 2,2 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,91 (d, 1H), 8,11 (d, 1H).

35



[0151] A una suspensión de éster metílico de ácido 3-metoxi-2-metil-6-nitrobenzoico (4,1 g, 18,2 mmoles) y N-bromosuccinimida (3,89 g, 21,8 mmoles) en 50 ml de CCl_4 se añade 2,2'-azobisisobutironitrilo (299 mg, 1,82 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 85°C durante 21 horas y luego se enfría hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y luego se extingue con hielo picado. La mezcla se extrae con acetato de etilo y se lava con disolución acuosa de NaHCO_3 seguido de salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora a vacío proporcionando el éster metílico de ácido 2-bromometil-3-metoxi-6-nitrobenzoico (7,1 g) como un aceite naranja. RMN ^1H (400 MHz, δ , ppm) CDCl_3 : 4,0 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 8,2 (d, 1H).

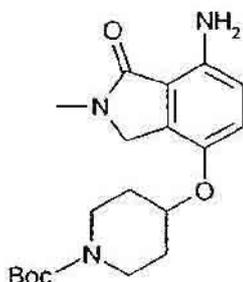


[0152] A temperatura ambiente, una disolución de éster metílico de ácido 2-bromometil-3-metoxi-6-nitrobenzoico (bruto, 7,0 g, 18,2 mmoles) en 46 ml de THF se trata con disolución 2 M de metilamina en THF (27,3 ml, 54,6 mmoles) y la mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactiva con una disolución saturada de cloruro de amonio y se reparte entre acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera y luego se seca sobre Na_2SO_4 , a continuación se concentra dando 4-metoxi-2-metil-7-nitro-2,3-dihidroisoindol-1-ona (3,1 g) como un sólido naranja con un rendimiento del 77% (2 etapas). RMN ^1H (400 MHz, δ , ppm) CDCl_3 : 3,19 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 7,0 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).

Ejemplo de referencia 139:

Preparación de éster *tert*-butílico de ácido 4-(7-amino-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico

[0153]



30

[0154] A una disolución de 4-hidroxi-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (700 mg, 3,36 mmoles), éster *tert*-butílico de ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (811 mg, 4,03 mmoles) y trifetilfosfina (1,06 g, 4,03 mmoles) en THF (10 ml) se añade gota a gota azadicarboxilato de dietilo (0,63 ml, 4,03 mmoles) a 0°C . Después de agitarse la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h la mezcla se vierte en agua con hielo y se extrae dos veces con diclorometano. La fase orgánica combinada se lava con hidróxido sódico 1 N (dos veces), agua y luego salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El residuo se purifica aproximadamente por cromatografía en columna de gel de sílice dando 3,23 g de una mezcla de éster *tert*-butílico de ácido 4-(2-metil-7-nitro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico, que se usa para la siguiente reacción sin más purificación.

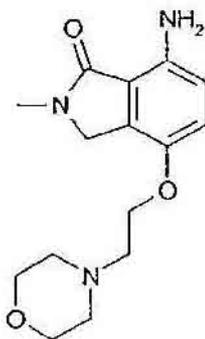
[0155] Una mezcla de éster *tert*-butilico de ácido 4-(2-metil-7-nitro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (654 mg, 1,0 mmoles), polvo de hierro (280 mg, 5,0 mmoles) y cloruro de hidrógeno 1 N (2 ml, 2,0 mmoles) en etanol (5 ml) se agita a 80°C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente se añaden hielo e hidróxido sódico 1 N, la mezcla se filtra. El filtrado se extrae con 5 diclorometano (dos veces). La fase orgánica combinada se lava con agua y luego salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío dando 597 mg de éster *tert*-butilico de ácido 4-(7-amino-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico, que se usa para la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo de referencia 140:

10

Preparación de 7-amino-2-metil-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

[0156]



15

[0157] Una mezcla de 4-hidroxi-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (1,04 g, 5,0 mmoles), clorhidrato de 4-(2-cloro-etil)-morfolina (1,12 g, 6,0 mmoles), carbonato de potasio (830 mg, 6,0 mmoles), yoduro de potasio (249 mg, 1,5 mmoles) en DMF (15 ml) se agita a 70°C durante 16 h. La mezcla se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo (dos veces). La fase orgánica combinada se lava con agua y luego salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío dando 450 mg de un material bruto. La fase acuosa se extrae con diclorometano (tres veces). La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El residuo resultante se purifica dos veces por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/metanol) dando 700 mg del producto. En total se obtienen 1,15 g de 2-metil-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona.

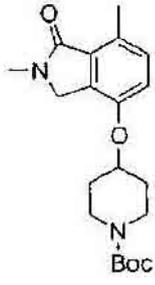
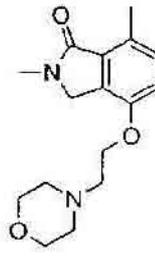
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,55-2,61 (m, 4H), 2,86 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,69-3,79 (m, 4H), 4,28 (t, 2H), 4,32 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,99 (d, 1H).

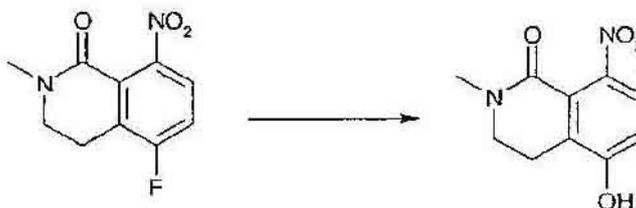
La 7-amino-2-metil-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona se prepara siguiendo la reacción descrita anteriormente. 340 mg de 7-amino-2-metil-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona se obtienen a partir de 380 mg de 2-metil-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,50-2,64 (m, 4H), 2,76 (t, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,69-3,77 (m, 4H), 4,10 (t, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,78-4,96 (s a, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,82 (d, 1H).

[0158] Las siguientes 4-sustituido-7-(2,5-dicloro-pirimidin-4-il-amino)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-onas se preparan a partir de 4-sustituido-7-amino-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-onas y 2,4,5-tricloropirimidina siguiendo el 35 procedimiento del Ejemplo I32.



Ej. n°	Reacción	EM	RMN (400 MHz)
141		508	CDCl ₃ : 1,48 (s, 9H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,91-2,02 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,31-3,4 (m, 2H), 3,66-3,75 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,52-4,6 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 10,8 (s, 1H)
142		438	CDCl ₃ : 3,07 (m, 4H), 3,2 (s, 3H), 3,3 (t, 2H), 3,9-4,0 (m, 4H), 4,32 (s, 2H), 4,4 (t, 2H), 7,02 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,8 (s, 1H)

Ejemplos de referencia 143:5 Preparación de 5-metoxi-2-metil-8-nitro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**[0159]**

10

[0160] A una disolución con agitación de 5-fluoro-2-metil-8-nitro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (2,24 g, 10 mmoles) en DMF (15 ml) se añade 2-(metilsulfonil)etanol (1,86 g, 15 mmoles) y la disolución se enfría a 0°C. Se añade hidruro de sodio (1,2 g, 30 mmoles) y la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y luego se agita durante 1 hora. La mezcla se inactiva con una disolución de HCl 1 N y se reparte entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se concentra a sequedad y los extractos orgánicos brutos se purifican por cromatografía ultrarrápida dando 5-hidroxi-2-metil-8-nitro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona con el rendimiento del 70%. RMN ¹H (400 MHz, δ, ppm) Acetona-d₆: 2,85-3,0 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,6-3,7 (m, 2H), 7,05-7,1 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 9,62 (s a, 1H).

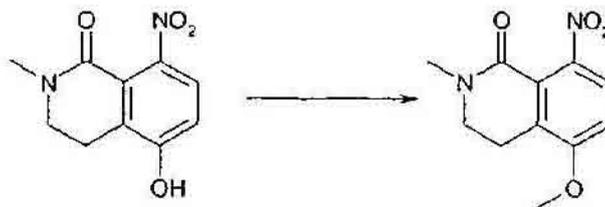
15

Ejemplo de referencia 144:

Preparación de 5-metoxi-2-metil-8-nitro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

[0161]

5

**[0162]** A una disolución con agitación de 5-hidroxi-2-metil-8-nitro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (444 mg,

2,0 mmoles) y en DMF (5 ml) se añade carbonato de potasio (553 mg, 4,0 mmoles) y la disolución se enfría a 0°C.

10 Se añade yodometano (0,25 ml, 4,0 mmoles) y la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y luego se agita durante 1 hora. La mezcla se inactiva con agua fría y luego el precipitado se filtra, se lava con agua y se seca a vacío dando un sólido blanco correspondiente a 5-metoxi-2-metil-8-nitro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (336 mg, 71%). RMN ¹H (400 MHz, δ, ppm) CDCl₃: 2,94 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 6,92 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 9,62 (s a, 1H).

15

[0163] Las siguientes 5-sustituido-8-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-onas se preparan a partir de 5-sustituido-8-amino-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona y 2,4,5-tricloropirimidina siguiendo el procedimiento del Ejemplo I32.

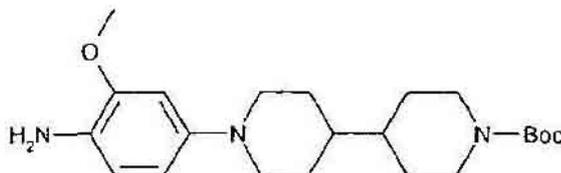


20

Nº	Reacción	EM	RMN (400 MHz)
145		341	CDCl ₃ 3,04 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,6 (t, 2H), 7,26 (dd, 1H), 8,74 (dd, 1H), 12,9 (s, 1H)
146		353	DMSO: 2,92 (t, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 7,32 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 12,9 (s, 1H)

Ejemplo de referencia 147:Preparación de éster *tert*-butílico de ácido 1'-(4-amino-3-metoxi-fenil)-[4,4']bipiperidinil-1-carboxílico**[0164]**

5



[0165] Una mezcla de 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenzono (1,02 g, 5,97 mmoles), [4,4']bipiperidinilo (3,6 g, 14,9 mmoles), hidróxido sódico 2 N (30 ml), tolueno (15 ml) y bromuro de *n*-butilamonio (96 mg, 0,30 mmoles) se agita vigorosamente a 80°C durante 18 horas. Después de añadirse 10 ml de agua, la mezcla se filtra. El residuo se lava con agua y luego se seca dando 1-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-[4,4']bipiperidina (1,79 g, rendimiento del 94%) como sólidos amarillos.

RMN ¹H (400 MHz, δ , ppm) CDCl₃: 1,12-1,44 (m, 6H), 1,65-1,73 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 2H), 2,52-2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 2H), 3,05-3,14 (m, 2H), 3,89-3,98 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,30 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H).

15

[0166] A una suspensión de 1-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-[4,4']bipiperidinilo (1,75 g, 5,48 mmoles), dicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,20 g, 5,48 mmoles) en acetonitrilo (55 ml) se añade tetracloruro de circonio (128 mg, 0,55 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Después de añadir agua e hidrogenocarbonato de sodio acuoso, la mezcla se filtra y se seca dando éster *tert*-butílico de ácido 1'-(3-Metoxi-4-nitro-fenil)-[4,4']bipiperidinil-1 carboxílico (5,11 g, rendimiento del 92%) como sólidos amarillos.

RMN ¹H (400 MHz, δ , ppm) CDCl₃: 1,10-1,43 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,64-1,72 (m, 2H), 1,76-1,89 (m, 2H), 2,58-2,71 (m, 2H), 2,84-2,95 (m, 2H), 3,90-3,99 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,06-4,22 (m, 2H), 6,30 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H).

20

[0167] Una mezcla de éster *tert*-butílico de ácido 1'-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-[4,4']bipiperidinil-1-carboxílico (2,0 g, 4,77 mmoles), polvo de hierro (1,33 g, 23,85 mmoles), cloruro de hidrógeno 1 N (9,54 ml, 9,54 mmoles) en etanol (50 ml) se agita a 80°C durante 3 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente se añaden cloruro de hidrógeno 2 N (5 ml) y acetato de etilo y luego la mezcla se filtra. Después de concentrarse a vacío, la mezcla se extrae con AcOEt, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora dando éster *tert*-butílico de ácido 1'-(4-amino-3-metoxi-fenil)-[4,4']bipiperidinil-1-carboxílico (1,77 g, rendimiento del 95%) como sólidos de color púrpura pálido.

RMN ¹H (400 MHz, δ , ppm) CDCl₃: 1,09-1,33 (m, 4H), 1,37-1,50 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,66-1,74 (m, 2H), 1,75-1,83 (m, 2H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,59-2,73 (m, 2H), 3,42-3,59 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 4,03-4,23 (m, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,63 (d, 1H).

35

Ejemplo A: Ensayo de FAK

[0168] Todas las etapas se realizan en una placa de microtitulación negra de 96 pocillos. El dominio de la cinasa FAK humana marcado con hexahistidina recombinante purificada se diluye con tampón de dilución (HEPES 50 mM, pH 7,5, BSA al 0,01%, Tween-20 al 0,05% en agua) a una concentración de 94 ng/ml (2,5 nM). La mezcla de reacción se prepara mezclando 10 μ l 5x tampón cinasa (HEPES 250 mM, pH 7,5, Na₃VO₄ 50 μ M, DTT 5 mM, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 50 mM, BSA al 0,05%, Tween-20 al 0,25% en agua), 20 μ l de agua, 5 μ l de sustrato de péptido biotinilado 4 μ M (Biot-Y397) en disolución acuosa, 5 μ l del compuesto de prueba en DMSO y 5 μ l de disolución de enzima recombinante y se incuba durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción enzimática se inicia mediante la adición de 5 μ l de ATP 5 μ M en agua y la mezcla se incuba durante 3 horas a 37°C. La reacción se termina mediante la adición de 200 μ l de mezcla de detección (Eu-PT66 1 nM (Perkin Elmer, n° AD0068), 2,5 μ g/ml SA-(SL)APC (Perkin Elmer, n° CR130-100), EDTA 6,25 mM en tampón de dilución), y la señal de FRET de europio con respecto a alofococianina se mide por el lector de múltiples marcas EnVision (Perkin Elmer) después de 30 min de incubación a temperatura ambiente. La relación de intensidad de fluorescencia de 665 nm con respecto a 615 nm se usa como una señal de FRET para el análisis de datos con el fin de cancelar el efecto de extinción del color por un compuesto de prueba. Los resultados se muestran como inhibición en porcentaje de la actividad enzimática. El nivel de la señal de ruido se determina en las condiciones sin ATP, mientras que el DMSO se usa como control del 0% de inhibición. Los valores de Cl₅₀ se determinan por el análisis de ajuste a curvas no lineales usando el programa OriginPro 6.1 (OriginLab).

55

[0169] El péptido Biot-Y397 (sal de amonio de biotina-SETDDYAEIID) se diseña para tener la misma secuencia de aminoácidos que la región de S392 a D402 de FAK humana (número de acceso de GenBank L13616)

y se prepara mediante procedimientos convencionales.

[0170] El dominio de la cinasa FAK humana marcado con hexahistidina recombinante se obtiene del siguiente modo: se aísla ADNc de FAK humana de longitud completa por amplificación por PCR de ADNc de placenta humana Marathon-Ready™ (Clontech, nº 7411-1) con el cebador de PCR en 5' (ATGGCAGCTGCTTACCTTGAC) y el cebador de PCR en 3' (TCAGTGTGGTCTCGTCTGCC) y se subclona en un vector pGEM-T (Promega, nº A3600). Después de la digestión con AccIII, el fragmento de ADN purificado se trata con el fragmento de Klenow. El fragmento de ADNc se digiere con BamHI y se clona en el plásmido pFastBacHTb (Invitrogen, 10584-027) previamente cortado con BamHI y Stu I. El plásmido resultante, hFAK KD (M384-G706)/pFastBacHTb, se secuencía para confirmar su estructura. El ADN resultante codifica una proteína de 364 aminoácidos que contiene una marca de hexahistidina, una región espaciadora y un sitio de escisión de proteasa rTEV en el extremo N y el dominio de la cinasa FAK (Met384-Gly706) de la posición 29 a 351.

[0171] El plásmido donante se transpone en el genoma del baculovirus usando células de *E. coli* DH10Bac MaxEfficacy (Invitrogen, nº 10361-012). El ADN de plásmido se prepara por un simple protocolo de lisis alcalina descrito en el sistema de expresión en baculovirus Bac-to-Bac® (Invitrogen, nº 10359-016). Las células de insecto Sf9 se transfectan basándose en el protocolo proporcionado por el vendedor (CellFECTIN®, Invitrogen). La expresión de FAK en cada lisado se analiza por SDS-PAGE y transferencia Western con anticuerpo monoclonal anti-FAK humana (Transduction Laboratories, nº F15020).

[0172] El clon del virus que muestra la mayor expresión se amplifica adicionalmente por infección a células Sf9. Para la expresión a gran escala, el virus amplificado se infecta para la expresión en células ExpresSF+® con 5 MOI durante 72 h, estas condiciones dan alto nivel de proteína con poca degradación. Los lisados celulares se cargan en una columna de Sepharose HP quelante HiTrap™ (Amersham Biosciences, nº 17-0409-01) cargada con sulfato de níquel y equilibrada con HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 0,5 M e imidazol 10 mM. La proteína capturada se eluye con cantidades crecientes de imidazol en tampón HEPES / NaCl, y el tampón se intercambia por HEPES 50 mM, pH 7,5, glicerina al 10% y DTT 1 mM por diálisis.

Ejemplo B: Niveles de fosforilación de FAK

[0173] Los niveles de fosforilación de FAK en Tyr397 se cuantifican por el ELISA de tipo sándwich. Se siembran células 4T1 de carcinoma mamario de ratón (1×10^5) en pocillos de placas de cultivo de 96 pocillos y se incuban con o sin diversas concentraciones de inhibidores durante 1 h en medio Eagle modificado por Dulbecco que contiene BSA al 0,5%. El medio se elimina y las células se lisan en 200 μ l de Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, que contiene NP-40 al 1%, desoxicolato de sodio al 0,25%, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, PEMF 1 mM, Na_3VO_4 1 mM, NaF 1 mM, 1 μ g/ml de aprotinina, 1 μ g/ml de leupeptina y 1 μ g/ml de pepstatina. Después de la centrifugación, los sobrenadantes se someten a una ELISA de tipo sándwich para cuantificar la FAK fosforilada y la FAK total. Los lisados celulares se aplican a placas de ELISA de fondo plano de 96 pocillos que previamente se han recubierto con 100 μ l/pocillo de 4 μ g/ml de anticuerpo monoclonal de ratón anti-FAK (clon 77, Becton Dickinson Transduction Laboratories) en Tris-HCl 50 mM, pH 9,5, que contiene NaCl 150 mM durante 18 h a 4°C y se bloquean con 300 μ l de BlockAce (Dainippon Pharmaceuticals Co.) diluido a 1:4 con H₂O a temperatura ambiente durante 2 h. Después de lavar con TBSN (Tris-HCl 20 mM, pH 8,3, que contiene NaCl 300 mM, SDS al 0,1% y NP-40 al 0,05%), la FAK total se detecta con 100 μ l de 1 μ g/ml de anticuerpo policlonal anti-FAK (nº 65-6140, Upstate Biology Inc.), y la FAK fosforilada se detecta con 100 μ l de 0,25 μ g/ μ l de anticuerpo anti-FAK fosforilada (Y397) (Affinity BioReagents, nº OPA1-03071) en BlockAce diluido a 1:10 con H₂O. Después de 1 h de incubación a temperatura ambiente, las placas se lavan con TBSN y 100 μ l de anti-IgG de conejo biotinilada (nº 65-6140, Zymed Laboratories Inc.) diluida a 1:2000 con BlockAce diluido a 1:10 con H₂O se incuban a temperatura ambiente durante 1 h. Después de lavar con TBSN, el kit de sustrato de disolución de ABTS (nº 00-2011, Zymed Laboratories Inc.) se usa para el revelado del color. La absorbancia a 405 nm se mide después de 20 min de incubación a temperatura ambiente. Se determina la concentración de compuesto que provoca el 50% de reducción del nivel de fosforilación de FAK.

Ejemplo C: Ensayo de crecimiento de células tumorales independiente del anclaje

[0174] Se siembran células 4T1 de carcinoma mamario de ratón (5×10^3) en placas Ultra low Attachment de 96 pocillos (nº 3474, Corning Inc.) en 100 μ l de medio Eagle modificado por Dulbecco que contiene SBF al 10%. Las células se cultivan durante 2 h y los inhibidores se añaden a diversas concentraciones en una concentración final de DMSO al 0,1%. Después de 48 h, el crecimiento celular se ensaya con el kit de recuento de células 8 (Wako Pure Chemical) que usa la sal de tetrazolio soluble en agua WST8. Veinte μ l del reactivo se añaden a cada pocillo y las células se cultivan adicionalmente durante 2 h. La densidad óptica se mide a 450 nm. Se determina la concentración de compuesto que provoca el 50% de inhibición del crecimiento.

Ejemplo D: Ensayo de migración de linfocitos T *in vitro*:

[0175] Las actividades inhibitorias de inhibidores de FAK en la movilidad de células inmunitarias se asegura por el siguiente estudio *in vitro*. Es decir, la línea de células leucémicas humana Jurkat T se coloca a 1×10^5 células

en la cámara superior de Fluoroblok con poros de 8 µm (Beckton Dickinson, RU), y se deja que migre durante cuatro horas de cultivo a 37°C en 95% de aire-5% de CO₂ dependiendo de un gradiente de concentración de suero bovino fetal (SBF al 10%). La movilidad celular se evalúa mediante el número de células migradas en la cámara inferior marcando con calceína-AM (Molecular Probes, Los Países Bajos) a 8 µg/ml en HBSS durante 1 h. Para la evaluación de inhibidores de FAK, tanto a la cámara superior como a la inferior se añaden diversas concentraciones de inhibidores de FAK (0,03 - 10 µM). Los valores de CI₅₀ se calculan por la disminución de aquella intensidad fluorescente en comparación con la del grupo tratado con vehículo medida con Ascent (Ex: 485 nm, Em: 538 nm).

Ejemplo: E

10

Ensayo de ALK

[0176] La inhibición de la actividad de la tirosina cinasa ALK se mide usando procedimientos conocidos, por ejemplo, usando el dominio de cinasa recombinante de la ALK en analogía al ensayo de la cinasa VEGF-R descrito en J. Wood y col. Cancer Res. 60, 2178-2189 (2000).

[0177] Los compuestos de fórmula I inhiben potencialmente el crecimiento de NPM-ALK humana que expresa en exceso células BaF3 murinas. La expresión de NPM-ALK se logra transfectando la línea celular BaF3 con un vector de expresión pCIneo™ (Promega Corp., Madison WI, EE.UU.) que codifica NPM-ALK y posterior selección de células resistentes a G418. Las células BaF3 no transfectadas dependen de IL-3 para la supervivencia celular. A diferencia, NPM-ALK que expresa células BaF3 (llamadas BaF3-NPM-ALK) puede proliferar en ausencia de IL-3 debido a que obtienen señal proliferativa mediante la cinasa NPM-ALK. Por tanto, los inhibidores putativos de la cinasa NPM-ALK suprimen la señal de crecimiento y producen actividad antiproliferativa. Sin embargo, la actividad antiproliferativa de inhibidores putativos de la cinasa NPM-ALK puede vencerse mediante la adición de IL-3 que proporciona señales de crecimiento mediante un mecanismo independiente de NPM-ALK [para un sistema de células análogas usando la cinasa FLT3 véase E Weisberg y col. Cancer Cell; 1, 433-443 (2002). La actividad inhibitoria de los compuestos de fórmula I se determina, brevemente, del siguiente modo: se transfieren células BaF3-NPM-ALK (15.000/pocillo de placa de microtitulación) a placas de microtitulación de 96 pocillos. Los compuestos de prueba [disueltos en dimetilsulfóxido (DMSO)] se añaden en una serie de concentraciones (series de dilución) de tal forma que la concentración final de DMSO no sea superior al 1 % (v/v). Después de la adición, las placas se incuban durante dos días durante los cuales los cultivos de control sin compuesto de prueba pueden someterse a dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK se mide por medio de la tinción Yopro™ [T Idziorek y col. J. Immunol. Methods; 185: 249-258 (1995)]: a cada pocillo se añaden 25 µl de tampón de lisis que está constituido por citrato de sodio 20 mM, pH 4,0, cloruro sódico 26,8 mM, NP40 al 0,4%, EDTA 20 mM y 20 mM. La lisis celular se completó en el transcurso de 60 min a temperatura ambiente y la cantidad total de Yopro unida a ADN se determinó por medición usando el lector de 96 pocillos Cytofluor II (PerSeptive Biosystems) con los siguientes parámetros: excitación (nm) 485/20 y emisión (nm) 530/25.

Los valores de CI₅₀ se determinan por un sistema asistido por ordenador usando la fórmula:

40

$$CI_{50} = [(ABS_{prueba} - ABS_{inicial}) / (ABS_{control} - ABS_{inicial})] \times 100.$$

[0178] El valor de CI₅₀ en aquellos experimentos se facilita como la concentración del compuesto de prueba en cuestión que produce una cifra de células que es el 50% inferior a la obtenida usando el control sin inhibidor. Los compuestos de fórmula I presentan una actividad inhibitoria con una CI₅₀ en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 1 µM.

[0179] La acción antiproliferativa de los compuestos de fórmula I también puede determinarse en la línea de células de linfoma KARPAS-299 humanas (descrita en WG Dirks y col. Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002) usando la misma metodología descrita anteriormente para la línea celular BaF3-NPM-ALK. Los compuestos de fórmula I presentan actividad inhibitoria con una CI₅₀ en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 1 µM.

Ejemplo F: Actividad *in vivo* en el modelo de xenoinjerto de ratón sin pelo:

[0180] Ratones sin pelo BALB/c hembra o macho (5-8 semanas de edad, Charles River Japan, Inc., Yokohama, Japón) se mantienen bajo condiciones estériles con agua y pienso a voluntad. Los tumores se inducen por inyección subcutánea de células tumorales (línea celular epitelial humana MIA PaCa-2; Colección europea de cultivos celulares (ECACC), Salisbury, Wiltshire, RU, número de catálogo 85062806; línea celular de un varón caucásico de 65 años de edad; línea de células de carcinoma pancreático humano sin diferenciar) en la ijada izquierda o derecha de ratones bajo la anestesia Forene® (Abbott Japan Co., Ltd., Tokio, Japón). El tratamiento con el compuesto de prueba se inicia cuando los volúmenes tumorales medios alcanzaron aproximadamente 100 mm³. El crecimiento tumoral se mide dos veces por semana y 1 día después del último tratamiento determinando la longitud de dos ejes perpendiculares. Los volúmenes tumorales se calculan según procedimientos publicados (véase Evans y col., Brit. J. Cancer 45, 466-8, 1982). La eficacia antitumoral se determina como el aumento medio en el volumen tumoral de los animales tratados dividido entre el aumento medio en el volumen tumoral de los animales sin

tratar (controles) y, después de multiplicar por 100, se expresa como delta T/C [%]. La regresión tumoral se informa como los cambios medios del volumen tumoral de los animales tratados dividido entre el volumen tumoral medio al inicio del tratamiento y, después de multiplicar por 100, se expresa como la regresión [%]. El compuesto de prueba se administra diariamente por vía oral con o sin descanso de fármacos.

5

[0181] Como alternativa a la línea celular MIA PaCa-2 también puede usarse otra línea celular del mismo modo, por ejemplo:

10 - la línea celular de carcinoma de mama 4T1 (n° ATCC CRL-2539; véase también Cancer. 88(12 Supple), 2979-2988, 2000) con ratones BALB/c hembra (inyección en el pániculo adiposo mamario).

Ejemplo G: Comprimidos

15 **[0182]** Se preparan de manera habitual comprimidos que comprenden 50 mg de principio activo, por ejemplo, uno de los compuestos de fórmula I descrito en los Ejemplos 1 a 131, y que tienen la siguiente composición:

<u>Composición:</u>	
Principio activo	50 mg
Almidón de trigo	150 mg
Lactosa	125 mg
Ácido silícico coloidal	12,5 mg
Talco	22,5 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg
Total:	362,5 mg

20 **[0183]** Preparación: El principio activo se mezcla con una parte del almidón de trigo, con la lactosa y el ácido silícico coloidal y la mezcla se obliga a pasar por un tamiz. Otra porción del almidón de trigo se prepara en una pasta, en un baño de agua, con cinco veces la cantidad de agua y la mezcla en polvo se amasa con la pasta hasta que se obtiene una masa ligeramente plástica.

25 **[0184]** La masa plástica se presiona a través de un tamiz de aproximadamente 3 mm de tamaño de malla y se seca, y los gránulos secos resultantes se obligan de nuevo a pasar por un tamiz. Entonces, el resto del almidón de trigo, el talco y el estearato de magnesio se mezclan y la mezcla se comprime para formar comprimidos que pesan 145 mg y que tiene una muesca de rotura.

Ejemplo H: Cápsulas blandas

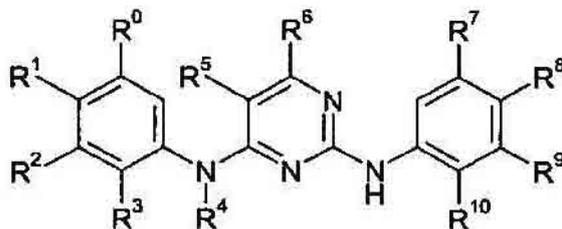
30 **[0185]** Se preparan de manera habitual 5000 cápsulas de gelatina blanda que comprenden cada una 50 mg de principio activo, por ejemplo, uno de los compuestos de fórmula I descrito en los Ejemplos 1 a 33:

<u>Composición:</u>	
Principio activo	250 g
Lauroglykol	2 litros

35 **[0186]** Preparación: El principio activo pulverizado se suspende en Lauroglykol® (laurato de propilenglicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, Francia) y se muele en un pulverizador húmedo a un tamaño de partícula de aprox. 1 a 3 µm. Entonces, las porciones de 0,419 g de la mezcla se dispensan a cápsulas de gelatina blanda usando una máquina de llenado de cápsulas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



(I)

5

en la que

R₀ es hidrógenoR₁ es un heterociclo monocíclico de 6 miembros o bicíclico de 10 miembros sin sustituir o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N y O;

10 R₂ y R₃ junto con el C al que están unidos forman un heterociclo que comprende al menos 1 heteroátomo independientemente seleccionado de N que está sin sustituir o sustituido una o más veces con un sustituyente independientemente seleccionado de alquilo inferior y oxo;

R₄ es hidrógenoR₅ es halógeno

15

R₆ es hidrógenoR₇ es hidrógeno;

R₈ es hidrógeno; halógeno, alcoxi C₁-C₇; carbonilo sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₇; alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇; un heterociclo de 5 ó 6 miembros que comprende 1, 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N u O y está sin sustituir o sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C₁-C₇, mono o di-alquil C₁-C₇-amino, un heterociclo de 6 miembros que comprende 1 ó 2 átomos de anillo de N sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₇; heterociclo de 5 ó 6 miembros-alcoxi C₁-C₇ que comprende 1 átomo de anillo de N sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₇;

20

R₉ es hidrógeno;R₁₀ es hidrógeno, halógeno o alcoxi C₁-C₇;

25

o una sal del mismo.

2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 en la que

R₀ es hidrógeno

30 R₁ es piperidinilo, piperazinilo o pirazino-oxazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con piperidinilo, hidroxilo, alquilo C₁-C₇, piperazinilo, alquil C₁-C₇-piperazinilo;

R₂ y R₃ junto con el C al que están unidos forman indolilo o isoquinolinilo, ambos de los cuales están sin sustituir o sustituidos con alquilo C₁-C₇ y/u oxo;

R₄ es hidrógenoR₅ es halógeno

35

R₆ es hidrógenoR₇ es hidrógeno;

R₈ es hidrógeno; halógeno, alcoxi C₁-C₇; carbonilo sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₇; alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇; piperazinil-alcoxi C₁-C₇; morfolino; piperindinilo; bipiperindinilo; pirrolidinilo; piperazinil-piperidinilo; en el que piperazinil-alcoxi C₁-C₇, morfolino; piperindinilo, bipiperindinilo, pirrolidinilo, piperazinil-piperidinilo están sin sustituir o sustituidos con un sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C₁-C₇, mono o di-alquil C₁-C₇-amino;

40

R₉ es hidrógeno;R₁₀ es hidrógeno, halógeno o alcoxi C₁-C₇;

o una sal del mismo.

45

3. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 en la que

R₀ es hidrógeno

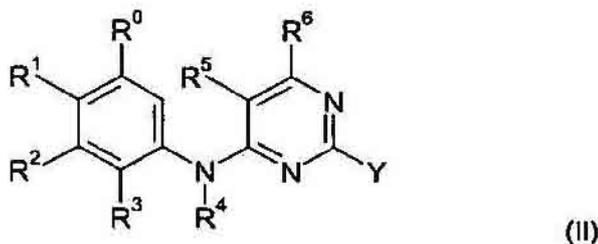
50 R₁ es hidroxil-piperidinilo, piperidinil-piperidinilo, piperazinilo, alquil C₁-C₇-piperazinilo, piperazinil-piperidinilo, alquil C₁-C₇-piperazinil-piperidinilo o pirazino-oxazinilo;

R₂ y R₃ junto con el C al que están unidos forman indolilo o isoquinolinilo, ambos de los cuales están sustituidos con alquilo C₁-C₇ y oxo;

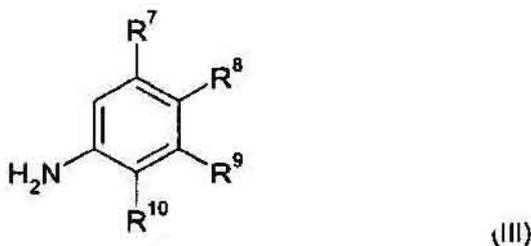
50

R₄ es hidrógenoR₅ es halógenoR₆ es hidrógeno

- R_7 es hidrógeno;
 R_8 es hidrógeno; halógeno alcoxi C₁-C₇; alquil C₁-C₇-carbonilo sin sustituir; alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇; alquil C₁-C₇-piperazinil-alcoxi C₁-C₇; morfolino; hidroxipiperidinilo; alquil C₁-C₇-piperazinil-piperidinilo; bipiperidinilo; di-alquil C₁-C₇-amino-pirrolidinilo;
 5 R_9 es hidrógeno;
 R_{10} es hidrógeno, halógeno o alcoxi C₁-C₇;
 o una sal del mismo.
4. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 en la que
 10 R_0 es hidrógeno
 R_1 es hidroxipiperidinilo, piperidinil-piperidinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, isopropilpiperazinilo, piperazinil-piperidinilo, metilpiperazinil-piperidinilo o pirazino-oxazinilo;
 R_2 y R_3 junto con el C al que están unidos forman metilisoindolona o metilisoquinolinona;
 R_4 es hidrógeno
 15 R_5 es cloro
 R_6 es hidrógeno
 R_7 es hidrógeno;
 R_8 es hidrógeno; flúor, metoxi; metilcarbonilo sin sustituir; metoxi-etoxi; metilpiperazinil-etoxi; morfolino; hidroxipiperidinilo; metilpiperazinil-piperidinilo; bipiperidinilo; dimetilamino-pirrolidinilo;
 20 R_9 es hidrógeno;
 R_{10} es hidrógeno, flúor o metoxi;
 o una sal del mismo.
5. Un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las
 25 reivindicaciones 1 a 4 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la reivindicación 1 e Y es un grupo saliente con un
 30 compuesto de fórmula III



- en la que R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son como se definen en la reivindicación 1;
 35 y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en la que los sustituyentes tienen el significado que se define en la reivindicación 1 en otro compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1;
 y recuperar el compuesto resultante de fórmula I en forma libre o como una sal y, si se requiere, convertir el compuesto de fórmula I obtenido en forma libre en la sal deseada, o una sal obtenida en la forma libre.
- 40 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como principio activo junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.
7. El uso de un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la
 45 preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades neoplásicas y trastornos del

sistema inmunitario.

8. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y uno o más principios activos adicionales, siendo dicho principio 5 activo adicional útil en el tratamiento de enfermedades neoplásicas o trastornos del sistema inmunitario.

9. Un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición farmacéutica que comprende el mismo para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y trastornos del sistema inmunitario en un sujeto en necesidad del mismo.

10

10. Uso de un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad que responde a inhibición de FAK y/o ALK .

15 11. El uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad que va a tratarse se selecciona de enfermedad proliferativa.

12. El uso según la reivindicación 11, en el que la enfermedad proliferativa que va a tratarse se selecciona de un tumor de mama, renal, de próstata, colorrectal, de tiroides, de ovario, de páncreas, neuronal, de pulmón, de 20 útero y gastrointestinal, además de osteosarcomas y melanomas.