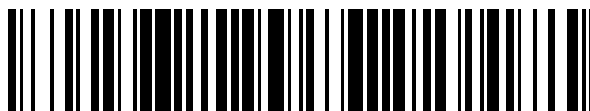


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 365**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 491/10 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09737818 .6**

96 Fecha de presentación: **16.04.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2280953**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.02.2011**

54 Título: **Nuevos derivados de indolin-2-ona sustituidos y su uso como inhibidores de la quinasa activada por mitógenos P38**

30 Prioridad:
28.04.2008 EP 08382017

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.07.2012

73 Titular/es:
Almirall, S.A.
Ronda General Mitre 151
08022 Barcelona, ES

72 Inventor/es:
EASTWOOD, Paul Robert;
GONZÁLEZ RODRÍGUEZ, Jacob y
GIULIO MATASSA, Víctor

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 384 365 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

Nuevos derivados de indolin-2-ona sustituidos y su uso como inhibidores de la quinasa activada por mitógenos P38.

5 La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos p38.

10 Las MAP quinastas son enzimas conservadas evolutivamente que traducen las señales de la membrana a respuestas de expresión génica. En mamíferos, se pueden distinguir cuatro familias MAPK: las quinastas relacionadas con señales extracelulares (ERK1/2), quinastas de extremo amino terminal Jun (JNK1/2/3), proteínas p38 (alfa, beta, gamma y delta) y ERK5. La regulación de estas proteínas es ejercida por una cascada de tres niveles compuesta por MAPK, MAPK quinasa y MAPK quinasa quinasa.

15 MAPK p38 se identificó originalmente como la diana de CSAID (fármacos antiinflamatorios supresores de citoquinas), que tienen una función central en la vía de transducción de señales que conduce a la producción de TNF-alfa y otras citoquinas (Lee et al, 1984). p38 se activa por fosforilación de Thr y Tyr por cualquiera de MKK3, MKK4 o MKK6 (Kyriakis y Avruch, 2001) en respuesta a estímulos estresores y proinflamatorios. A su vez, p38 fosforila sus efectores en residuos Ser y Thr, a saber proteína quinastas fosfatasa y factores de transcripción, tales como ATF-2, MEF2, MAPKAPK2, MSK1/2 o MNK1/2. En su conjunto, esta cascada de activación da como resultado el control de la expresión génica a través de cuatro mecanismos diferentes: activación del factor de transcripción; 20 estabilización de ARNm; traducción del ARNm; y fosforilación de histona en los sitios de unión a NK-kb en cromatina (Shi y Gaestel, 2002; Sacanni et al, 2001).

25 Existen cuatro isoformas diferentes de p38 codificadas por genes distintos: p38 alfa, beta, gamma y delta, cada una de las cuales muestra un modelo de expresión en tejidos característico. Como se valora por los niveles de ARNm y proteínas (Beardmore et al, 2005; Wang et al, 1997), p38 alfa y beta se expresan de forma ubicua, siendo la expresión de p38 beta más relevante en tejidos del SNC (cerebro, corteza, cerebelo, hipocampo y similares). La expresión de p38 gamma se da de forma más notable en el músculo esquelético mientras que p38 delta está localizada fundamentalmente en el corazón, riñón, pulmón y glándulas suprarrenales. A nivel celular, p38 alfa y delta parecen ser las isoformas más relevantes en células inmunes (monocitos, macrófagos, neutrófilos y linfocitos T) 30 (Hale et al, 1999). La inhibición farmacológica con inhibidores específicos de p38 alfa/delta así como los estudios de rastreo génico han indicado que p38 alfa es, de forma más probable, la isoforma que regula las respuestas inflamatorias a través de su substrato cadena abajo MAPKAP-K2 (Kotlyarov et al, 1999). De igual modo, esta isoforma es necesaria en el desarrollo embrionario temprano puesto que ratones con eliminación génica de p38 alfa (p38 alfa EG) murieron en el día 12,5 del desarrollo embrionario debido a insuficiencia placentaria y defectos vasculares (Allen et al, 2000; Tamura et al, 2000; Adams et al, 2000), un fenotipo que también se reproduce en el 35 ratón con EG doble de MKK3/MKK6 (Brancho et al, 2003). Por el contrario, el ratón con eliminación génica de p38 beta, gamma y delta no mostró ninguna deficiencia en el desarrollo (Beardmore et al, 2005; Sabio et al, 2005). El ratón con eliminación génica de p38 beta parece responder de igual modo a estímulos proinflamatorios (LPS) que los controles de tipo salvaje, indicando que esta isoforma no tiene una función en la inflamación (Beardmore et al 40 2005).

45 La contribución de la vía MAPK p38 a la inflamación se ha estudiado tanto in vivo como in vitro empleando diferentes series químicas de inhibidores de p38 (Pargellis y Regan, 2003; Kumar et al, 2003). La molécula inhibidora usada de forma más extendida, SB203580, es, de hecho, un inhibidor doble p38alfa/beta. La inhibición de p38 abroga la liberación de TNF-alfa así como de otras citoquinas proinflamatorias, tales como IL-1, IL-6 e IL-8, en PBMC, sangre entera o la línea de células de monocitos humanos THP-1.

50 En virtud de la implicación de p38 en la producción de TNF-alfa, se han ensayado inhibidores de p38 en modelos animales de enfermedades en las que TNF-alfa tiene una función patofisiológica. La inhibición de p38 reduce la artritis murina inducida por colágeno y la gravedad de la artritis inducida por adyuvantes en la rata (Pargellis y Regan, 2003). Por otro lado, los inhibidores de p38 también mejoran la resorción ósea en modelos animales de artritis, probablemente debido a la implicación de MAPK p38 en la diferenciación de osteoclastos. La inhibición de p38 atenúa la respuesta inflamatoria en un modelo murino de enfermedad de Crohn y disminuye la producción de TNF alfa en biopsias de pacientes humanos con enfermedad de Crohn (Hollenbach et al 2005; Waetzig et al, 2002). 55 Debido al uso exclusivo de la vía p38 por los neutrófilos, también se ha considerado que p38 es una diana para enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Nick et al, 2002). La inhibición de p38 reduce neutrofilia, citoquinas inflamatorias, MMP-9 y fibrosis en el pulmón (Underwood et al, 2000). En modelos de piel de irradiación, la inhibición de p38 protege la epidermis contra la exposición aguda a radiación ultravioleta bloqueando la apoptosis y las respuestas inflamatorias (Hildesheim et al, 2004). La inhibición de p38 también revierte los efectos hematopoyéticos en la médula ósea de pacientes con síndrome mielodisplásico en los que la sobreproducción de 60 TNF alfa tiene una función patofisiológica (Katsoulidis et al, 2005).

65 En neoplasias hematopoyéticas, un estudio ha demostrado que los inhibidores de p38 pueden bloquear la proliferación de células de mieloma múltiple inhibiendo la producción de IL-6 y VEGF en células estromales de la médula ósea (Hideshima et al, 2002).

p38 está implicada en mecanismos celulares clave tales como apoptosis, fibrosis e hipertrofia celular que son comunes a patologías cardíacas y vasculares. La inhibición farmacológica de p38 ha demostrado ser útil en la mejoría de lesión por reperfusión isquémica, isquemia cerebral focal, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca crónica y remodelado después de infarto de miocardio (See et al, 2004).

5 Se ha descrito que la inhibición experimental de p38 es eficaz en reducir el dolor en modelos animales de neuropatía que se basan en la expresión de COX-2 y la producción de TNF alfa por células de la glia (Schafers et al, 2003; Jin et al, 2003; Tsuda et al, 2004).

10 Por tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en la profilaxis o tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno en el que la quinasa p38 desempeñe una función, incluyendo estados patológicos causados por una producción excesiva o no regulada de citoquinas proinflamatorias, incluyendo, por ejemplo, producción excesiva o no regulada de TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 en un ser humano o en otro animal. La invención se extiende a dicho uso y al uso de los compuestos para la fabricación de un medicamento para tratar dichas enfermedades o trastornos mediados por citoquinas. Además, la invención se extiende a la administración a un ser humano de una cantidad eficaz de un inhibidor de p38 para tratar cualquiera de tales enfermedades o trastornos.

20 Enfermedades o trastornos en los que la quinasa p38 desempeña una función bien directamente o través de citoquinas proinflamatorias incluyendo las citoquinas TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 incluyen, sin limitación, enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias, trastornos óseos destructivos, trastornos neoplásicos, trastornos neurodegenerativos, enfermedades virales, enfermedades infecciosas, enfermedades cardiovasculares, trastornos relacionados con la angiogénesis y trastornos relacionados con el dolor.

25 Enfermedades autoinmunes que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, fibromialgia, enfermedad inflamatoria del intestino tal como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, diabetes, glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, anemia hemolítica, gastritis autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, hepatitis activa crónica autoinmune, miastenia grave o enfermedad de Addison.

30 Enfermedades inmunes e inflamatorias que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, asma, EPOC, síndrome de dificultad respiratoria, pancreatitis aguda o crónica, enfermedad de injerto frente a huésped, síndrome de Behcet, estados inflamatorios del ojo tales como conjuntivitis y uveitis, psoriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, sarcoidosis, gota, fiebre, rechazo de trasplantes, rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica.

40 Enfermedades cardiovasculares que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, lesión por reperfusión isquémica, isquemia cerebral focal, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, miocarditis, aterosclerosis, vasculitis y reestenosis.

Trastornos destructivos óseos que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, osteoporosis, osteoartritis, y trastornos óseos relacionados con mieloma múltiple.

45 Trastornos neoplásicos que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, tumores sólidos tales como sarcoma de Kaposi, melanoma metastásico y cáncer hematopoyético tal como leucemia mielógena crónica y mieloma múltiple.

50 Enfermedades neurodegenerativas que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática o enfermedad de Huntington.

55 Enfermedades virales que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH, infección por virus de Epstein-Barr, retinitis por CMV, Síndrome Respiratorio Agudo Grave, SRAS o infección por gripe aviar A.

Enfermedades infecciosas que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas septicemia, choque séptico, choque endotóxico, septicemia por gram-negativos, síndrome de choque tóxico, Shigellosis y malaria cerebral.

60 Trastornos relacionados con la angiogénesis que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos hemangiomas, neovascularización ocular, degeneración macular y retinopatía diabética.

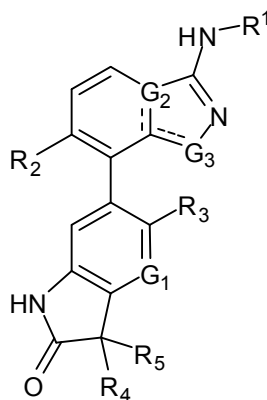
65 Trastornos relacionados con el dolor que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos dolor neuropático (tal como neuropatía diabética, neuralgia postherpética o del trigémino), dolor relacionado con el cáncer, dolor crónico (tal como síndrome de dolor lumbar) y dolor inflamatorio.

Otras enfermedades o trastornos que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos síndrome mielodisplásico, caquexia, endometriosis, lesiones cutáneas agudas tales como quemaduras solares y cicatrización de heridas.

- 5 A la vista de los efectos fisiológicos mediados por la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógenos p38, se han descrito varios compuestos recientemente para el tratamiento o prevención de artritis reumatoide, lesión por
 10 reperusión isquémica, isquemia cerebral focal, síndrome coronario agudo, EPOC, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis,
 15 osteoartritis y mieloma múltiple. Véanse, por ejemplo, WO 99/01449, WO 00/63204, WO 01/01986, WO 01/29042, WO 02/046184, WO 02/058695, WO 02/072576, WO 02/072579, WO 03/008413, WO 03/033502, WO 03/087087, WO 03/097062, WO 03/103590, WO 2004/010995, WO 2004/014900, WO 2004/020438, WO 2004/020440, WO 2005/018624, WO 2005/032551, WO 2005/073219.
- 15 Ahora se ha encontrado que ciertos derivados de indolin-2-ona sustituidos son nuevos inhibidores potentes de la proteína quinasa activada por mitógenos p38 y por tanto, se pueden usar en el tratamiento o prevención de estas enfermedades.

20 Otros objetos de la presente invención son proporcionar un procedimiento para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados patológicos o enfermedades susceptibles de
 25 mejoría mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógenos p38; y se refiere a procedimientos de tratamiento de estados patológicos o enfermedades susceptibles de mejoría mediante la inhibición de proteína quinasa activada por mitógenos p38 que comprenden la administración de los compuestos de la invención a un sujeto que necesita dicho tratamiento.

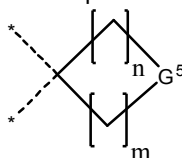
Así, la presente invención se refiere a nuevos derivados sustituidos representados por la fórmula (I):



(I)

30 en la que

- R¹ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalquilo C₃₋₆, un grupo cicloalquil C₃₋₆-alquileo C₁₋₂ y un grupo arilo C₅₋₁₀-alquileo C₁₋₂, en donde el grupo cicloalquilo y el grupo arilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de grupos alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄ lineales o ramificados.
- R² se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos metilo.
- R³ se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y átomos de halógeno.
- cada uno de R⁴ y R⁵, independientemente, representa un grupo alquilo C₁₋₃, o R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cíclico de fórmula



40 en donde cada uno de n y m independientemente representan un número entero de 1 a 2 y G⁵ se selecciona de -O- y -C(R⁷R⁸)- en donde

- R⁷ se selecciona del grupo que consiste en átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, morfolina y grupo morfolino-etoxi,
- R⁸ se selecciona del grupo que consiste en átomo de hidrógeno, átomo de halógeno y grupo alquilo C₁₋₄,

ES 2 384 365 T3

- G^1 se selecciona de un átomo de nitrógeno o un grupo $-CH=$
- G^2 se selecciona de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono aromático, y
- G^3 se selecciona de un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno

5 y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

Tal como se usa en esta memoria el término alquilo C_{1-4} abarca radicales hidrocarbonados de 1 a 4 átomos de carbono, lineales o ramificados, por ejemplo de 1 a 3 átomos de carbono.

10 Ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo.

Tal como se usa en esta memoria el término alcoxi C_{1-4} abarca radicales que contienen oxígeno, de 1 a 4 átomos de carbono, lineales o ramificados.

15 Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

Tal como se usa en la presente memoria, el término cicloalquilo incluye radicales carbocíclicos saturados y, a no ser que se indique de otro modo, un radical cicloalquilo tiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 5 átomos de carbono y, más preferiblemente de 3 a 4 átomos de carbono.

20 Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término radical arilo C_5-C_{14} incluye típicamente un radical arilo monocíclico o policíclico tal como fenilo o naftilo, antranilo o fenantrilo. Se prefiere fenilo. Cuando un radical arilo soporta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos.

Tal como se usa en la presente memoria, el término átomo de halógeno incluye átomos de cloro, flúor, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, lo más preferible cloro o flúor. El término halo cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.

30 Tal como se usa en la presente memoria, el término sal farmacéuticamente aceptable incluye sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo sodio o potasio) y de metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

40 Otras sales preferidas de acuerdo con la invención son compuestos de amonio cuaternario en los que un equivalente de un anión (X^-) se asocia con la carga positiva del átomo de N. X^- puede ser un anión de diversos ácidos minerales tal como por ejemplo cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, o un anión de un ácido orgánico tal como por ejemplo acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, maleato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Preferiblemente, X^- es un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente, X^- es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

Tal como se usa en la presente memoria, se forma un N-óxido a partir de las aminas o iminas básicas terciarias presentes en la molécula, usando un agente oxidante adecuado.

50 Cuando G^2 representa un átomo de carbono aromático y G^3 representa un átomo de nitrógeno, uno de los átomos de nitrógeno en el sistema de anillos que incluye a G^2 y G^3 está protonado.

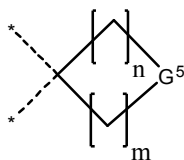
Típicamente, R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopropilmetilo, o un grupo bencilo en donde el grupo bencilo está opcionalmente sustituido con un grupo metoxi.

55 Preferiblemente, R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo ciclopropilo.

Típicamente, R^2 representa un grupo metilo.

Típicamente, R^3 representa un átomo de hidrógeno.

60 Típicamente, cada uno de R^4 y R^5 independientemente representa un grupo metilo, o R^4 y R^5 forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cíclico de fórmula



en donde cada uno de n y m independientemente representa un número entero de 1 a 2 y G⁵ se selecciona de -O- y -C(R⁷R⁸)-, en donde R⁷ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo y un grupo morfolino-etoxi, R⁸ se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo,

5

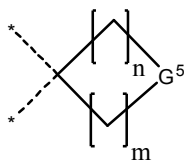
Típicamente, G² representa un átomo de carbono aromático.

Típicamente, G³ representa un átomo de oxígeno.

10

En una realización preferida de la invención, R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo ciclopropilo, R² representa un grupo metilo, R³ representa un átomo de hidrógeno, cada uno de R⁴ y R⁵ independientemente representa un grupo metilo, o R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cíclico de fórmula

15



en donde cada uno de n y m independientemente representa un número entero de 1 a 2 y G⁵ se selecciona de -O- y -C(R⁷R⁸)-, en donde R⁷ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo y un grupo morfolino-etoxi, R⁸ se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo, G² representa un átomo de carbono aromático y G³ representa un átomo de oxígeno.

20

Compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

- 25 6'-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona
- 6'-(3-(Ciclopropilamino)-benzo[d]isoxazol-7-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona
- 5'-Cloro-6'-(3-(ciclopropilamino)benzo[d]isoxazol-7-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona
- 6-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona
- 6'-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-4,4-difluoroespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona
- 30 6-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona
- 6'-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona
- 6'-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-4-hidroxi-4-metilespiro ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona
- 35 6'-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona
- 6-(3-(4-Metoxibencilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona
- 6-(3-Amino-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona
- 6'-(3-Amino-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona
- 40 6'-(3-Amino-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-4-(2-morfolinoetoxi)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona
- 6'-(3-Amino-6-metil-1,2-bencisoxazol-7-il)-4,4-difluoroespiro[ciclohexano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona
- 6-(3-Amino-6-metil-1,2-bencisoxazol-7-il)-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
- 6-(3-Amino-6-metil-1H-indazol-7-il)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona
- 6'-(3-(Ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona
- 6'-(3-Amino[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona
- 45 6'-3-(Ciclopropilmetil)amino[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona
- 6'-(3-(Ciclopropilmetilamino)-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona

y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

50 Son de excepcional interés:

- 6'-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona
- 6-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro-[indolina-3,4'-piran]-2-ona
- 6'-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-4,4-difluoroespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona
- 6-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona
- 55 6'-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona

6'-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona

6'-(3-Amino-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

6'-(3-Amino-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-4-(2-morfolinoetoxi)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

5 6'-(3-Amino-6-metil-1,2-bencisoxazol-7-il)-4,4-difluoro-espiro[ciclohexano-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) también se pueden preparar por rutas sintéticas como se ilustra en la Figura 1.

10 Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener acoplado un derivado halogenado adecuado (IIA) en donde R¹, R², G² y G³ son como se definió anteriormente, y Y¹ es un átomo de halógeno tal como un átomo de yodo, con el correspondiente boronato de fórmula (IIIA), R³, R⁴, R⁵ y G¹ son como se definió anteriormente, o ácido borónico de fórmula (IIIB), usando una reacción de tipo Suzuki (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457). Tales reacciones pueden estar catalizadas por un catalizador de paladio adecuado tal como complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno] dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1), en un disolvente como 1,4-dioxano, en presencia de una base como carbonato de cesio acuoso, a una temperatura que varía de 80-120 °C.

15 Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar siguiendo el esquema representado en la Figura 2, haciendo reaccionar ácidos borónicos de fórmula (IIB), en donde R¹, R², G² y G³ son como se definió anteriormente, con derivados halogenados de fórmula (IIIC), en donde R³, R⁴, R⁵ y G¹ son como se definió anteriormente e Y² es átomo de halógeno tal como un átomo de bromo, en condiciones de acoplamiento de Suzuki, siguiendo el mismo procedimiento de síntesis que se ha descrito antes.

20 Los compuestos de fórmula general (IIB) se pueden obtener a través de la ruta sintética que se representa en la Figura 3.

25 La adición de un reactivo organometálico adecuado tal como cloruro o bromuro de isopropilmagnesio a una solución de (IIA), en donde R¹, R², G², G³ e Y¹ son como se definió anteriormente, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano a temperaturas dentro del intervalo de -78 °C a la temperatura ambiente seguida de la adición de un borato de alquilo adecuado tal como borato de isopropilo y dejar que la reacción avance a temperaturas dentro del intervalo de -78 °C a la temperatura ambiente, da, después del aislamiento del producto, ácidos borónicos de fórmula general (IIB).

30 En el caso particular en que G₂ representa un átomo de carbono aromático, los compuestos de fórmula (IIA¹) y (IIB¹), se sintetizan siguiendo las rutas sintéticas que se representan en la Figura 4.

35 Los compuestos de fórmula (V), en donde R² e Y¹ son como se definió anteriormente, se pueden preparar por adición de una base fuerte tal como sal de litio de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina a compuestos de fórmula (IV) en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura en el intervalo de -78 a -50°C seguida de la adición de un reactivo halogenante electrófilo tal como yodo molecular y subsiguientemente dejando que la reacción avance a temperaturas en el intervalo de -78 °C a la temperatura ambiente. El tratamiento de intermedios de tipo (V) con un medio ácido tal como ácido sulfúrico en 1,4-dioxano a temperaturas dentro del intervalo de 50 °C a la temperatura de reflujo da lugar a intermedios de fórmula (VI) que se pueden transformar en compuestos de fórmula (VII) por reacción con un agente reductor adecuado tal como complejo de borano-sulfuro de metilo en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano a temperaturas dentro del intervalo de 0 °C a la temperatura ambiente.

40 Los aldehídos de fórmula (VIII) se pueden preparar por adición de un agente oxidante adecuado tal como óxido de manganeso (IV) a compuestos de fórmula (VI) en un disolvente adecuado tal como diclorometano o cloroformo a temperaturas dentro del intervalo de temperatura ambiente a 50 °C. Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden transformar en compuestos de fórmula (IX) por tratamiento con hidrócloruro de hidroxilamina en un disolvente adecuado tal como etanol a temperatura ambiente. La reacción de compuestos de tipo (IX) con un reactivo clorante electrófilo adecuado tal como *N*-clorosuccinimida en un disolvente tal como *N,N'*-dimetilformamida a temperaturas dentro del intervalo de temperatura ambiente a 55 °C da lugar a compuestos de fórmula (X) que se pueden hacer reaccionar subsiguientemente con aminas de fórmula R¹-NH₂, en donde R¹ es como se definió anteriormente, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o *N,N'*-dimetilformamida a temperatura ambiente para dar intermedios de tipo (XI).

45 Los derivados de fórmula (IIA¹), en donde G₃ representa un átomo de oxígeno, se pueden obtener calentando compuestos de fórmula (XI) en un disolvente tal como tetrahidrofurano usando una base adecuada tal como 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-*a*]azepina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno a temperaturas dentro del intervalo de 130 - 180 °C en condiciones de microondas.

50 En el caso particular en que G₃ representa un átomo de oxígeno y R¹ representa un átomo de hidrógeno, los compuestos de fórmula (IIA¹), se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (V) por tratamiento con *N*-hidroxiacetamida en presencia de una base adecuada tal como *tert*-butóxido de potasio en un disolvente tal como *N,N'*-dimetilformamida a temperatura ambiente.

65 *N,N'*-dimetilformamida a temperatura ambiente.

Los derivados de fórmula (IIA^I), en donde G₃ representa un átomo de nitrógeno, se pueden obtener por tratamiento de compuestos de fórmula (V) con un derivado de hidrazina en un disolvente adecuado tal como en etanol a temperaturas dentro del intervalo de temperatura ambiente a 150 °C.

5 La adición de un reactivo organometálico adecuado tal como cloruro o bromuro de isopropilmagnesio a una solución de (IIA^I) en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano a temperaturas dentro del intervalo de -78 °C a la temperatura ambiente seguida de la adición de un borato de alquilo adecuado tal como borato de isopropilo y dejar que la reacción avance a temperaturas dentro del intervalo de -78 °C a la temperatura ambiente, da, después del aislamiento del producto, ácidos borónicos de fórmula general (IIB^I).

10 En el caso particular en que tanto G² como G³ son átomos de nitrógeno, los compuestos de fórmula (IIA^{II}), se pueden sintetizar siguiendo la ruta sintética que se describe en la Figura 5.

15 Los compuestos de fórmula (XIII), en donde R² e Y¹ son como se definió anteriormente, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (XII) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en *J. Org. Chem.*, **1993**, 58 (27), 7832-7838. El tratamiento de los intermedios (XIII) con hidrato de hidrazina en un disolvente tal como etanol a temperaturas dentro del intervalo de temperatura ambiente a reflujo da lugar a compuestos de tipo (XIV). La reacción de compuestos de fórmula (XIV) con un reactivo adecuado tal como trifosgeno en un disolvente tal como diclorometano a 0 °C seguida de la adición de una amina apropiada de fórmula R¹-NH₂, en donde R¹ es como se definió anteriormente, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente tal como diclorometano a temperaturas dentro del intervalo de 0 °C a la temperatura ambiente da lugar a compuestos de fórmula (XV). Los compuestos de fórmula (IIA^{II}) se obtienen por tratamiento de compuestos de fórmula (XV) con un agente deshidratante adecuado tal como oxiclorigeno a temperaturas dentro del intervalo de temperatura ambiente a reflujo.

25 Los intermedios de fórmula (IIIA), (IIIC) y (IIIC^I) se pueden obtener siguiendo las rutas sintéticas que se representan en la Figura 6.

30 El tratamiento de hidrazinas de fórmula (XVI), en donde G¹, R³ y Y² son como se definió anteriormente, con un cloruro de ácido o anhídrido de ácido adecuado en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura en el intervalo de -40 °C a la temperatura ambiente da los intermedios de fórmula (XVII). Los derivados de fórmula (XVII) se ciclan por tratamiento con una base adecuada tal como hidruro de calcio u óxido de calcio (II) ya sea en ausencia de disolvente o en un disolvente inerte adecuado, de alto punto de ebullición, tal como quinolina o tetralina a temperaturas dentro del intervalo de 200 – 280 °C para dar compuestos de tipo (IIIC).

35 Los intermedios de fórmula (IIIC) se pueden transformar en los correspondientes boronatos de fórmula (IIIA) con un reactivo adecuado tal como bis(pinacolato)diboro en presencia de una base adecuada tal como acetato de potasio y un catalizador de paladio tal como el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloro-paladio(II) con diclorometano (1:1) en un disolvente orgánico aprótico tal como N,N'-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a una temperatura en el intervalo de 80 a 120 °C.

40 Los intermedios de fórmula (IIIC) también se pueden transformar en los correspondientes derivados de fórmula (IIIC^I), por tratamiento de (IIIC) con un agente halogenante electrófilo adecuado tal como N-clorosuccinimida en un disolvente tal como cloroformo a temperatura de reflujo.

Los compuestos intermedios de tipo (IIIC^I) también se pueden preparar siguiendo la ruta sintética que se representa en la Figura 7.

50 Los intermedios (IIIC^I) se pueden obtener por reacción de los compuestos de fórmula (XVIII) con una base adecuada tal como butil litio, bis(trimetilsilil)amido de litio, carbonato de cesio o bis(trimetilsilil)amido de sodio posiblemente en presencia de un aditivo tal como N,N,N',N'-tetrametiletildiamina en un disolvente tal como tetrahidrofurano o N,N'-dimetilformamida a una temperatura en el intervalo de -78 °C a la temperatura ambiente seguida de la adición de un derivado dihalo correspondiente y después dejando que la reacción avance a temperaturas dentro del intervalo de -78 °C a la temperatura ambiente. Alternativamente, los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden convertir primero en un intermedio de fórmula (XIX) donde P1 representa un grupo protector adecuado tal como terc-butiloxycarbonilo (BOC). El tratamiento de compuestos de fórmula (XIX) con un dihaloderivado de acuerdo con las condiciones que se han descrito anteriormente seguido de desprotección subsiguiente con un reactivo adecuado proporciona compuestos de fórmula (IIIC^I).

60 En el caso particular en donde el grupo espiroalquilo representa un resto ciclohexilo 4-sustituido, los compuestos de fórmula (IIIC^{II} a IIIC^V) se pueden sintetizar siguiendo las rutas sintéticas representadas en la Figura 8.

65 Los compuestos de fórmula (XVIII), en donde G¹, R³ y Y² son como se definió anteriormente, se pueden tratar con acrilato de metilo en presencia de una base adecuada tal como *tert*-butóxido de potasio en un disolvente tal como dimetilsulfóxido para dar, después de la hidrólisis con agua, derivados de ciclohexanona de fórmula (IIIC^{II}). Estos

derivados se pueden transformar en los difluoro compuestos de fórmula (IIIC^{III}) por tratamiento con un reactivo adecuado tal como trifluoruro de (dietilamino)azufre en un disolvente tal como diclorometano a temperatura ambiente.

- 5 En otra ruta sintética, los compuestos de fórmula (IIIC^{II}) se pueden tratar con un reactivo organometálico tal como metil litio en un disolvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas dentro del intervalo de -78 °C a reflujo para dar alcoholes de fórmula (IIIC^{IV}).

- 10 Finalmente, los compuestos de fórmula (IIIC^{II}) se pueden transformar en intermedios de tipo (IIIC^V) por tratamiento de compuestos de fórmula (IIIC^{II}) con 2-cloroetanol en presencia de un ácido tal como ácido metanosulfónico en un disolvente tal como diclorometano/tolueno a temperatura ambiente seguida de tratamiento del compuesto intermedio con un agente reductor tal como borohidruro de zinc en presencia de cloruro de trimetilsililo en un disolvente tal como diclorometano o éter dietílico para dar compuestos de fórmula (IIIC^V). Los compuestos de fórmula (IIIC^V) se pueden convertir en compuestos de fórmula (IIIC^{VI}) por tratamiento de (IIIC^V) con una amina (R₄R₅NH) tal como morfolina en presencia de un agente activante tal como yoduro de sodio en un disolvente tal como N,N'-dimetilformamida a temperaturas dentro del intervalo de temperatura ambiente a reflujo.

- 20 Los compuestos intermedios de fórmula (XVIII) se pueden preparar siguiendo la ruta sintética que se representa en la Figura 9.

- 25 Los nitroderivados de fórmula (XX), en donde G¹, R³ y Y² son como se definió anteriormente e Y⁴ representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o flúor, se hacen reaccionar con sales de malonato de alquilo, preparadas por adición del correspondiente malonato de alquilo a una mezcla de una base adecuada tal como hidruro de sodio en un disolvente apropiado tal como 1,2-dimetoxietano o N,N'-dimetilformamida a una temperatura en el intervalo de 10 a 80 °C, para dar los correspondientes intermedios de fórmula (XXI). El tratamiento de derivados de fórmula (XXI) con un ácido mineral inorgánico tal como ácido clorhídrico acuoso en un disolvente adecuado tal como dimetilsulfóxido a temperaturas dentro del intervalo de 20-130 °C, da derivados de ácido carboxílico de fórmula (XXII). Los derivados tanto de fórmula (XXI) como (XXII) se pueden convertir en derivados de oxoindol de fórmula (XVIII) por tratamiento con un agente reductor adecuado tal como hierro en polvo en un disolvente tal como etanol/ácido clorhídrico acuoso o ácido acético a temperaturas en el intervalo de 80 -150 °C.

Pruebas biológicas

Ensayo de inhibición

- 35 El ensayo de actividad enzimática se llevó a cabo en placas de microvaloración de 96 pocillos (Corning, número de catálogo # 3686) usando un volumen total de 50 µl de un tampón de ensayo compuesto por HEPES 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 1,75 mM.

- 40 Se preincubaron diversas concentraciones de compuesto de ensayo o controles con vehículo durante una hora con 0,055 µg/ml de la enzima p38alfa humana (SAPKa) (obtenida de la Universidad de Dundee). La reacción se inició mediante la adición de sustrato ATF2 biotinilado y ATP en concentraciones próximas a sus valores de Km (concentración final 0,62µM y 60µM respectivamente) y tuvieron lugar durante una hora a 25°C. La adición de reactivos de detección, estreptavidina -XL665 y anticuerpo anti-fosforesiduo acoplado a criptato de Europio, causó la yuxtaposición del criptato y el fluoróforo XL665, dando lugar a transferencia de energía por fluorescencia (FRET). La intensidad de FRET depende de la cantidad de anticuerpo criptato ligado, que es proporcional al grado de fosforilación del sustrato. La intensidad de FRET se midió usando un espectrofluorómetro Victor 2V.

- 45 Los datos se analizaron por regresión no lineal (ecuación de Hill) para generar una curva dosis-respuesta. El valor calculado de CI₅₀ es la concentración de compuesto de ensayo que causa una reducción del 50% en la intensidad de FRET máxima.

- 50 La Tabla 1 muestra los resultados obtenidos en el ensayo mencionado antes con una selección de compuestos de la presente invención.

Tabla 1

Ejemplo	CI ₅₀ p38α (nM)
1	0,9
2	39
3	4
4	0,2
5	0,06
6	0,4
7	6,3
8	0,65
9	0,4
11	10

12	0,9
13	3,3
14	1
15	38
20	20

Se puede apreciar de la Tabla 1 que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos p38. Derivados preferidos de indolin-2-ona sustituidos de la invención poseen un valor CI_{50} de inhibición de p38 α menor que 100 nM, más preferiblemente menor que 80 nM y, lo más preferiblemente menor que 50 nM.

Ensayo funcional

La actividad de los compuestos en la inhibición de la producción de TNF α se midió usando la línea celular monocítica humana THP-1. Para este fin, se sembraron 2×10^5 células/pocillo en placas de 96 pocillos de fondo redondo tratadas con cultivo de tejidos en RPMI (que contenía FCS al 10%, L-Gln 2mM, tampón Hepes 10 mM, piruvato sódico 1 mM, glucosa 4,5 g/l, HNaCO₃ 1,5 g/l y beta-mercaptoetanol 50 μ M), junto con compuestos en la concentración deseada de ensayo y LPS (Sigma, L2630) en una concentración final de 10 μ g/ml. Los compuestos se resuspendieron en DMSO al 100% a una concentración de 1 mM y se realizaron valoraciones de los mismos en diluciones a la décima parte en medio. Los controles incluían solo células y células estimuladas tratadas con la mayor concentración de vehículo (DMSO al 1%). Las células se incubaron durante 5 horas a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5%. Se recuperó el sobrenadante celular por centrifugación y se diluyó cinco veces antes de ensayar en un ELISA de TNF α humano convencional (RnD systems).

Los datos se analizaron por regresión no lineal (ecuación de Hill) para generar una curva dosis-respuesta. El valor calculado de CI_{50} es la concentración de compuesto de ensayo que causa una reducción del 50% en la producción de TNF α máxima.

Los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores de la producción de TNF α . Derivados preferidos de la invención poseen un valor de CI_{50} para inhibir la producción de TNF α menor que 100 mM, preferiblemente menor que 10 mM, más preferiblemente menor que 1 mM y lo más preferiblemente menor que 100 nM.

Los derivados de indolin-2-ona sustituidos de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades conocidas por ser susceptibles de mejoría mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógenos p38. Tales enfermedades son, por ejemplo, artritis reumatoide, lesión por isquemia-reperfusión, isquemia cerebral focal, síndrome coronario agudo, asma, EPOC, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, osteoartritis o mieloma múltiple.

Por consiguiente, los derivados de indolin-2-ona sustituidos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, y las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o sus sales, se pueden usar en un procedimiento de tratamiento de trastornos del cuerpo humano que comprenden administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de derivados de indolin-2-ona sustituidos de la invención o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Cuando los derivados de indolin-2-ona sustituidos de la invención se usan para el tratamiento de enfermedades respiratorias como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar o enfisema, puede ser ventajoso usar los mismos en combinación con otros compuestos activos conocidos por ser útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias como (1) antagonistas de receptores muscarínicos M3, (2) agonistas β 2, (3) inhibidores de PDE4, (4) corticosteroides, (5) antagonistas de leucotrieno D4, (6) inhibidores de egfr-quinasa, (7) antagonistas del receptor de adenosina A_{2B}, (8) agonistas del receptor NK1, (9) antagonistas de CRTh2, (10) inhibidores de syk quinasa, (11) antagonistas de CCR3 y (12) antagonistas de VLA-4.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un derivado de indolin-2-ona sustituido de la invención y otro compuesto activo seleccionado de los grupos consistentes en (1) antagonistas de receptores muscarínicos M3, (2) agonistas β 2, (3) inhibidores de PDE4, (4) corticosteroides, (5) antagonistas de leucotrieno D4, (6) inhibidores de egfr-quinasa, (7) antagonistas del receptor de adenosina A_{2B}, (8) agonistas del receptor NK1, (9) antagonistas de CRTh2, (10) inhibidores de syk quinasa, (11) antagonistas de CCR3, (12) antagonistas de VLA-4 y (13) fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) como metotrexato.

Cuando los derivados de indolin-2-ona sustituidos de la invención se usan para el tratamiento de enfermedades respiratorias como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar o enfisema, puede ser ventajoso usar los mismos en combinación con otros compuestos activos conocidos por ser útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias como (1) antagonistas de receptores muscarínicos M3, (2) agonistas β 2, (3)

inhibidores de PDE4, (4) corticosteroides, (5) antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2, (6) inhibidores de egfr-quinasa, (7) antagonistas del receptor de adenosina A2B, (8) agonistas del receptor NK1, (9) antagonistas de CRTh2, (10) inhibidores de syk quinasa, (11) antagonistas de CCR3 y (12) antagonistas de VLA-4.

5 Cuando los derivados de indolin-2-ona de la invención se usan para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, fibromialgia, enfermedad inflamatoria del intestino tal como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, diabetes, glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, anemia hemolítica, gastritis autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, hepatitis activa crónica autoinmune, miastenia grave, o enfermedad de Addison, puede ser ventajoso usar los mismos en combinación con otros compuestos activos conocidos por ser útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como inhibidores de PDE4, antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2, inhibidores de egfr-quinasa, antagonistas de A2b, agonistas de receptor NK1, antagonistas de CCR3, antagonistas de VLA-4 y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

15 Ejemplos de antagonistas de M3 adecuados (anticolinérgicos) que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos p38 de la presente invención son sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de tropio, revatropato, espatropato, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, sales de 1-(2-feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, sales de éster endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ílico del ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-3-carboxílico (DAU-5884), 3-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-ciclobutil-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona (NPC-14695), N-[1-(6-aminopiridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2(R)-[3,3-difluoro-1(R)-ciclopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetamida (J-104135), 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-[4(S)-metilhexil]piperidin-4-il]-2-fenilacetamida (J-106366), 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-(4-metil-3-pentenil)-4-piperidinil]-2-fenilacetamida (J-104129), 1-[4-(2-aminoetil)piperidin-1-il]-2(R)-[3,3-difluorociclopent-1(R)-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-ona (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(ciclohexilmetil)piperidin-3(R)-ilmetil]carbamoil]-etil]carbamoilmetil]-3,3,3-trifenilpropionamida (Banyu CPTP), éster 4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-2-butinílico del ácido 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético (Ranbaxy 364057), UCB-101333, OrM3 de Merck, sales de 7-endo-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniaticiclo[3.3.1.0*2,4*]nonano, sales de 7-(2,2-difenilpropionilo)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniaticiclo[3.3.1.0*2,4*]nonano, sales del éster del ácido 9-metil-9H-fluoren-9-carboxílico y 7-hidroxi-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniaticiclo[3.3.1.0*2,4*]nonano, las cuales pueden estar todas en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos y, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles. Entre las sales se prefieren cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos.

35 Ejemplos de agonistas $\beta 2$ adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos p38 de la presente invención son: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaprotenerol, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procateterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerol, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tulobuterol, GSK-597901, milveterol, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, LAS100977, HOKU-81, KUL-1248, carmoterol, indacaterol y 5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-[[2-[[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil]etil]amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-benzoimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzoimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino]etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)etanol opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, y opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles y los compuestos reivindicados en las publicaciones de patente mundial números WO2006/122788A1 y WO2007/124898. Cuando los agonistas $\beta 2$ están en forma de una sal o derivado, se prefiere particularmente que esté en una forma seleccionada de sales de sodio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos, fumaratos, furoatos, xinafoatos o mezclas de los mismos.

Los siguientes agonistas $\beta 2$ son de especial interés para la combinación con los compuestos de fórmula (I): arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procateterol, (R,R)-formoterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, milveterol, LAS100977, KUL-1248, carmoterol e indacaterol opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, y opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles.

65

Son todavía más preferidos los siguientes agonistas β_2 : formoterol, salmeterol y GSK-597901, GSK-159797, indacaterol opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos y, opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles. Son todavía más preferidos salmeterol y formoterol.

5 Ejemplos de inhibidores de PDE4 adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos p38 en la presente invención son denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, hidrocloreto de drotaverina, lirimilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxílico (tetomilast), (R)-(+)-4-[2-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina, N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-842470), 9-(2-Fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina, N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolin-5-carboxamida, N-[9-Metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida, hidrocloreto de 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-Dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT número WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 y WO 2005/123692.

20 Ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que se pueden combinar con agonistas β_2 son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipeclato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de haloprednolona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, triamcinolona acetónido, flucinolona acetónido, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicartrato, dipropionato de alclometasona, propionato de Butixocort, RPR-106541, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de deprodonal, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato propionato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona.

30 Ejemplos de antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2 adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos p38 de la presente invención son tomelukast, lbudilast, pobilukast, pranlukast hidrato, zafirlukast, ritolukast, verlukast, sulukast, tipelukast, cinalukast, iralukast sódico, masilukast, montelukast sódico, 5-[3-[3-(2-quinolinilmetoxi)fenoxi]propil]-1H-tetrazol, sal sódica de (E)-8-[2-[4-(4-fluorofenil)butoxi]fenil]vinil]-2-(1H-tetrazol-5-il)-4H-benzopiran-4-ona, ácido 2-[N-[4-(4-clorofenilsulfonamido)butil]-N-[3-(4-isopropiltiazol-2-ilmetoxi)bencil]sulfamoil]benzoico, ácido (3R,4R)-3-[6-(5-fluorobenzotiazol-2-ilmetoxi)-4-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-ilmetil]benzoico, hidrocloreto del ácido 2-[2-(4-terc-butiltiazol-2-il)benzofuran-5-ilo]ximetil]fenil]acético, 5-[2-[4-(quinolin-2-ilmetoxi)fenoximetil]bencil]-1H-tetrazol, ácido (E)-2,2-dietil-3'-[2-(4-isopropil)tiazolil]etenil]succinanílico; ácido 4-[4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propilsulfonil]fenil]-4-oxobutírico, ácido [[5-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propil]tio]-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]acético, 9-[(4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, sal sódica del ácido 5-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-8-(N,N-dimetilcarbamoil)-4,6-ditiaoctanoico; sal sódica del ácido 3-[1-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-1-[3-(dimetilamino)-3-oxopropilsulfonil]metilsulfonil]propiónico, 6-(2-ciclohexiletil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-9(1H)-ona, (R)-3-[2-metoxi-4-[N-(2-metilfenilsulfonil)carbamoil]bencil]-1-metil-N-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)indol-5-carboxamida, MCC-847 (de AstraZeneca), ácido (+)-4(S)-(4-carboxifeniltio)-7-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]-5(Z)-heptenoico y los compuestos reivindicados en la solicitud de patente PCT WO2004/043966A1.

50 Ejemplos de inhibidores de egfr-quinasa adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos p38 de la presente invención son palifermin, cetuximab, gefitinib, repifermin, hidrocloreto de erlotinib, dihidrocloreto de canertinib, lapatinib y N-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-4-(dimetilamino)-2(E)-butenamida.

55 Ejemplos de antagonistas del receptor de adenosina A2b adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos p38 de la presente invención son CVT-6883 de CV Therapeutics, ácido 4-(1-butylxantina-8-il)benzoico, 8-[1-[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilmetil]-1H-pirazol-4-il]-1,3-dipropilxantina, N-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-[5-(1,3-dipropilxantina-8-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ilo]acetamida, 8-[4-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-ilmetoxi]fenil]-1,3-dipropilxantina, 3-[5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(pirazin-2-ilamino)tiazol-4-il]benzonitrilo, ácido 4-(2,6-dioxo-1-propil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)benzenosulfónico, hidrocloreto de 1-[2-[8-(3-fluorofenil)-9-metil-9H-adenin-2-il]etenil]ciclopentanol, N-(2-acetilfenil)-2-[4-(1,3-dipropilxantina-8-il)fenoxi]acetamida, N-(4-acetilfenil)-2-[4-(1,3-dipropilxantina-8-il)fenoxi]acetamida, N-(4-cianofenil)-2-[4-(1,3-dipropilxantina-8-il)fenoxi]acetamida, 4-(3,4-diclorofenil)-5-(4-piridinil)tiazol-2-amina o los compuestos de las solicitudes de patente internacional WO 2005/040155 A1, WO2005/100353 A1, WO2007/039297 A1 y WO2007/017096 A1.

65 Ejemplos de antagonistas del receptor NK1 adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos p38 de la presente invención son besilato de nelpitantio, dapitant, lanepitant,

5 hidrocloruro de vofopitant, apreptant, ezlopitant, N-[3-(2-pentilfenil)propionil]-treonil-N-metil-2,3-deshidrotirosil-leucil-D-fenilalanil-alo-treonil-asparaginil-serina C-1,7-O-3,1 lactona, 1-metilindol-3-ilcarbonil-[4(R)-hidroxi]-L-prolil-[3-(2-naftil)]-L-alanina N-bencil-N-metilamida, (+)-(2S,3S)-3-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)bencilamino]-2-fenilpiperidina, (2R,4S)-N-[1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-2-(4-clorobencil)piperidin-4-il]quinolina-4-carboxamida, sal bis(N-metil-D-glucamina) del ácido 3-[2(R)-[1(R)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-ilmetil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-fosfinico; sal 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol (1:2) del ácido [3-[2(R)-[1(R)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)-4-morfolinilmetil]-2,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-il]fosfónico, hidrocloruro del 2(S)-óxido de 1'-[2-(2(R)-(3,4-diclorofenil)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoi)morfolin-2-il]etil]espiro[benzo[c]tiofen-1(3H)-4'-piperidina] y el compuesto CS-003 descrito en Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst P2664.

15 Ejemplos de antagonistas de CRTh2 adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos p38 de la presente invención son ácido 2-[5-fluoro-2-metil-1-[4-(metilsulfonil)fenilsulfonil]-1H-indol-3-il]acético, Ramatroban, ácido [(3R)-4-(4-clorobencil)-7-fluoro-5-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrociclo[3,1,1]hept-3-il]indol-3-il]acético y ácido (1R,2R,3S,5S)-7-[2-(5-hidroxibenzotiofen-3-ilcarboxamido)-6,6-dimetilbicyclo[3,1,1]hept-3-il]-5(Z)-heptenoico

20 Ejemplos de inhibidores de Syk quinasa adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos p38 de la presente invención son piceatannol, 2-(2-aminoetilamino)-4-[3-(trifluorometil)fenilamino] pirimidin-5-carboxamida, R-091 (de Rigel), R-112 (de Rigel), R-343 (de Rigel), R-788 (de Rigel), bencenosulfonato de 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona, 1-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etan-1-ona, N-[4-[6-(ciclobutilamino)-9H-purin-2-ilamino]fenil]-N-metilacetamida, dihidrocloruro de 2-[7-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ilamino]piridin-3-carboxamida y AVE-0950 (de Sanofi-Aventis).

25 Ejemplos de antagonistas de CCR3 que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos p38 de la presente invención son 4-[3-[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2(S)-ilmetil]ureidometil]benzamida, N-[1(R)-[4-(3,4-diclorobencil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil]-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)urea, N-[1(S)-[4-(4-clorobencil)piperidin-1-ilmetil]-2-hidroxipropil]-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)urea, 3-[3-(3-acetilfenil)ureido]-2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-ilmetil]-N-metilbenzamida, cloruro de 4-(3,4-diclorobencil)-1-metil-1-[3-metil-2(R)-[3-(3,4,5-trimetoxifenil)ureido]butil]piperidinio, N-[2-[4(R)-(3,4-diclorobencil)pirrolidin-2(S)-il]etil]-2-[5-(3,4-dimetoxifenil)pirimidin-2-ilsulfanil]acetamida, CRIC-3 (de IPF Pharmaceuticals), ácido 2(R)-[1-[1-(2,4-diclorobencil)-4(S)-(3-tienil)pirrolidin-3(S)-ilmetil]piperidin-4-ilmetil]pentanoico, ácido 8-[1-(2,4-diclorobencil)-4(S)-(3-tienil)pirrolidin-3(S)-ilmetil]-3,3-dipropil-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decano-2(S)-carboxílico, ácido 11-[1-(2,4-diclorobencil)-4(S)-(3-tienil)pirrolidin-3(S)-ilmetil]-3,14-dioxa-11-azadiespiro[5,1,5,2]pentadecano-15(S)-carboxílico, W-56750 (de Mitsubishi Pharma), N-[1(S)-[3endo-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilmetil]-2(S)-hidroxipropil]-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)urea, bencenosulfonato de N-(3-acetilfenil)-N'-(1R,2S)-2-[3(S)-(4-fluorobencil)piperidin-1-ilmetil]ciclohexil]urea, yoduro de trans-1-(cicloheptilmetil)-4-(2,7-dicloro-9H-xanten-9-ilcarboxamido)-1-metilpiperidinio, GW-782415 (de GlaxoSmithKline), GW-824575 (de GlaxoSmithKline), N-[1'-(3,4-diclorobencil)-1,4'-bipiperidin-3-ilmetil]quinolin-6-carboxamida, fumarato de N-[1-(6-fluoronaftalen-2-ilmetil)pirrolidin-3(R)-il]-2-[1-(3-hidroxi-5-metilpiridin-2-ilcarbonil)piperidin-4-iliden]acetamida y DIN-106935 (de Bristol-Myers Squibb).

45 Ejemplos de antagonistas de VLA-4 que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos p38 de la presente invención son N-[4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetil]-L-leucil-L-aspartil-L-valil-L-prolina, ácido 3(S)-[2(S)-[4,4-dimetil-3-[4-[3-(2-metilfenil)ureido]bencil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-4-metilpentanoilamino]-3-fenilpropiónico, ácido 2(S)-(2,6-diclorobenzamido)-3-(2',6'-dimetoxibifenil-4-il)propiónico, RBx-4638 (de Ranbaxy), R-411 (de Roche), RBx-7796 (de Ranbaxy), SB-683699 (de GlaxoSmithKline), DW-908e (de Daiichi Pharmaceutical), RO-0270608 (de Roche), AJM-300 (de Ajinomoto), PS-460644 (de Pharmacopeia) y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT números WO 02/057242 A2 y WO 2004/099126 A1.

50 Ejemplos de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMAR) que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos p38 de la presente invención son auranofina, azatioprina, bucilamina, ciclosporina, iguratimod, leflunomida, metotrexato, pentostatina, hidrocloruro de rimacalib, romazarit, salazodina, sulfasalazina, teriflunomida, 1,1-dióxido de (E)-5-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenciliden)-2-etilisotiazolidina, hidrocloruro de cis-2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-4,5-dihidro-1H-imidazol, ácido 2-[8-[2-[6-(metilamino)piridil-2-iletol]-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-4-(S)-il]acético, 4-acetoxi-2-(4-metilfenil)benzotiazol, 3-[4-metil-3-[N-metil-N-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]-3-oxopropionitrilo (CP-690550), 3-Desazaadenosina, bencenosulfonato de 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona (R-406), AD-452 de Sosei, AD-827 de Arakis, BB-2983 de British Biotech, SC-12267 de 4SC, CPH-82 de Conpharm, R-1295 de Roche, R-1503 de Roche e hidrocloruro de N2-[3-[1(S)-(2-fluorobifenil-4-il)etil]isoxazol-5-il]morfolina-4-carboxamidina (SMP-114).

65 Las combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de trastornos que son susceptibles de mejoría mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógenos p38. Así, la presente solicitud incluye procedimientos de tratamiento de estos trastornos, así como el uso de combinaciones de la invención en la

fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos, en especial para el tratamiento de artritis reumatoide.

5 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo un derivado de indolin-2-ona sustituido de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender del 0,001% al 99% en peso, preferiblemente del 0,01% al 90% en peso de la composición dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si la dilución se ha hecho antes de la aplicación. Preferiblemente, las composiciones se preparan en una forma adecuada para administración oral, tópica, inhalada, 10 nasal, rectal, percutánea o inyectable. Las composiciones para administración oral pueden estar en forma de jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de solución rápida, etc. Las composiciones para administración tópica pueden estar en forma de cremas, pomadas, lociones, pulverizadores nasales o aerosoles, etc. Las composiciones para administración por inyección pueden estar en forma de composiciones subcutáneas, intradérmicas, intramusculares o intravenosas. Las composiciones para 15 administración por inhalación pueden estar en forma de un polvo seco, una solución, una dispersión etc.

Los compuestos activos en la combinación, es decir, los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos p38 de la invención, y el resto de compuestos activos opcionales se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración por separado, simultánea, 20 concomitante o secuencial por la misma vía o por una vía diferente.

Una ejecución de la presente invención consiste en un kit de partes que comprende los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos p38 de la presente invención junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con otro compuesto activo útil en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógenos p38. 25

Otra ejecución de la presente invención consiste en un paquete que comprende los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos p38 de fórmula (I) y otro compuesto activo útil en el tratamiento de una enfermedad respiratoria para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógenos p38. 30

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo, o sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención son bien conocidos per se y los excipientes que se usan realmente dependen, entre otros, del procedimiento deseado de administración de las composiciones. 35

Los diluyentes que se pueden usar en la preparación de las composiciones incluyen diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si así se desea. Los comprimidos o cápsulas pueden contener, convenientemente, entre 1 y 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalente de una sal del mismo. 40

La composición líquida concebida para uso oral puede estar en forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal u otro derivado soluble del compuesto activo junto con, por ejemplo, sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo de la invención, insoluble, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en asociación con agua, junto con un agente de suspensión o un agente aromatizante. 45

Las composiciones para inyección parenteral se pueden preparar a partir de sales solubles, que se pueden liofilizar o no y que se pueden disolver en un medio acuoso apirógeno u otro fluido apropiado para inyección parenteral.

50 Las composiciones de polvo seco para liberación tópica en el pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blíster de, por ejemplo, una hoja de aluminio laminada para usar en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen por lo general una mezcla de polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. 55

El acondicionamiento o envasado de la formulación puede ser adecuado para una administración de dosis unitaria o de multidosis. En el caso de administración multidosis, la formulación puede estar previamente medida o medida en uso. Los inhaladores de polvo seco se clasifican así en tres grupos: dispositivos de (a) dosis unitaria, (b) múltiples dosis unitarias y (c) multidosis. 60

Para inhaladores de dosis unitaria del primer tipo, las dosis unitarias se han pesado por el fabricante en pequeños recipientes, que en la mayoría de los casos son cápsulas de gelatina dura. Una cápsula tiene que extraerse de una caja separada o recipiente e insertarse en el área de recepción del inhalador. A continuación se tiene que abrir o perforar la cápsula con pasadores o cuchillas con el fin de permitir que parte de la corriente de aire de la inspiración

- pase a través de la cápsula para arrastrar el polvo o descargar el polvo desde la cápsula a través de estas perforaciones por medio de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, se deberá retirar de nuevo la cápsula vacía del inhalador. En la mayoría de los casos, es necesario desmontar el inhalador para insertar y retirar la cápsula, que es una operación que puede ser dificultosa y laboriosa para algunos pacientes. Otros inconvenientes relacionados con el uso de cápsulas de gelatina dura para polvos de inhalación son (a) mala protección frente a la absorción de humedad del aire ambiental; (b) problemas con la apertura o perforación después de que las cápsulas han sido expuestas previamente a humedad relativa extrema, lo que causa fragmentación o indentación y, (c) posible inhalación de fragmentos de la cápsula. Por otro lado, se ha descrito para una serie de inhaladores de cápsula la expulsión incompleta.
- 5
- 10 Algunos inhaladores de cápsulas tienen un depósito desde el cual pueden transferirse cápsulas individuales a una cámara de recepción, en la que tiene lugar la perforación y vaciado, como se describe en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsulas tienen depósitos giratorios con cámaras para cápsula que se pueden alinear con el conducto de aire para la descarga de la dosis (por ejemplo, documentos WO91/02558 y GB 2242134). Estos comprenden el tipo de inhaladores de múltiples dosis unitarias junto con inhaladores de blíster, que tienen un número limitado de dosis unitarias en el suministro a un disco o en una tira.
- 15

Los inhaladores de blíster proporcionan una mejor protección frente a la humedad del medicamento que los inhaladores de cápsulas. El acceso al polvo se consigue perforando la cubierta, así como la lámina del blíster, o separando la lámina de cubierta. Cuando se usa una tira de blíster en lugar de un disco, puede aumentar el número de dosis, pero resulta inconveniente para el paciente reemplazar una tira vacía. Por tanto, dichos dispositivos son con frecuencia desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica usada para transportar la tira y abrir las cavidades del blíster.

20

Los inhaladores multidosis no contienen cantidades previamente medidas de la formulación de polvo. Estos consisten en un recipiente relativamente grande y un principio de medida de dosis que debe ser accionado por el paciente. El recipiente tiene múltiples dosis que se aíslan individualmente del resto del polvo por desplazamiento volumétrico. Existen diversos principios de medida de la dosis, incluyendo membranas giratorias (por ejemplo documento EP0069715) o discos (por ejemplo documentos GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo documentos EP 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y troncos de cono giratorios (por ejemplo documento WO 92/00771), teniendo todos cavidades que tienen que llenarse con el polvo del recipiente. Otros dispositivos multidosis tienen émbolos de medida con un rebaje local o perimetral para desplazar un cierto volumen de polvo del recipiente a una cámara de administración o un conducto de aire, por ejemplo, los documentos EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928, o placas deslizantes de medida como Novolizer SD2FL (de Sofotec) que se describe en las siguientes solicitudes de patente: WO 97/000703, WO 03/000325 y WO 03/061742.

25

30

Aparte de las aplicaciones a través de inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención se pueden administrar en aerosoles que funcionan a través de gases propulsores o por medio de los denominados atomizadores, a través de los cuales se pueden pulverizar soluciones de sustancias farmacológicamente activas a alta presión de modo que se produce una niebla de partículas inhalables. Tales atomizadores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 91/14468 y WO 97/12687.

35

40

Las dosis eficaces están, normalmente, en el intervalo de 1-2.000 mg de ingrediente activo por día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos, por día.

La síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios que se utilizan en la misma se ilustra por los siguientes Ejemplos (1-20), incluyendo los Ejemplos de Preparación (Intermedios 1-28) que no limitan el alcance de la invención en modo alguno.

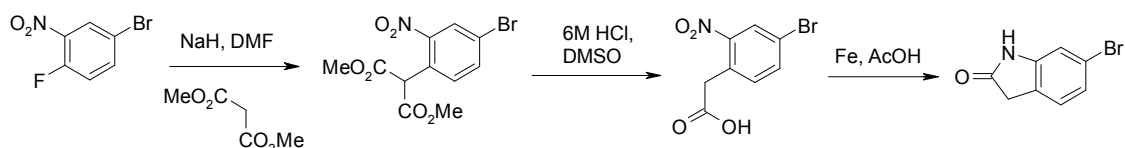
45

Los Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300. Los puntos de fusión se registraron usando un aparato Büchi B-540. Las separaciones cromatográficas LCMS se obtuvieron usando un sistema Waters 2795 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 100 mm, 3,5 mm). Como detectores se usaron un espectrómetro de masas Micromass ZMD usando ionización ES y un detector Diode Array Waters 996. La fase móvil fue ácido fórmico (0,46 ml), amoníaco (0,115 ml) y agua (1000 ml) (A) y ácido fórmico (0,4 ml), amoníaco (0,1 ml), metanol (500 ml) y acetonitrilo (500 ml) (B): inicialmente desde 0% a 95% de B durante 20 min, y luego 4 min. con 95% de B. El tiempo de reequilibrado entre dos inyecciones fue de 5 minutos. El caudal fue 0,4 ml/min. El volumen de inyección fue de 5 μl . Los cromatogramas obtenidos por detección con haz de diodos se procesaron a 210 nm.

50

55

Preparación 1
6-Bromoindolin-2-ona



a) 2-(4-Bromo-2-nitrofenil)malonato de dimetilo

5 Se añadió gota a gota malonato de dimetilo (40,34 g, 0,305 mol) en N,N'-dimetilformamida (45 ml) a una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 16,2 g, 405 mmol) en N,N'-dimetilformamida (500 ml) a 10 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se añadió gota a gota a la mezcla de reacción 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzoceno (44,38 g, 202 mmol) en N,N'-dimetilformamida (45 ml). La mezcla se agitó 75 minutos a temperatura ambiente y luego se calentó hasta 65 °C. Después de 1 hora, el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se suspendió en una mezcla de acetato de etilo y agua y se añadió ácido clorhídrico acuoso 2M hasta que la mezcla viró a un color amarillo pálido. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto bruto se recristalizó en éter diisopropílico dando el compuesto del epígrafe (55,0 g, 83%) como un sólido amarillo pálido.

LRMS (m/z): 330/332 (M-1)⁻.

10 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 3,81 (s, 6H), 5,28 (s, 1H), 7,43 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=9,0 y 3,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J=4,0 Hz, 1H).

b) Ácido 2-(4-bromo-2-nitrofenil)acético

20 Se añadió ácido clorhídrico acuoso 6M (200 ml) a una solución agitada de 2-(4-bromo-2-nitrofenil)malonato de dimetilo (preparación 1a, 55,45 g, 170 mmol) en dimetilsulfóxido (250 ml) a temperatura ambiente y luego se calentó la mezcla hasta 130 °C con agitación. Después de 5 horas, la mezcla se enfrió y se añadió agua (400 ml) con agitación y se dejó enfriar la mezcla durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío dando el compuesto del epígrafe (41,0 g, 94%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 258/260 (M-1)⁻.

25 ¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 3,98 (s, 2H), 7,53 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 12,66 (s, 1H).

c) 6-Bromoindolin-2-ona

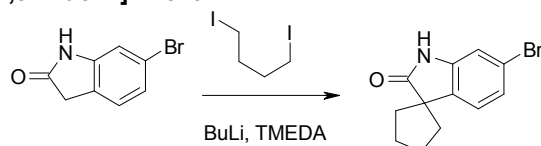
30 Se añadió lentamente hierro (40,0 g, 700 mmol) a una solución agitada de ácido 2-(4-bromo-2-nitrofenil)acético (preparación 1b, 46,6 g, 200 mmol) en ácido acético (390 ml) a 75 °C, y luego se agitó la mezcla durante 1 hora a 100 °C. La mezcla se enfrió y se añadió acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de Celite® y se evaporó el disolvente. El producto bruto se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,1M, agua, éter dietílico y se secó dando el compuesto del epígrafe (22,0 g, 58%) como un sólido.

LRMS (m/z): 212/214 (M+1)⁺.

35 ¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 3,45 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,09-7,17 (m, 2H), 10,50 (s, 1H).

Preparación 2

6'-Bromoespino[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona



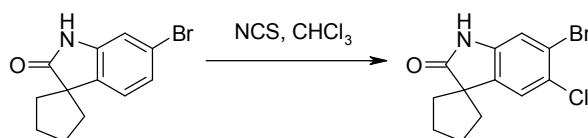
40 Se añadió gota a gota durante 30 minutos n-butil litio (2,5 M en hexanos, 3,8 ml, 9,5 mmol) a una suspensión agitada de 6-bromoindolin-2-ona (preparación 1, 1,00 g, 4,7 mmol) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (1,42 ml, 9,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora, luego se añadió gota a gota durante 5 minutos 1,4-diyodobutano (3,11 ml, 23,6 mmol). La mezcla se calentó hasta -20 °C durante un período de 1 hora, se agitó durante otra hora a esta temperatura y se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 3 horas agitando a temperatura ambiente, se añadió a la reacción solución acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 10:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,57 g, 45%) como un sólido rosa pálido.

LRMS (m/z): 266/268 (M+1)⁺.

50 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,81-2,20 (m, 8H), 7,02-7,06 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,83 (s ancho, 1H).

Preparación 3

6'-Bromo-5'-cloroespino[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona



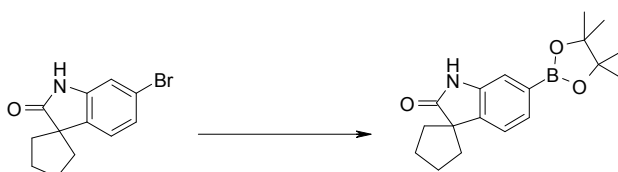
Se añadió N-clorosuccinimida (500 mg, 3,75 mmol) a una solución de 6'-bromoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 2, 0,20 g, 0,75 mmol) en cloroformo (5 ml). La mezcla se agitó y calentó a reflujo. Después de 6 horas, la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadió a la reacción solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 8:2) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,17 g, 75%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 298/300 (M-1)⁻.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,84-1,99 (m, 4H), 2,07-2,14 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 2H), 7,26 (s ancho, 2H).

Preparación 4

6'-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona



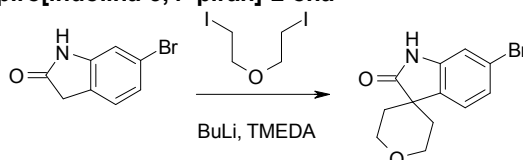
Se calentó a 120°C durante 30 minutos en un Biotage Initiator Microwave Synthesizer una mezcla de 6'-bromoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 2, 0,20 g, 0,77 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,29 g, 1,15 mmol), acetato potásico (0,38 g, 3,85 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) - diclorometano (0,06 g, 0,08 mmol) en N,N'-dimetilformamida (2 ml). La mezcla después se enfrió y se evaporó el disolvente. Se añadió acetato de etilo al residuo y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 3:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,07 g, 30%) como un sólido.

LRMS (m/z): 314 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,34 (s, 12H), 1,83-1,91 (m, 2H), 1,94-2,10 (m, 4H), 2,15-2,23 (m, 2H), 7,21 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,45 (s ancho, 1H), 7,45 (d, J=9,0 Hz, 1H).

Preparación 5

6-Bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2'-ona



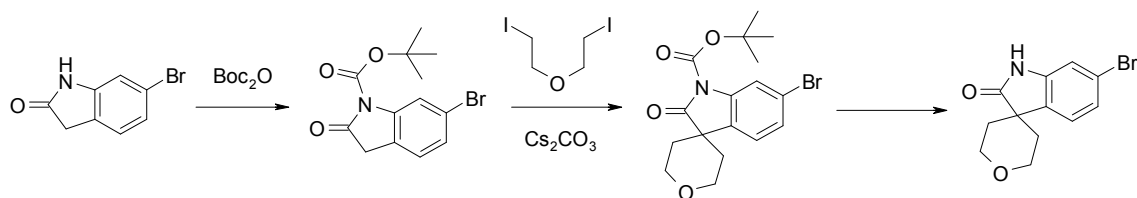
Se obtuvo como un sólido blanco (33%) a partir de 6-bromoindolin-2-ona (preparación 1) y 1-yodo-2-(2-yodoetoxi)etano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 2 seguido de trituración del producto bruto con éter dietílico/hexanos (1:1) seguido de acetato de etilo y finalmente éter dietílico.

LRMS (m/z): 282/284 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 1,71 (m, 4H), 3,81 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 6,98 (d, J=1,65 Hz, 1H), 7,14 (dd, J=7,97 Hz, J=1,65 Hz, 1H), 7,47 (d, J=7,97 Hz, 1H), 10,55 (s, NH).

Preparación 6

6-Bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2'-ona



a) 6-bromo-2-oxoindolina-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (4,63 g, 21,2 mmol) e hidrógeno-carbonato de sodio (10,7 g, 127 mmol) a una solución agitada de 6-bromoindolin-2-ona (preparación 1, 3,0 g, 14,2 mmol) en tetrahidrofurano (150 mL) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 3 horas la mezcla se enfrió y se filtró y el filtrado se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 10:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (3,58 g, 81%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 312/314 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,65 (s, 9H), 3,66 (s, 2H), 7,10(d, 1H), 7,27 (d, 1H), 8,03 (s, 1H).

b) 6-bromo-2-oxo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolina-3,4'-piran]-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se añadió carbonato de cesio (20,7 g, 63,5 mmol) en pequeñas porciones a lo largo de un período de 20 minutos a una solución agitada de 6-bromo-2-oxoindolina-1-carboxilato de terc-butilo (preparación 6a, 6,0 g, 16,0 mmol) y 1-yodo-2-(2-yodoetoxi)etano (6,58 g, 17,6 mmol) en N,N'-dimetilformamida (250 mL) a -20 °C en atmósfera de argón. Después de la adición, la mezcla se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadieron a la
10 mezcla de reacción ácido acético (1,1 mL) seguido de acetato de etilo y agua y la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 10:1 a 5:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (4,50 g, 61%) como un sólido amarillo pálido.

LRMS (m/z): 382/384 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,65 (s, 9H), 1,86 (m, 4H), 3,90 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 7,17(d, J=7,97 Hz, 1H), 7,33 (d, J=7,97 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H)

15

c) 6-bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona

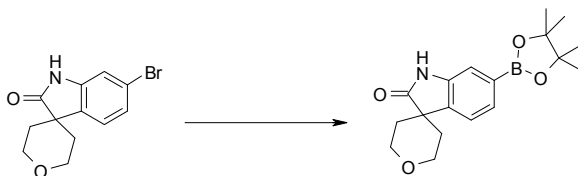
Una mezcla de 6-bromo-2-oxo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolina-3,4'-piran]-1-carboxilato de terc-butilo (preparación 6b, 4,20 g, 11,0 mmol) y una solución 5M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (25 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la mezcla se concentró a vacío para dar el compuesto del epígrafe (3,20 g, 98%)
20 como un sólido rosa pálido.

LRMS (m/z): 278/280 (M-1)⁺.

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 1,71 (m, 4H), 3,81 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 6,98 (d, J=1,65 Hz, 1H), 7,14 (dd, J=7,97 Hz, J=1,65 Hz, 1H), 7,47 (d, J=7,97 Hz, 1H), 10,55 (s, NH).

25 Preparación 7

6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona



Se cargó un tubo Schlenk con tapa secado en horno con 6-bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona (preparación 6, 0,10 g, 0,35 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,18 g, 0,71 mmol), acetato potásico (0,07 g, 0,70 mmol) y dimetilsulfóxido (1 ml). El tubo Schlenk se sometió a tres ciclos de evacuación-llenado con argón y se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) diclorometano (0,02 g, 0,02 mmol). Después de otros tres ciclos de evacuación-llenado con argón, se tapó el tubo Schlenk y se colocó en un baño de aceite a 90°C. Después de 16h, la mezcla se enfrió y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La mezcla se filtró a través de un cartucho de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo dando el compuesto del epígrafe con rendimiento cuantitativo como un residuo oleoso amarillo pálido, que se usó sin purificación posterior.
30

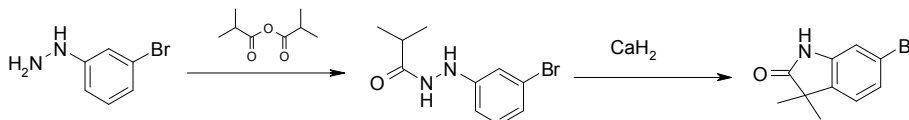
LRMS (m/z): 330 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,35 (m, 12H), 1,89-1,91 (m, 4H), 3,91-3,95 (m, 2H), 4,23-4,27 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,77 (s ancho, 1H).

40

Preparación 8

6-Bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona



a) N'-(3-Bromofenil)isobutirohidrazida

Se añadió anhídrido isobutírico (4,80 ml, 28,70 mmol) gota a gota a una solución agitada de hidrocloreto de 3-bromofenilhidrazina (6,10 g, 27,30 mmol) y trietilamina (7,60 ml, 54,50 mmol) en diclorometano a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante tres horas. La mezcla se concentró entonces a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico y el sólido se filtró y se secó para dar el compuesto del epígrafe (5,50 g, 78%) como un sólido blanco.
50

LRMS (m/z): 257/259 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,22-1,25 (d, 6H), 2,43-2,51 (m, 1H), 6,16 (s ancho, 1H), 6,72-6,75 (m, 1H), 6,95 (s ancho, 1H), 7,00-7,11 (m, 2H), 7,33 (s ancho, 1H).

55

b) 6-Bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona

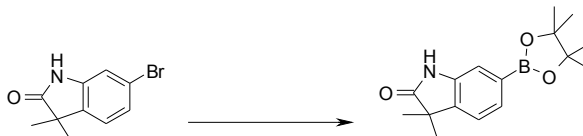
Se calentó hasta 180 °C durante 25 minutos, luego hasta 210 °C durante 15 minutos, y finalmente hasta 230 °C durante 30 minutos una mezcla de N'-(3-bromofenil)isobutirohidrazida (preparación 8a, 3,10 g, 11,90 mmol) e hidruro de calcio (0,75 g, 17,9 mmol) en un tubo Schlenk equipado con un condensador de aire. La mezcla se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se añadió con agitación una mezcla de metanol y agua y, después de que cesó la generación de gas, se añadió ácido clorhídrico concentrado hasta que el pH fue 1-2. Se añadió entonces agua y la mezcla se calentó hasta 100 °C. Después de 1 hora la mezcla se enfrió hasta 0 °C, se llevó hasta pH 3 con solución acuosa 6N de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc 10:1) dando el compuesto del epígrafe (0,70 g, 24%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 240/242 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,39 (s, 6H), 7,06 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,19 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,24 (s ancho, 1H).

Preparación 9

3,3-Dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



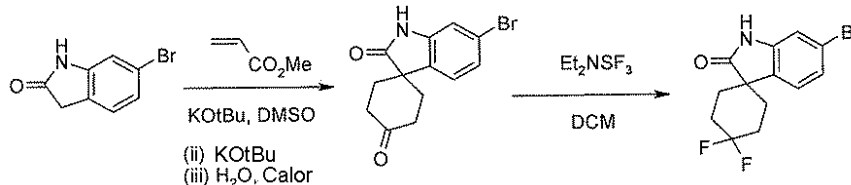
Se obtuvo como un sólido a partir de 6-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona (preparación 8) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 7. El compuesto bruto deseado se obtuvo con rendimiento cuantitativo y se usó sin purificación posterior.

LRMS (m/z): 288 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,26-1,40 (m, 18H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,00 (s ancho, 1H).

Preparación 10

6'-Bromo-4,4-difluoro-espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona



a) 6'-Bromo-espiro[ciclohexano-1,3'-indolina]-2',4-diona

Se añadió terc-butóxido potásico (0,085 g, 0,8 mmol) a una suspensión de 6-bromoindolin-2-ona (preparación 1, 3,00 g, 14,2 mmol) en dimetilsulfóxido (7 ml) y, después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se calentó hasta 40-45 °C y se añadió gota a gota durante 70 minutos acrilato de metilo (4,00 ml, 44,4 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora y luego se añadió más terc-butóxido potásico (3,82 g, 34,0 mmol) en varias porciones durante 30 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 50 °C. La mezcla se calentó entonces hasta 100 °C y se agitó durante 1,5 horas. Se añadió agua (45 ml) y se continuó calentando a 85 °C durante 4 horas y luego se dejó que la mezcla se enfriara durante la noche. El precipitado resultante se filtró y el sólido se lavó con agua y hexanos dando el producto bruto. La recrystalización en alcohol etílico proporcionó el compuesto del epígrafe (1,95 g, 42%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 292/294 (M-1)⁻.

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 1,99-2,08 (m, 2H), 2,13-2,22 (m, 2H), 2,41-2,50 (m, 2H), 2,82-2,92 (m, 2H), 7,07 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=9,0/3,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J=9,0 Hz, 1H), 10,70 (s ancho, 1H).

b) 6'-Bromo-4,4-difluoro-espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,40 ml, 3,1 mmol) gota a gota a una suspensión de 6'-bromo-espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2',4-diona (preparación 10a, 0,30 g, 1,0 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se añadió gota a gota a una mezcla hielo-agua. Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla se neutralizó con una solución acuosa al 4% de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar un aceite. La purificación por cromatografía de fase inversa (Sílice C-18 de Waters®, agua/acetonitrilo/metanol como eluyentes [ácido fórmico al 0,1% v/v tamponado] 0% hasta 60%) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,13 g, 41%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 314/316 (M-1)⁻.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,80-2,20 (m, 6H), 2,60 (m, 2H), 7,02-7,21 (m, 3H), 7,80 (s ancho, 1H).

Preparación 11

4,4-Difluoro-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

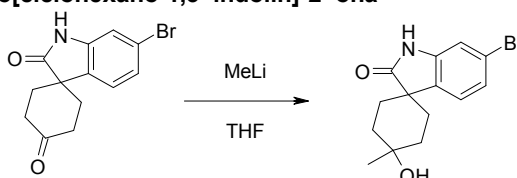


Se obtuvo como un sólido blanco (76%) a partir de 6'-bromo-4,4-difluoro-2-oxo-1,3'-indolin-2-yl]cyclohexano (preparación 10) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 7, seguido por purificación del producto bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 1:1).

- 5 LRMS (m/z): 362 (M-1)⁻.
¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,36 (s, 12H), 1,94-2,18 (m, 6H), 2,54-2,75 (m, 2H), 7,27 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,55 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,26 (s ancho, 1H).

Preparación 12

10 6'-bromo-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona



Se añadió metil litio (1,6M en éter dietílico, 4,89 ml, 7,82 mmol) gota a gota a una solución agitada de 6'-bromo-2-oxo-1,3'-indolin-2-yl]cyclohexano-4-one (preparación 10a, 1,00 g, 3,40 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a -78 °C. La mezcla se calentó hasta 0 °C durante 3 horas y se agitó a temperatura ambiente durante otras 4,5 horas.

- 15 Se añadió a la reacción solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 97:3) dio los dos isómeros puros del compuesto de epígrafe.

Isómero mayoritario (661 mg, 63%) como un sólido blanco

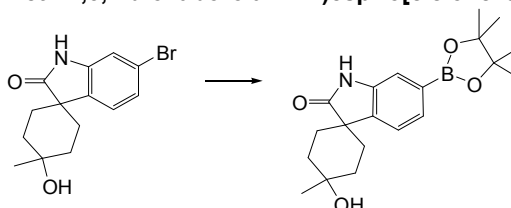
- 20 LRMS (m/z): 310/312 (M+1)⁺.
¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,39 (s, 3H), 1,47-1,60 (m, 3H), 1,78-1,97 (m, 4H), 2,16-2,26 (m, 2H), 7,08 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=8,0/1,65 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,66 (s ancho, 1H).

El isómero minoritario (244 g, 23%) se obtuvo como un sólido blanco

- 25 LRMS (m/z): 310/312 (M+1)⁺.
¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,15 (s ancho, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,61-1,73 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 3H), 2,19-2,28 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,51 (s ancho, 1H).

Preparación 13

4-hidroxi-4-metil-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

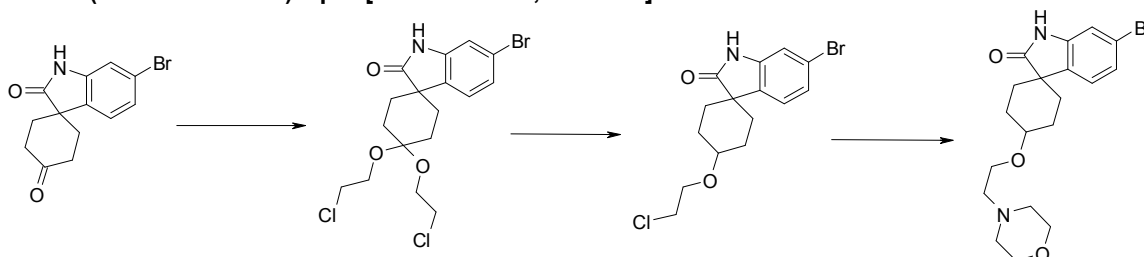


- 30 Se obtuvo como un sólido a partir de 6'-bromo-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 12, isómero mayoritario) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 7. El compuesto bruto deseado se obtuvo con rendimiento cuantitativo y se usó sin purificación posterior.

LRMS (m/z): 358 (M+1)⁺.

35 Preparación 14

6'-bromo-4-(2-morfolinoetoxi)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona



a) 6'-bromo-4,4-bis(2-cloroetoxi)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

Se agitó a temperatura ambiente durante 4 días una mezcla de 6'-bromoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2',4-diona (preparación 10a, 4,0 g, 13,6 mmol), 2-cloroetanol (20 ml), ácido metanosulfónico (0,25 ml) y tamices moleculares recién activados (20 g) en diclorometano (20 ml) y tolueno (40 ml). Se añadió hidrogenocarbonato sódico sólido para

5 neutralizar la mezcla y la suspensión se filtró y se lavó la torta del filtro con varias porciones de diclorometano. El filtrado y las aguas de lavado se combinaron y se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 200:1) dando el compuesto del epígrafe (3,9 g, 66%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 436 (M-1)⁺.

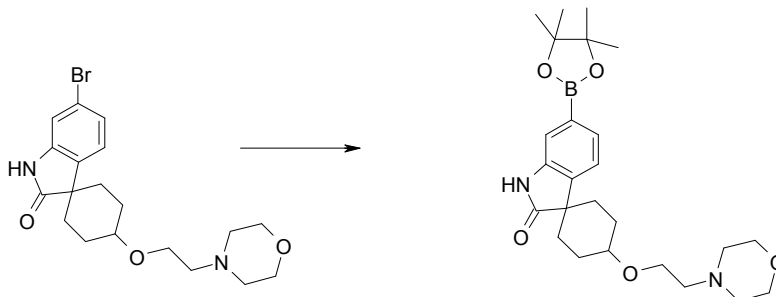
10 ¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 1,69 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 3,74 (m, 6H), 3,81 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 10,48 (s, 1H).

b) 6'-bromo-4-(2-morfolinoetoxi)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

Se añadió gota a gota una solución de borohidruro de cinc (0,25 M en éter dietílico, 3,48 ml, 0,87 mmol) durante un período de 5 minutos a una suspensión agitada, enfriada (baño de hielo) de 6'-bromo-4,4-bis(2-cloroetoxi)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 14a, 0,81 g, 1,9 mmol) en diclorometano (5 ml). Seguidamente, se añadió gota a gota cloruro de trimetilsililo (0,46 ml, 3,64 mmol) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadieron a la mezcla solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo y se continuó agitando durante 1 hora. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar un sólido blanco. El sólido se recogió en N,N'-dimetilformamida (6 ml) y se añadieron morfolina (0,45 ml, 5,1 mmol) y yoduro sódico (0,2 g, 1,6 mmol) y la mezcla se calentó con agitación hasta 85 °C en un tubo sellado. Después de agitar durante la noche, la mezcla se diluyó con agua, se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con solución acuosa 2M de ácido clorhídrico (3 x 20 ml) y la fase acuosa combinada se lavó con acetato de etilo. La solución acuosa resultante se hizo fuertemente básica con hidróxido sódico sólido y luego se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 100:1 hasta 25:1) dando el compuesto del epígrafe (0,21 g, 28%, mezcla 92:8 de isómeros) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 409/411 (M+1)⁺.

30 Preparación 15

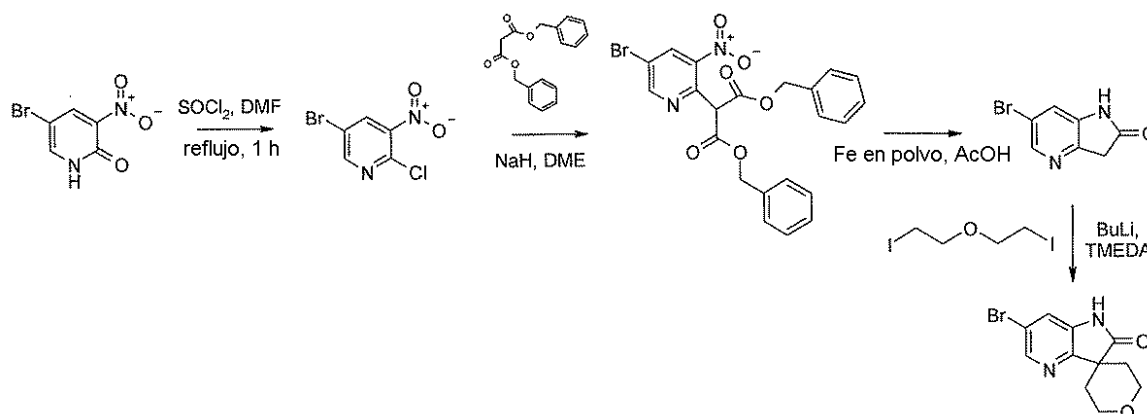
4-(2-morfolinoetoxi)-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

35 Se obtuvo como un aceite marrón a partir de 6'-bromo-4-(2-morfolinoetoxi)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 14) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 7. El compuesto bruto deseado se obtuvo con rendimiento cuantitativo y se usó sin purificación posterior.

LRMS (m/z): 457 (M+1)⁺.

40 Preparación 16

6'-bromo-2,3,5,6-tetrahydroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona



a) 5-Bromo-2-cloro-3-nitropiridina

Se añadió N,N'-dimetilformamida (3 ml) a una mezcla de 5-bromo-2-hidroxi-3-nitropiridina (16,54 g, 80 mmol) y cloruro de tionilo (43 ml) y la mezcla se agitó y se calentó hasta reflujo. Después de 1 hora, la solución se enfrió y el disolvente se evaporó. La mezcla was co-evaporated with toluene to give a dark solid. La purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 10:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (14,63 g, 82%) como un sólido amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 8,38 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 8,70 (d, $J=3,0$ Hz, 1H).

b) 2-(5-Bromo-3-nitropiridin-2-il)malonate de dibencilo

Se añadió malonato de dibencilo (14,35 g, 50,5 mmol) en dimetoxietano (40 ml) gota a gota a una suspensión de hidruro sódico (60% en aceite mineral, 2,00 g, 50,5 mmol) en dimetoxietano (55 ml). Después de la adición la mezcla se agitó 30 minutos más, se añadió gota a gota una solución de bromo-2-cloro-3-nitropiridina (preparación 16a, 6,00 g, 25,3 mmol) en dimetoximetano (50 ml), y la mezcla roja se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en agua, se ajustó el pH de la solución a 3 con ácido clorhídrico acuoso 1M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se disolvió en la cantidad mínima de tolueno y se añadieron varios volúmenes de hexanos mientras se raspaba el recipiente de reacción dando un sólido que después de filtrar y secar proporcionó el compuesto del epígrafe (10,60 g, 80%).

LRMS (m/z): 485/487 ($\text{M}+1$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 5,24 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 7,30-7,35 (m, 10H), 8,61 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

c) 6-Bromo-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2(3H)-ona

Se añadió polvo de hierro (0,82 g, 14,60 mmol) a una solución de 2-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)malonato de dibencilo (preparación 16b, 1,78 g, 3,70 mmol) en ácido acético glacial (50 ml) y la mezcla se calentó con agitación hasta 120 °C. Después de 7 horas, la mezcla se enfrió y se dejó reposar durante la noche. La reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo primero con acetato de etilo y luego con cloroformo. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,42 g, 54%) como un sólido rosa.

LRMS (m/z): 213/215 ($\text{M}+1$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d_6): 3,58 (s, 2H), 7,31 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 10,69 (s ancho, 1H).

d) 6'-bromo-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona

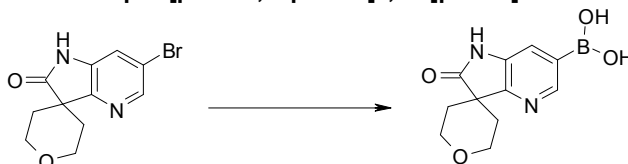
Se obtuvo como un sólido blanquecino (13%) a partir de 6-bromo-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2(3H)-ona (preparación 16c) y 1-yodo-2-(2-yodoetoxi)etano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 2 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2).

LRMS (m/z): 283/285 ($\text{M}+1$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d_6): 1,63-1,84 (m, 4H), 3,87-4,07 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,78 (s ancho, 1H).

Preparación 17

Ácido 2'-oxo-1',2,2',3,5,6-hexahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-6'-ilborónico



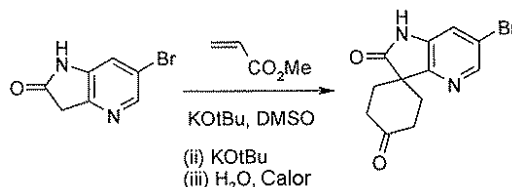
Se cargó un tubo Schlenk con tapa secado en horno con 6'-bromo-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona (preparación 16, 0,350 g, 1,24 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,470 g, 1,85 mmol), acetato potásico (0,240 g, 2,48 mmol) y dimetilsulfóxido (4 ml). El tubo Schlenk se sometió a tres ciclos de evacuación-rellenado con argón y se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano

(0,06 g, 0,07 mmol). Después de otros tres ciclos de evacuación-llenado con argón, se tapó el tubo Schlenk y se colocó en un baño de aceite a 110°C. Después de 16 horas, la mezcla se enfrió y se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico acuoso 2M. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y luego se ajustó el pH de la solución a 6 con solución acuosa 6M de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se evaporó dando el compuesto del epígrafe con rendimiento cuantitativo como un residuo oleoso marrón, que se usó sin purificación posterior.

LRMS (m/z): 249 (M+1)⁺.

Preparación 18

10 **6'-bromoespíro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridina]-2',4(1'H)-dione**



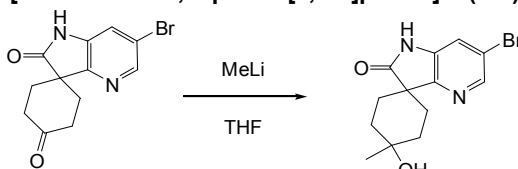
Se añadió terc-butóxido potásico (0,03 g, 0,27 mmol) a una suspensión de 6-bromo-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2(3H)-ona (preparación 16c, 0,87 g, 4,1 mmol) en dimetilsulfóxido (4 ml) y, después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se calentó hasta 40-45 °C y se añadió gota a gota durante 60 minutos acrilato de metilo (1,14 ml, 12,71 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas y luego se añadió más terc-butóxido potásico (1,4 g, 12,21 mmol) en varias porciones durante 30 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 50 °C. La mezcla se calentó entonces hasta 100 °C y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (20 ml) y se continuó calentando a 85 °C durante 2 horas y luego se dejó que la mezcla se enfriara durante la noche. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (0,60 g, 50%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 293/295 (M-1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 2,14 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 7,40 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,44 (s ancho, 1H).

Preparación 19

30 **6'-bromo-4-hidroxi-4-metilespíro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona**



Se añadió gota a gota metil litio (1,6 M en éter dietílico, 4,88 mL, 7,81 mmol) a una solución agitada de 6'-bromoespíro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridina]-2'(1'H)-diona (preparación 18, 1,00 g, 3,39 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) en -78 °C. La mezcla se calentó hasta 0°C durante 3 h y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota a -78 °C más metil litio (1,6 M en éter dietílico, 4,24 mL, 6,78 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió a la reacción solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (0,1% de Et₃N en hexanos/acetato de etilo 1:1 a 3:1) dio los dos isómeros puros del compuesto del epígrafe.

El isómero mayoritario (283 g, 27%) se obtuvo como un sólido blanco

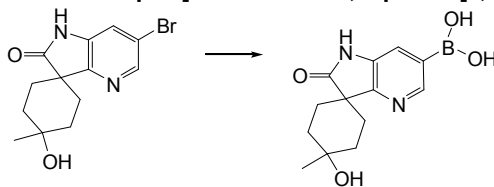
LRMS (m/z): 309/311 (M-1)⁻.

40 El isómero minoritario (260 g, 25%) se obtuvo como un sólido blanco

LRMS (m/z): 309/311 (M-1)⁻.

Preparación 20

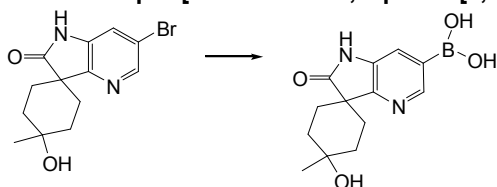
45 **Ácido 4-hidroxi-4-metil-2'-oxo-1',2'-dihidroespíro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridina]-6'-ilborónico**



Se obtuvo como un sólido a partir de 6'-bromo-4-hidroxi-4-metilespíro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona (preparación 19, isómero mayoritario) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 17. El compuesto bruto deseado se obtuvo con rendimiento cuantitativo y se usó sin purificación posterior.

LRMS (m/z): 275 (M-1)⁻.

Preparación 21

Ácido 4-hidroxi-4-metil-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-*b*]piridina]-6'-ilborónico

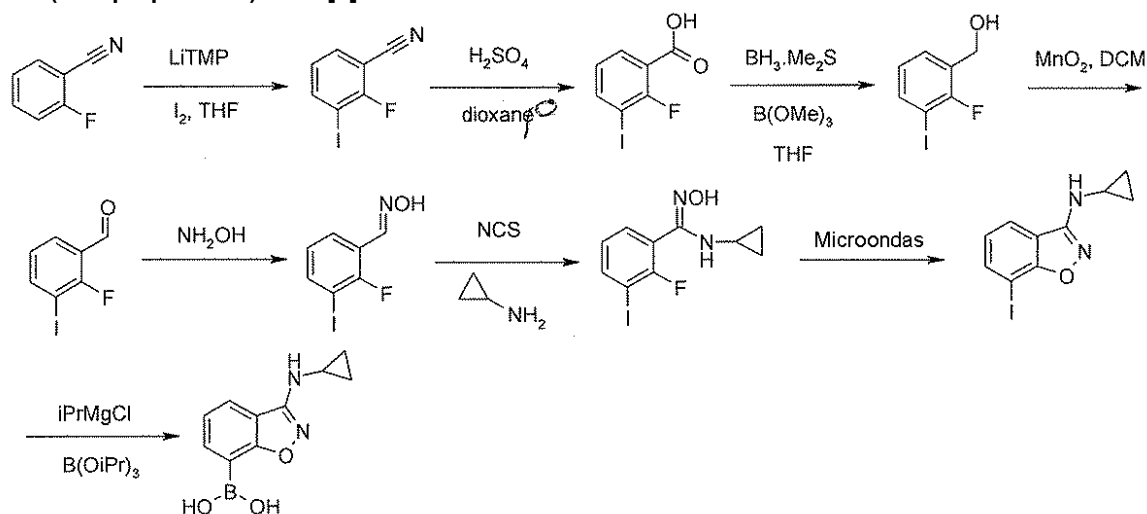
5

Se obtuvo como un sólido blanco (27%) a partir de 6'-bromo-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona (preparación 19, isómero minoritario) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 17 seguido de purificación por cromatografía ultrarrápida (100% de diclorometano a diclorometano/metanol/ácido acético 70:29:1). El residuo obtenido se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el compuesto del epígrafe.

10

LRMS (m/z): 275 (M-1)⁻.

Preparación 22

Ácido 3-(ciclopropilamino)benzo[d]isoxazol-7-ilborónico

15

a) 2-Fluoro-3-yodobenzonitrilo

Se añadió *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 16,8 mL, 42 mmol) gota a gota a una solución agitada de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (6,90 mL, 141 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) en -78 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -50 °C, después se añadió gota a gota 2-fluorobenzonitrilo (4,4 g, 37 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) a la mezcla a -78 °C. La reacción se calentó hasta -50 °C a lo largo de un periodo de 30 minutos y después se volvió a enfriar hasta -78 °C y se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio a la reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 20:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (7,86 g, 87%) como un sólido.

25

¹H-NMR δ (CDCl₃): 7,04 (t, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,99-8,04 (m, 1H).**b) Ácido 2-fluoro-3-yodobenzoico**

Una mezcla de 2-fluoro-3-yodobenzonitrilo (preparación 22a, 5,00 g, 20,2 mmol), dioxano (16 mL) y ácido sulfúrico (25 mL) se calentó hasta 115 °C. Después de 4 horas, la mezcla se enfrió y se filtró. Se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el compuesto del epígrafe (4,42 g, 82%) como un sólido.

30

LRMS (m/z): 265 (M-1)⁻.

35

¹H-NMR δ (CDCl₃): 6,94-7,01 (m, 1H), 7,90-7,97 (m, 2H).**c) (2-Fluoro-3-yodofenil)metanol**

Se añadió gota a gota borato de trimetilo (1,92 mL, 17,2 mmol) a una solución agitada de ácido 2-fluoro-3-yodobenzoico (preparación 22b, 4,39 g, 16,5 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante otros 15 minutos a esta temperatura. Después se añadió complejo de borane-sulfuro de metilo (10 M, 4,4 mL, 44 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) a la mezcla a 0 °C y la mezcla después se dejó calentar a la temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se inactivó cuidadosamente por adición gota a gota de metanol (10 mL). Después de

40

agitar durante una noche, la mezcla se concentró a vacío y se añadió acetato de etilo al residuo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de potasio, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (4,03 g, 97%) como un aceite.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1,85 (t, J=6,0 Hz, 1H), 4,78 (d, J=6,0 Hz, 2H), 6,93 (t, J=9,0 Hz, 1H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,66-7,71 (m, 1H).

d) 2-Fluoro-3-yodobenzaldehído

Se añadió óxido de manganeso (IV) (15,40 g, 177 mmol) en pequeñas porciones a una solución agitada de (2-fluoro-3-yodofenil)metanol (preparación 22c, 4,03 g, 16 mmol) en diclorometano (140 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C. Después de 3 horas, la mezcla se filtró a través de Celite® y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del epígrafe (2,10 g, 53%) como un sólido blanco.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 7,07 (t, J=9,0Hz, 1H), 7,82-7,88 (m, 1H), 7,99-8,04 (m, 1H), 10,34 (s, 1H).

e) 2-Fluoro-3-yodobenzaldehído oxima

Se añadió una solución acuosa al 50% de hidrocloreto de hidroxilamina (9 mL, 64,8 mmol) a una suspensión agitada de 2-fluoro-3-yodobenzaldehído (preparación 22d, 2,10 g, 8,4 mmol) en etanol (10 mL) y la mezcla se calentó ligeramente hasta que se formó una solución. Después de agitar durante 3 días a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío y se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el compuesto del epígrafe (2,15 g, 97%) como un sólido.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 6,91-6,96 (m, 1H), 7,71-7,80 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

f) N-Ciclopropil-2-fluoro-N'-hidroxi-3-yodobencimidamida

Se añadió N-clorosuccinimida (1,20 g, 8,9 mmol) en pequeñas porciones a una solución agitada de 2-fluoro-3-yodobenzaldehído oxima (preparación 22e, 2,15 g, 8,1 mmol) en N,N'-dimetilformamida (3 mL) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a 55 °C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se recogió en tetrahidrofurano (10 mL), se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió gota a gota ciclopropilamina (2,90 mL, 41,9 mmol). Después de 3 horas agitando a temperatura ambiente, se añadió agua a la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el compuesto del epígrafe (2,53 g, 96%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 321 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,35-0,43 (m, 4H), 2,41-2,47 (m, 1H), 5,64 (s ancho, 1H), 6,96 (t, J=6,0Hz, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,80-7,86 (m, 1H).

g) N-Ciclopropil-7-yodobenzo[d]isoxazol-3-amina

Una mezcla de N-ciclopropil-2-fluoro-N'-hidroxi-3-yodobencimidamida (preparación 22f, 2,15 g, 8,1 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (1,30 mL, 8,7 mmol) en tetrahidrofurano (13 mL) se calentó a 150 °C durante 150 minutos en un Biotage Initiator Microwave Synthesizer. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 3:1) para dar el compuesto del epígrafe (1,61 g, 68%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 301 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,68-0,73 (m, 2H), 0,84-0,90 (m, 2H), 2,81-2,88 (m, 1H), 6,97 (t, J=9,0Hz, 1H), 7,55 (d, J=9,0Hz, 1H), 7,87 (d, J=9,0Hz, 1H).

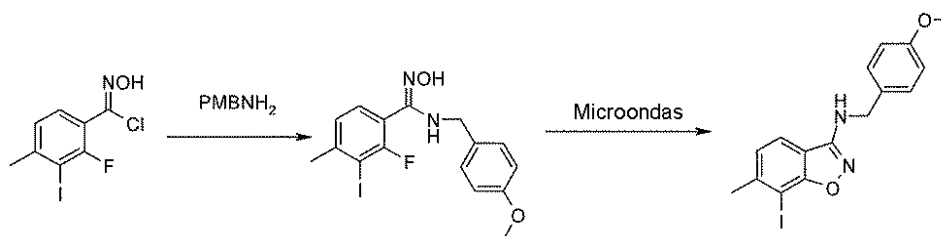
h) Ácido 3-(ciclopropilamino)benzo[d]isoxazol-7-ilborónico

Se añadió gota a gota cloruro de isopropil magnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 2,83 mL, 5,7 mmol) a lo largo de 20 minutos a una solución agitada de N-ciclopropil-7-yodobenzo[d]isoxazol-3-amina (preparación 22g, 0,50 g, 1,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a -10 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C, después se añadió gota a gota borato de triisopropilo (1,15 mL, 5,0 mmol) a lo largo de 10 minutos y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C. Después, la mezcla se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después se añadió agua, la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y el pH se ajustó a 1 con ácido clorhídrico acuoso 2M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico y el sólido se filtró y se secó para dar el compuesto del epígrafe (140 mg, 39%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 219 (M+1)⁺.

Preparación 23

7-Yodo-N-(4-metoxibencil)-6-metilbenzo[d]isoxazol-3-amina



a) 2-Fluoro-N'-hidroxi-3-yodo-N-(4-metoxibencil)-4-metilbencimidamida

5 S añadió gota a gota 4-metoxibencilamina (2,00 mL, 15,2 mmol) a una solución de cloruro de 2-fluoro-N'-hidroxi-3-yodo-4-metilbencimidóilo (WO2006094187, 1,46 g, 4,7 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar un semisólido. El sólido se trituró con una mezcla de hexanos/éter dietílico y el sólido se filtró y se secó para dar el compuesto del epígrafe (1,66 g, 86%) como un sólido blanco.

10 LRMS (m/z): 415 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 2,50 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,07 (d, J=6,0 Hz, 2H), 5,61 (s ancho, 1H), 6,60-6,86 (m, 2H), 7,04-7,12 (m, 3H), 7,21-7,26 (m, 1H).

b) 7-Yodo-N-(4-metoxibencil)-6-metilbenzo[d]isoxazol-3-amina

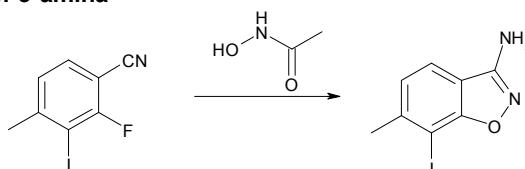
15 Se añadió gota a gota 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,31 mL, 2,0 mmol) a una solución de 2-fluoro-N'-hidroxi-3-yodo-N-(4-metoxibencil)-4-metilbencimidamida (preparación 23a, 0,80 g, 1,9 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla se calentó después en condiciones de microondas ("Initiator sixty" de Biotage®) a 150 °C durante 4 horas en atmósfera de argón. La mezcla se vertió después en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 10:1 a 4:1) para dar el compuesto del epígrafe (0,29 g, 38%) como un sólido blanco.

20 LRMS (m/z): 395 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 2,56 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,39 (s ancho, 1H), 4,51 (d, J=6,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,07 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J=9,0 Hz, 2H).

25 Preparación 24

7-Yodo-6-metil-1,2-bencisoxazol-3-amina



30 Se añadió *tert*-butóxido de potasio (2,20 g, 19,2 mmol) a una solución de N-hidroxiacetamida (1,44 g, 19,2 mmol) en N,N'-dimetilformamida (25 mL) en argón. La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadió 2-fluoro-3-yodo-4-metilbenzimidamida (WO2006094187, 2,00 g, 7,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadieron cantidades adicionales de N-hidroxiacetamida (0,29 g, 3,9 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (0,45 g, 3,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 9:1) para dar el compuesto del epígrafe (1,79 g, 81%) como un sólido.

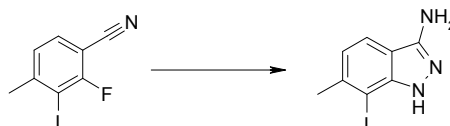
35 LRMS (m/z): 275 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 2,58 (s, 3H), 7,13 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J=9,0 Hz, 1H).

40

Preparación 25

7-Yodo-6-metil-1H-indazol-3-amina

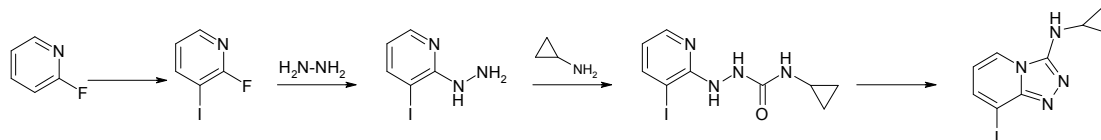


45 Una solución de monohidrato de hidrazina (0,56 mL, 11,6 mmol) y 2-fluoro-3-yodo-4-metilbenzimidamida (WO2006094187, 1,00 g, 3,8 mmol) en etanol (7 mL) se agitó y se calentó a 100 °C en un tubo sellado. Después de agitar durante una noche, la mezcla se enfrió y se añadió agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y hexanos, y después se secó a vacío dando el compuesto del epígrafe (0,91 g, 87%) como un sólido amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 2,55 (s, 3H), 4,09 (s ancho, 2H), 6,96 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 8,87 (s ancho, 1H).

Preparación 26

5 **N-Ciclopropil-8-yodo[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina**



a) **2-Fluoro-3-yodopiridina**

10 Se obtuvo como un sólido amarillo (63%) siguiendo el procedimiento que se describe en *J. Org. Chem.* **1993**, 58 (27), 7832-7838.

b) **2-Hidrazino-3-yodopiridina**

15 Se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (12,50 mL, 256 mmol) a una solución de 2-fluoro-3-yodopiridina (preparación 26a, 5,72 g, 25,7 mmol) en etanol (43 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después a 35 °C durante 24 horas más. Después, el disolvente se evaporó a vacío y se añadió agua. El sólido blanco que se formó se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del epígrafe (2,78 g, 46%) como un sólido blanco que se usó sin más purificación.

LRMS (m/z): 236 (M+1)⁺.

20 c) **N-Ciclopropil-2-(3-yodopiridin-2-il)hidrazinacarboxamida**

25 Se añadió ciclopropilamina (0,12 g, 2,2 mmol) en diclorometano (3 mL) a una solución de trifosgeno (0,22 g, 0,74 mmol) en diclorometano (5 mL) a 0 °C en argón. Después se añadió trietilamina (0,59 mL, 4,2 mmol) en diclorometano (3 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se enfrió a 0 °C. Se añadió 2-hidrazino-3-yodopiridina (preparación 26b, 0,50 g, 2,1 mmol) en diclorometano (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se enfrió a 0 °C y precipitó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para dar el compuesto del epígrafe (0,56 g, 83%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 319 (M+1)⁺.

30 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d_6): 0,37 (m, 2H), 0,55 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 6,48 (s ancho, 1H), 6,49 (s ancho, 1H), 6,52 (dd, $J = 7,4/4,7$ Hz, 1H), 7,51 (s ancho, 1H), 7,64 (s ancho, 1H), 7,98 (dd, $J = 7,4/1,4$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 4,7/1,4$ Hz, 1H).

d) **N-Ciclopropil-8-yodo[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina**

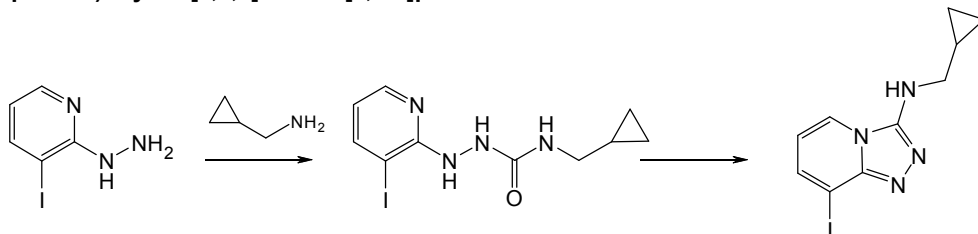
35 Una mezcla de N-ciclopropil-2-(3-yodopiridin-2-il)hidrazinacarboxamida (preparación 26c, 0,56 g, 1,8 mmol) y oxloruro de fósforo (7 mL) se agitó a 75 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió lentamente a una mezcla de hielo y agua y después se alcalinizó a pH 8 con solución acuosa de hidróxido de sodio. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto del epígrafe (0,50 g, 88%) como un sólido.

40 LRMS (m/z): 301/302 (M+1)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d_6): 0,50-0,55 (m, 2H), 0,71-0,77 (m, 2H), 2,75-2,82 (m, 1H), 6,52 (dd, $J = 6,0/6,0$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H).

Preparación 27

45 **N-(Ciclopropilmetil)-8-yodo[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina**



a) **N-(Ciclopropilmetil)-2-(3-yodopiridin-2-il)hidrazinacarboxamida**

50 Se obtuvo como un sólido blanco (85%) a partir de 2-hidrazino-3-yodopiridina (preparación 26b) y ciclopropilmetanamina siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 26c.

LRMS (m/z): 333 (M+1)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 0,15 (m, 2H), 0,43 (m, 2H), 0,92 (m, 1H), 3,13 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 5,76 (s ancho, 1H), 6,51-6,65 (m, 3H), 7,96 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H).

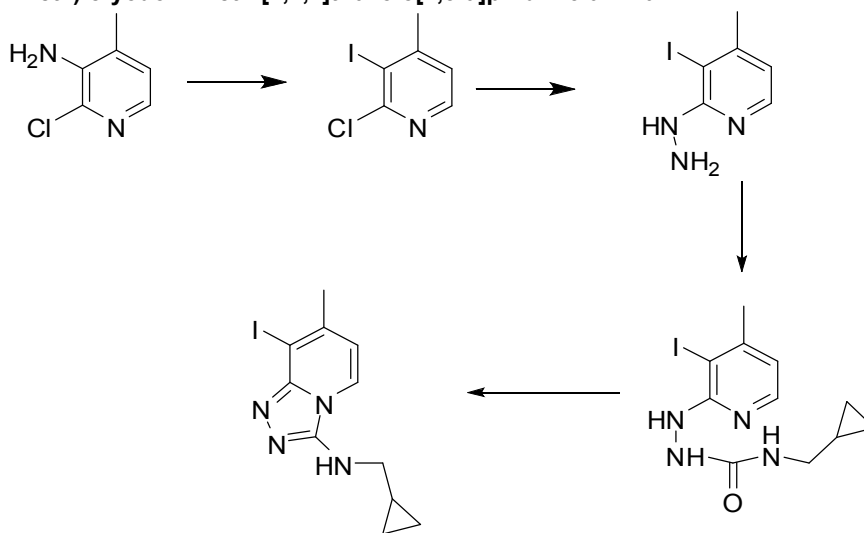
b) N-(Ciclopropilmetil)-8-yodo[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina

Se obtuvo como un sólido (33%) a partir de N-(ciclopropilmetil)-2-(3-yodopiridin-2-il)hidrazinacarboxamida (preparación 27a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 26d.

5 LRMS (m/z): 315 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (MeOD): 0,39 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,29 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,46 (m, 1H).

Preparación 28

10 N-(Ciclopropilmetil)-8-yodo-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina**a) 2-Cloro-3-yodo-4-metilpiridina**

Una mezcla de 2-cloro-4-metilpiridin-3-amina (1,0 g, 7,0 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (4,4 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (0,5 g, 7,5 mmol) en agua (8 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C y después se añadió gota a gota a una solución agitada de yoduro de potasio (1,6 g, 9,6 mmol) en agua (9 mL). La mezcla se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se extrajo con éter dietílico y la fase orgánica se lavó con tiosulfato de sodio acuoso, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío. El producto bruto se recrystalizó en hexano dando el compuesto del epígrafe (0,88 g, 47%) como un sólido blanco.

20 LRMS (m/z): 254 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 2,50 (s, 3H), 7,05 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J=4,9 Hz, 1H).

b) 2-Hidrazinil-3-yodo-4-metilpiridina

Una mezcla de 2-cloro-3-yodo-4-metilpiridina (preparación 28a, 2,0 g, 7,9 mmol) e hidrato de hidazina (1,2 mL, 24,2 mmol) en piridina (12 mL) en atmósfera de argón se agitó y se calentó a reflujo. Después de 24 horas, la mezcla se enfrió y se evaporó a sequedad. La mezcla bruta se trituró con agua y el sólido se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto del epígrafe (1,71 g, 87%) que se usó sin más purificación en la siguiente reacción.

25 LRMS (m/z): 250 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 2,36 (s, 3H), 4,00 (s ancho, 2H), 6,25 (s ancho, 1H), 6,57 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J=5,0 Hz, 1H).

c) N-(Ciclopropilmetil)-2-(3-yodo-4-metilpiridin-2-il)hidrazinacarboxamida

Se añadió gota a gota una solución de ciclopropilmethanamina (0,33 mL, 3,7 mmol) en diclorometano (2 mL) a una solución de trifosgeno (0,39 g, 1,3 mmol) en diclorometano (15 mL) mantenida a 0 °C en atmósfera de argón. Después de 5 minutos, se añadió gota a gota una solución de trietilamina (1,0 mL, 7,2 mmol) en diclorometano y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar dos horas, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota 2-hidrazinil-3-yodo-4-metilpiridina (preparación 28b, 0,91 g, 3,6 mmol) en diclorometano (8 mL). La mezcla se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El sólido precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para dar el compuesto del epígrafe (0,85 g, 68%) como un sólido beige.

40 LRMS (m/z): 347 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,13-0,18 (m, 2H), 0,40-0,46 (m, 2H), 0,91-0,96 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 3,11 (t, J=6,3 Hz, 2H), 5,69 (s ancho, 1H), 6,20 (s ancho, 1H), 6,60 (s ancho, 1H), 6,74 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J=5,0 Hz, 1H).

45 d) N-(Ciclopropilmetil)-8-yodo-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina

Una mezcla de N-(ciclopropilmetil)-2-(3-yodo-4-metilpiridin-2-il)hidrazinacarboxamida (preparación 28c, 0,85 g, 2,5 mmol) y oxocloruro de fósforo (10 mL) se agitó a 75 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y añadió lentamente a una mezcla de hielo-agua y después se añadió acetato de etilo. A la mezcla bifásica, agitada, enfriada, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio hasta que la capa acuosa alcanzó un pH de 8. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a vacío dando el compuesto del epígrafe (0,77 g, 96%) como un sólido amarillo pálido.

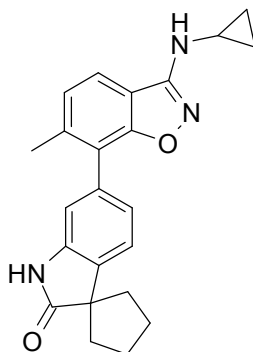
LRMS (m/z): 329 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 0,24-0,29 (m, 2H), 0,44-0,50 (m, 2H), 1,11-1,21 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 6,66 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,70 (t, J=5,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J=7,0 Hz, 1H).

10

Ejemplo 1

6'-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona



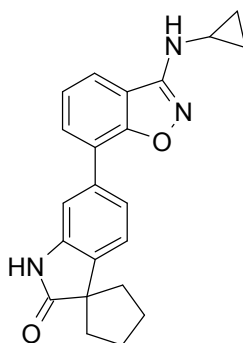
15 Se cargó un tubo Schlenk con tapa secado en horno con 6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 4, 0,060 g, 0,19 mmol), N-ciclopropil-7-yodo-6-metilbenzo[d]isoxazol-3-amina (WO2006094187, 0,090 g, 0,29 mmol), 1,4-dioxano (1,2 mL) y una solución 2M acuosa de carbonato de cesio (0,29 mL, 0,58 mmol). El tubo Schlenk se sometió a tres ciclos de evacuación-rellenado con argón y se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) diclorometano (0,015 g, 0,02 mmol). Después de otros tres ciclos de evacuación-retollenado con argón, el tubo Schlenk se cerró y la mezcla se agitó y calentó en un baño de aceite a 100-110 °C. Después de 20 horas, la mezcla se enfrió y se repartió entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,017 g, 28%) como un sólido amarillo.

25 LRMS (m/z): 374 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 0,71-0,77 (m, 2H), 0,86-0,92 (m, 2H), 1,90-2,30 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,79-2,86 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,05 (dd, J=1,4, 7,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,27 (s ancho, 1H).

30 Ejemplo 2

6'-(3-(Ciclopropilamino)benzo[d]isoxazol-7-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona



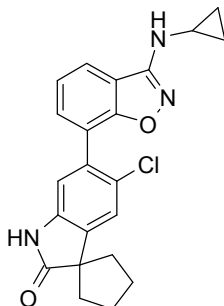
Se obtuvo como un sólido blanco (70%) a partir de ácido 3-(ciclopropilamino)benzo[d]isoxazol-7-ilborónico (preparación 22) y 6'-bromo-espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 2) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el ejemplo 1 seguido de purificación por cromatografía instantánea (99:1 diclorometano/metanol).

35 LRMS (m/z): 360 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,71-0,77 (m, 2H), 0,86-0,92 (m, 2H), 1,89-1,99 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, 4H), 2,17-2,30 (m, 2H), 2,84-2,97 (m, 1H), 7,27 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,55 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,86 (s ancho, 1H).

40

Ejemplo 3

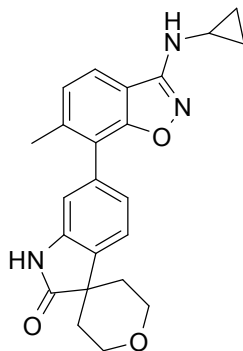
5'-Cloro-6'-(3-(ciclopropilamino)benzo[d]isoxazol-7-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona

Se obtuvo como un sólido blanco (14%) a partir de ácido 3-(ciclopropilamino)benzo[d]isoxazol-7-ilborónico (preparación 22) y 6'-bromo-5'-cloro-2'-ona (preparación 3) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el ejemplo 1 seguido de purificación por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo 1:1 a 1:3).

LRMS (m/z): 394 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,71-0,76 (m, 2H), 0,85 - 0,91 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,90-2,15 (m, 6H), 2,18-2,28 (m, 2H), 2,85-2,91 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,56 (dd, J=7,0/1,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=7,0/1,5 Hz, 1H), 7,95 (s ancho, 1H).

Ejemplo 4

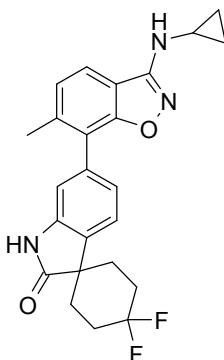
6-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro-[indolina-3,4'-piran]-2-ona

Se obtuvo como un sólido blanco (42%) a partir de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona (preparación 7) y N-ciclopropil-7-yodo-6-metilbenzo[d]isoxazol-3-amina (WO2006094187) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el ejemplo 1 seguido de purificación por cromatografía instantánea (diclorometano/metanol 98:2).

LRMS (m/z): 390 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 0,48-0,57 (m, 2H), 0,66-0,75 (m, 2H), 1,72-1,83 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,57-,2,70 (m, 1H), 3,80-3,92 (m, 4H), 4,01-4,14 (m, 4H), 6,85 (s ancho, 1H), 6,99 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,19-7,27 (m, 2H), 7,64 (d, J=9,0 Hz, 1H), 10,52 (s ancho, 1H).

Ejemplo 5

6'-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-4,4-difluoro-1,3'-indolin]-2'-ona

Se obtuvo como un sólido blanco (35%) a partir de 4,4-difluoro-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 11) y N-ciclopropil-7-yodo-6-metilbenzo[d]isoxazol-3-amina (WO2006094187) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el ejemplo 1 seguido de purificación

por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo 60:40 a 25:75).

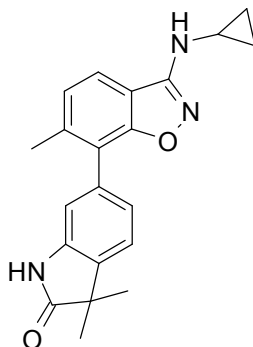
LRMS (m/z): 424 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,69-0,74 (m, 2H), 0,84-0,90 (m, 2H), 2,05-2,10 (m, 4H), 2,12-2,22 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,55-2,77 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 6,98 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J=8,0/1,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,46 (d, J=7,0 Hz, 1H).

5

Ejemplo 6

6-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona



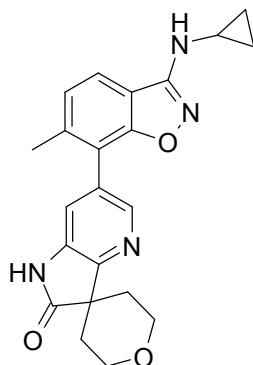
10 Se obtuvo como un sólido amarillento (10%) a partir de 3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (preparación 9) y N-ciclopropil-7-yodo-6-metilbenzo[d]isoxazol-3-amina (WO2006094187) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el ejemplo 1 seguido de purificación por cromatografía instantánea (diclorometano/metanol 98:2).

LRMS (m/z): 348 (M+1)⁺.

15 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 0,91-0,99 (m, 2H), 1,05-1,14 (m, 2H), 1,72 (s, 6H), 2,33 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 3,03-3,18 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 7,33 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,66 (s ancho, 1H).

Ejemplo 7

20 **6'-(3-(ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-2,3,5,6-tetrahydroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona**



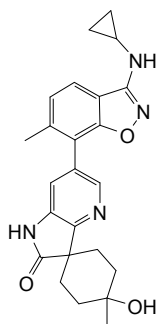
25 Se obtuvo como un sólido blanco (64%) a partir de N-ciclopropil-7-yodo-6-metil-1,2-bencisoxazol-3-amina (WO2006094187) y ácido 2'-oxo-1',2,2',3,5,6-hexahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridina]-6'-ilborónico (preparación 17) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el ejemplo 1 seguido de purificación por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, agua/acetonitrilo/metanol as eluyentes [0,1% v/v de ácido fórmico tamponado] 0% a 60%).

LRMS (m/z): 391 (M+1)⁺.

30 ¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 0,54 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 10,77 (s, NH).

Ejemplo 8

6'-(3-(ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona



5 Se obtuvo como un sólido gris (31%) a partir de ácido 4-hidroxi-4-metil-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-*b*]piridina]-6'-ilborónico (preparación 21) y N-ciclopropil-7-yodo-6-metil-1,2-bencisoxazol-3-amina (WO2006094187) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el ejemplo 1 seguido de purificación por cromatografía instantánea (diclorometano/metanol 94:6).

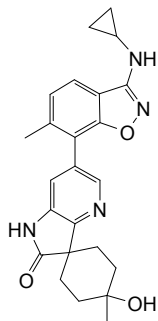
LRMS (m/z): 417 (M-1)⁻.

¹H-NMR δ (CD₃OD): 0,63 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,29 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 7,24 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,62 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H).

10

Ejemplo 9

6'-(3-(ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-*b*]piridin]-2'(1'H)-ona



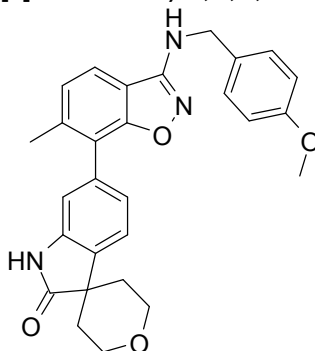
15 Se obtuvo como un sólido blanco (47%) a partir de ácido 4-hidroxi-4-metil-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-*b*]piridina]-6'-ilborónico (preparación 20) y N-ciclopropil-7-yodo-6-metil-1,2-bencisoxazol-3-amina (WO2006094187) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el ejemplo 1 seguido de purificación por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters©, agua/acetonitrilo/metanol as eluyentes [0,1% v/v de ácido fórmico tamponado] 30% a 50%).

20 LRMS (m/z): 417 (M-1)⁻.

¹H-NMR δ (CD₃OD): 0,63 (s ancho, 2H), 0,79 (s ancho, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,72 (d, J=11,8 Hz, 2H), 1,89 (d, J=12,4 Hz, 2H), 2,16 (t, J=11,8 Hz, 2H), 2,31 (t, J=11,5 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 7,24 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,63 (d, J=7,2 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H).

25 Ejemplo 10

6-(3-(4-Metoxibencilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona



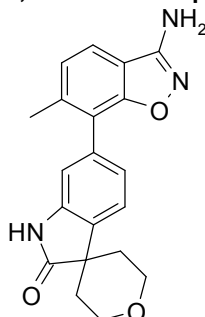
30 Se obtuvo como un sólido blanco (30%) a partir de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona (preparación 7) y 7-yodo-N-(4-metoxibencil)-6-metilbenzo[d]isoxazol-3-amina (preparación 23) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el ejemplo 1 seguido de purificación por cromatografía instantánea (diclorometano/metanol 97:3).

LRMS (m/z): 470 (M+1)⁺.

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3): 1,70 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,95-3,99 (m, 2H), 4,25-4,27 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,08-7,17 (m, 1H), 7,32-7,47 (m, 5H).

Ejemplo 11

5 **6-(3-Amino-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona**



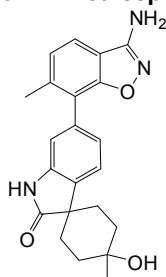
10 A una solución de 6-(3-(4-metoxibencilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona (ejemplo 10, 0,12 g, 0,26 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió ácido trifluoroacético (2 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadieron agua e hidrógeno-carbonato de sodio para neutralizar el ácido trifluoroacético. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 96:4) para dar el compuesto del epígrafe (38 mg, 44%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 350 ($\text{M}+1$)⁺.

15 $^1\text{H-NMR } \delta$ (DMSO-d_6): 1,76-1,86 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 3,80-3,95 (m, 2H), 4,03-4,12 (m, 2H), 6,36 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,99 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 10,49 (s, 1H).

Ejemplo 12

20 **6'-(3-Amino-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona**



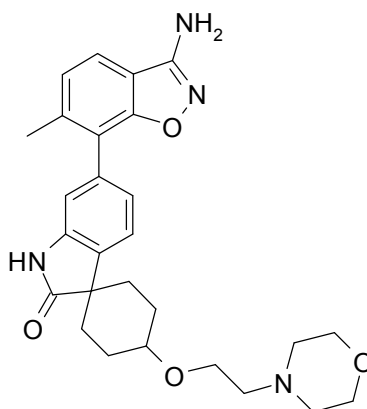
20 Se obtuvo como un sólido beige (62%) a partir de 4-hidroxi-4-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2-ona (preparación 13) y 7-yodo-6-metil-1,2-benzisoxazol-3-amina (preparación 24) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el ejemplo 1 seguido de purificación por cromatografía instantánea (diclorometano/metanol 94:6).

25 LRMS (m/z): 378 ($\text{M}+1$)⁺.

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CD_3OD): 1,44 (s, 3H), 1,56 (d, $J=13,2$ Hz, 2H), 2,00 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 7,02 (s, 1H), 7,09 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,65 (m, 2H).

Ejemplo 13

30 **6'-(3-Amino-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-4-(2-morfolinoetoxi)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona**



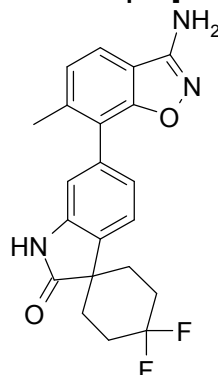
Se obtuvo como un sólido blanco (16%, sin determinar la forma isomérica exacta) a partir de 7-yodo-6-metil-1,2-benzisoxazol-3-amina (preparación 24) y 4-(2-morfolinoetoxi)-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 15) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el ejemplo 1 seguido de purificación por cromatografía instantánea (diclorometano/metanol 97:3).

LRMS (m/z): 477 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 1,61 (m, 2H), 1,91 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,44-2,53 (m, 6H), 3,57 (m, 7H), 6,36 (s ancho, NH₂), 6,83 (s, 1H), 6,96 (d, J=7,69 Hz, 1H), 7,21 (d, J=7,97 Hz, 1H), 7,48 (d, J=7,69 Hz, 1H), 7,67 (d, J=7,97 Hz, 1H), 10,36 (s ancho, NH)

Ejemplo 14

6'-(3-Amino-6-metil-1,2-bencisoxazol-7-il)-4,4-difluoro-espiro[ciclohexano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona



a) 4,4-difluoro-6'-{3-[(4-metoxibencil)amino]-6-metil-1,2-bencisoxazol-7-il}espiro[ciclohexano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona

Se obtuvo como un sólido amarillo claro (96%) a partir de 7-yodo-N-(4-metoxibencil)-6-metilbenzo[d]isoxazol-3-amina (preparación 23) y 4,4-difluoro-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 11) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el ejemplo 1 seguido de purificación por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 9:1).

LRMS (m/z): 384 (M+1)⁺.

b) 6'-(3-Amino-6-metil-1,2-bencisoxazol-7-il)-4,4-difluoro-espiro[ciclohexano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona

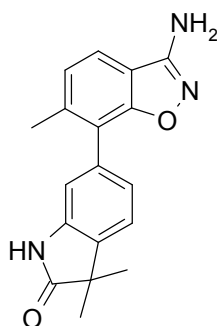
Se obtuvo como un sólido blanco (57%) a partir de 4,4-difluoro-6'-{3-[(4-metoxibencil)amino]-6-metil-1,2-bencisoxazol-7-il}espiro[ciclohexano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (ejemplo 14a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el ejemplo 11 seguido de purificación por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 90:10).

LRMS (m/z): 504 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 1,89-2,00 (m, 4H), 2,08-2,20 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,39-2,50 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,99 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,0 Hz, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 15

6-(3-Amino-6-metil-1,2-bencisoxazol-7-il)-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona



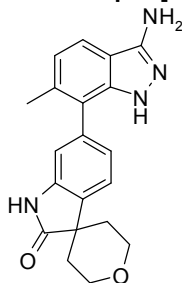
Se obtuvo como un sólido (94%) a partir de 7-yodo-6-metilbenzo[d]isoxazol-3-amina (preparación 24) y 3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (preparación 9) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el ejemplo 1 seguido de purificación por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 9:1).

LRMS (m/z): 308 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CD₃OD): 1,41 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 6,93 (s, 1H), 7,03 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,0 Hz, 1H).

10 Ejemplo 16

6'-(3-Amino-6-metil-1H-indazol-7-il)-2',3',5',6'-tetrahydroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona



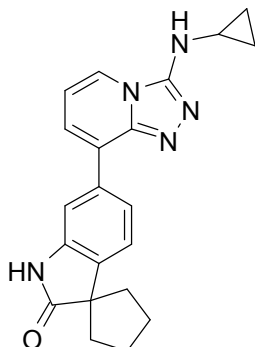
Se obtuvo como un sólido blanco (29%) a partir de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3',5',6'-tetrahydroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona (preparación 7) y 7-yodo-6-metil-1H-indazol-3-amina (preparación 25) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el ejemplo 1 seguido de purificación por cromatografía instantánea (diclorometano/metanol 95:5).

LRMS (m/z): 349 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 1,75-1,85 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 3,80-3,90 (m, 2H), 4,03-4,12 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,0 Hz, 1H), 10,48 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ejemplo 17

6'-[3-(Ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il]espiro[ciclopentano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona



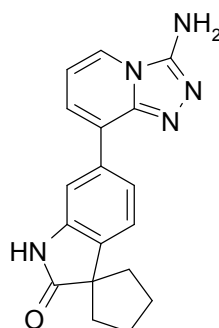
Se obtuvo como un sólido blanco (2%) a partir de N-ciclopropil-8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina (preparación 26) y 6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 4) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el ejemplo 1 seguido de purificación por cromatografía instantánea (diclorometano a 85:15 diclorometano/metanol).

LRMS (m/z): 360 (M+1)⁺.

30

Ejemplo 18

6'-[3-Amino[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il]espiro[ciclopentano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona



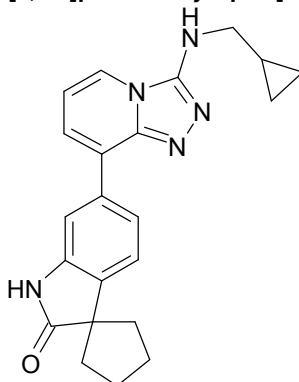
- 5 Se obtuvo como un subproducto (12%) a partir de *N*-ciclopropil-8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-amina (preparación 26) y 6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 4) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el ejemplo 1 seguido de purificación por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 85:15).

LRMS (m/z): 320 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (DMSO-*d*₆): 1,75-2,05 (m, 8H), 6,44 (s, 2H), 6,85 (d, *J*=8,0, 1H), 7,34 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,04 (d, *J*=6,0 Hz, 1H).

10 Ejemplo 19

6'-(3-(Ciclopropilmetil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-8-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-(1'*H*)-ona



- 15 Se obtuvo como un sólido (20%) a partir de *N*-(ciclopropilmetil)-8-yodo[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-amina (preparación 27) y 6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 4) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el ejemplo 1.

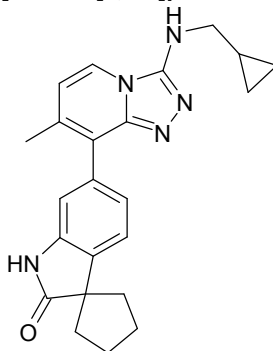
LRMS (m/z): 374 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (DMSO-*d*₆): 0,28-0,33 (m, 2H), 0,47-0,53 (m, 2H), 1,17-1,26 (m, 1H), 1,78-2,02 (m, 8H), 3,28 (m, 2H), 6,80 (t, *J*=5,5 Hz, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,33 (d, *J*=6,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J*=1,4/7,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 8,14 (d, *J*=6,9 Hz, 1H), 10,47 (s, 1H).

20

Ejemplo 20

6'-(3-(Ciclopropilmetilamino)-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-8-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona



- 25 Se obtuvo como un sólido blanco (49%) a partir de 6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 4) y *N*-(ciclopropilmetil)-8-yodo-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-amina (preparación 28) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el ejemplo 1 seguido de purificación por cromatografía instantánea (98:2 diclorometano/metanol).

LRMS (m/z): 388 (M+1)⁺.

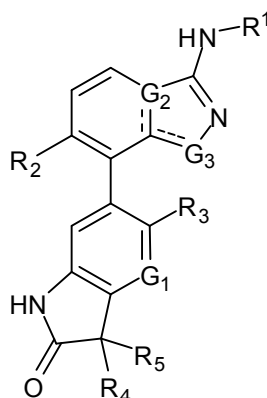
ES 2 384 365 T3

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6): 0,27-0,31 (m, 2H), 0,45-0,52 (m, 2H), 1,11-1,21 (m, 1H), 1,80-2,05 (m, 8H), 2,16 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 6,64 (t, $J=6,6$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,00 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 10,37 (s, 1H).

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

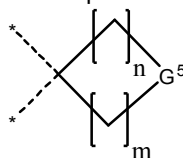


(I)

5 en la que

R¹ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalquilo C₃₋₆, un grupo cicloalquil C₃₋₆-alquileo C₁₋₂ y un grupo aril C₅₋₁₀-alquileo C₁₋₂, en donde el grupo cicloalquilo y el grupo arilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de grupos alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄ lineales o ramificados.

- 10
- R² se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos metilo.
 - R³ se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y átomos de halógeno.
 - cada uno de R⁴ y R⁵, independientemente, representa un grupo alquilo C₁₋₃, o R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cíclico de fórmula



15 en donde cada uno de n y m independientemente representa un número entero de 1 a 2 y G⁵ se selecciona de -O- y -C(R⁷R⁸)- en donde

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, morfolino y grupo morfolino-etoxi,

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en átomo de hidrógeno, átomo de halógeno y grupo alquilo C₁₋₄,

- 20
- G¹ se selecciona de un átomo de nitrógeno o un grupo -CH=
 - G² se selecciona de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono aromático, y
 - G³ se selecciona de un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno

y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

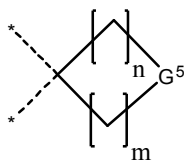
25 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopropilmetilo, o un grupo bencilo en donde el grupo bencilo está opcionalmente sustituido con un grupo metoxi.

30 3. Un compuesto según la reivindicación 2, en donde R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo ciclopropilo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R² representa un grupo metilo.

35 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R³ representa un átomo de hidrógeno.

40 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ independientemente representa un grupo metilo, o R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cíclico de fórmula



en donde cada uno de n y m independientemente representa un número entero de 1 a 2 y G^5 se selecciona de $-O-$ y $-C(R^7R^8)-$, en donde R^7 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo y grupos morfolino-etoxi, R^8 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo,

5

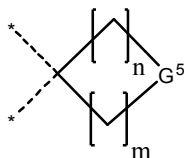
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde G^2 representa un átomo de carbono aromático.

10

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde G^3 representa un átomo de oxígeno.

15

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo ciclopropilo, R^2 representa un grupo metilo, R^3 representa un átomo de hidrógeno, cada uno de R^4 y R^5 independientemente representa un grupo metilo, o R^4 y R^5 forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cíclico de fórmula



20

en donde cada uno de n y m independientemente representa un número entero de 1 a 2 y G^5 se selecciona de $-O-$ y $-C(R^7R^8)-$, en donde R^7 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo y grupos morfolino-etoxi, R^8 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo, G^2 representa un átomo de carbono aromático y G^3 representa un átomo de oxígeno.

25

10. Un compuesto según la reivindicación 1, que es uno de:

6'-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona

6'-(3-(Ciclopropilamino)-benzo[d]isoxazol-7-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona

5'-Cloro-6'-(3-(ciclopropilamino)benzo[d]isoxazol-7-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona

30

6-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona

6'-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-4,4-difluoroespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

6-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona

6'-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona

35

6'-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona

6'-(3-(Ciclopropilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona

6-(3-(4-Metoxibencilamino)-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-2',3',5',6'-tetra-hidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona

40

6-(3-Amino-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona

6'-(3-Amino-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

6'-(3-Amino-6-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)-4-(2-morfolinoetoxi)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

6'-(3-Amino-6-metil-1,2-bencisoxazol-7-il)-4,4-difluoroespiro[ciclohexano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona

6-(3-Amino-6-metil-1,2-bencisoxazol-7-il)-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

45

6-(3-Amino-6-metil-1H-indazol-7-il)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolina-3,4'-piran]-2-ona

6'-(3-(Ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona

6'-(3-Amino[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona

6'-(3-(Ciclopropilmetil)amino[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona

6'-(3-(Ciclopropilmetilamino)-7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona

50

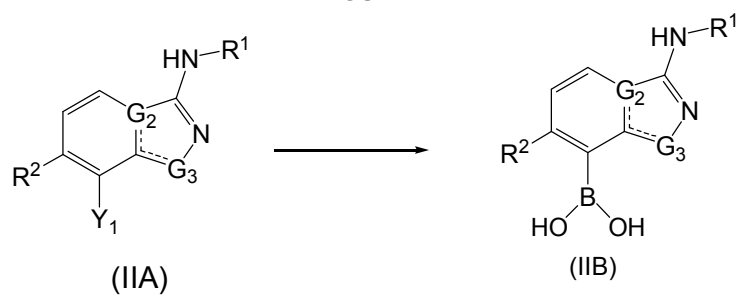
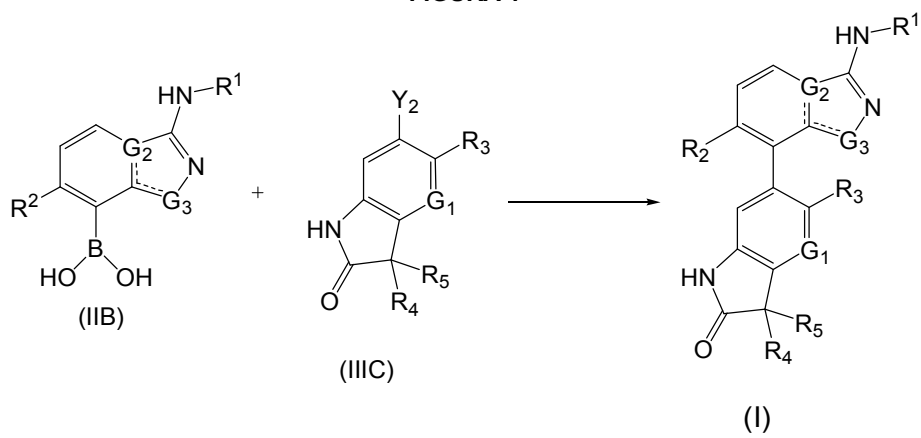
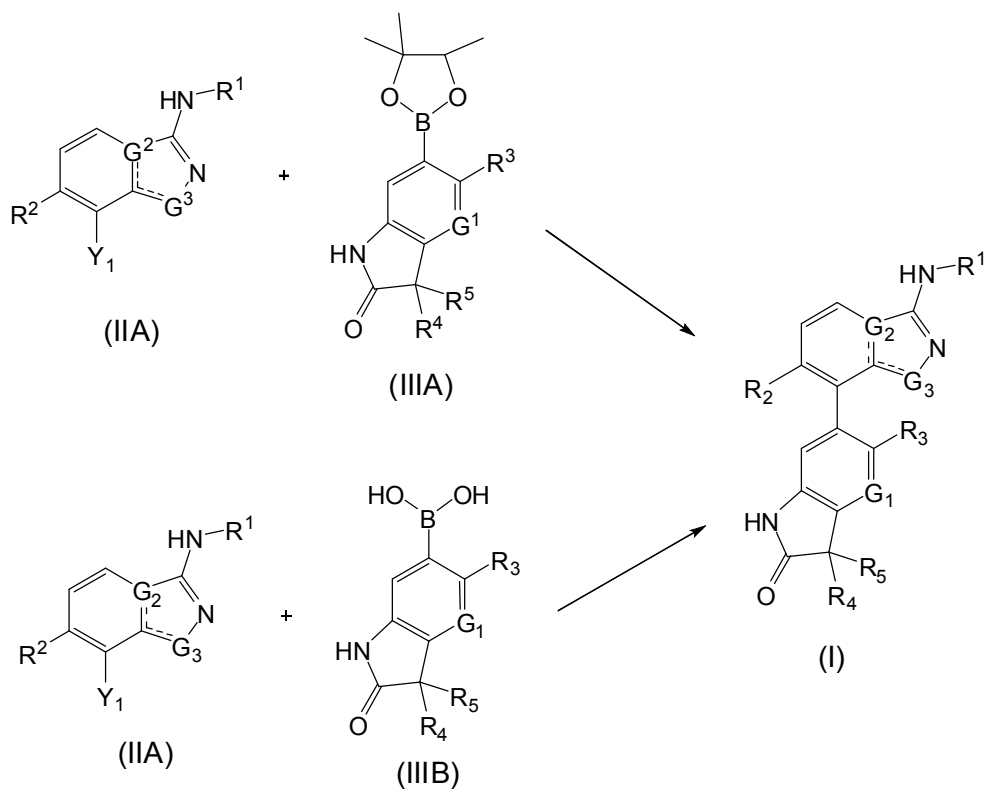
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por inhibición de la proteína quinasa activada por mitógenos p38.

55

12. Un compuesto según la reivindicación 11, donde el estado patológico o enfermedad es artritis reumatoide, lesión por isquemia-reperfusión, isquemia cerebral focal, síndrome coronario agudo, EPOC, enfermedad de

Crohn, síndrome del intestino irritable, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, osteoartritis o mieloma múltiple.

- 5 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 14. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad según una cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12.
- 15 15. Un producto de combinación que comprende:
(i) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10; y
(ii) otro compuesto seleccionado de (1) antagonistas de receptores muscarínicos M3, (2) agonistas β_2 , (3) inhibidores de PDE4, (4) corticosteroides, (5) antagonistas de leucotrieno D4, (6) inhibidores de egfr-quinasa, (7) antagonistas del receptor de adenosina A_{2B} , (8) agonistas del receptor NK1, (9) antagonistas de CRTh2, (10) inhibidores de syk quinasa, (11) antagonistas de CCR3, (12) antagonistas de VLA-4, (13) metotrexato, (14) inhibidores de JAK3, (15) inhibidores de DHODH y (16) un DMARD (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad).



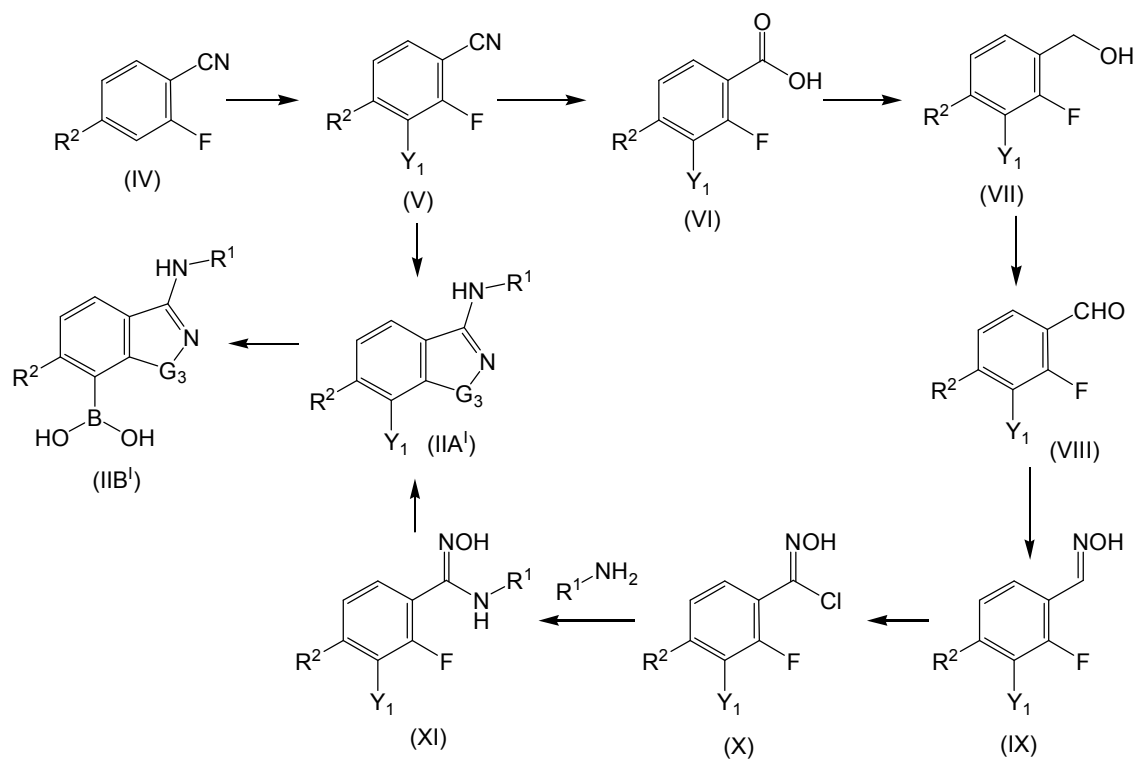


FIGURA 4

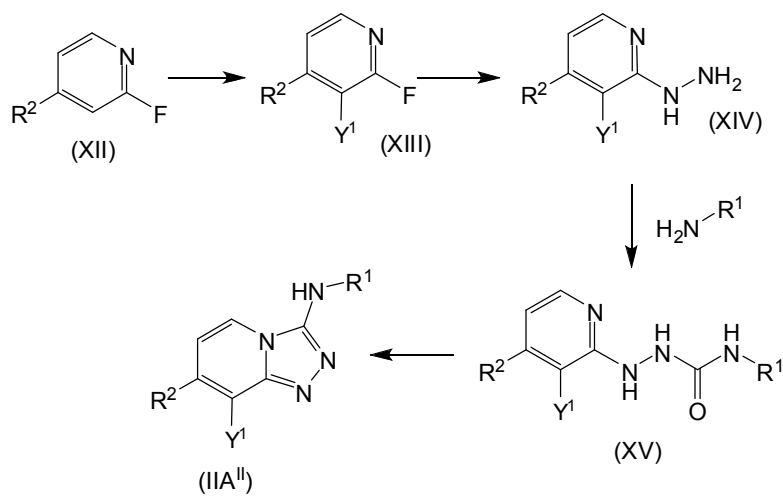


FIGURA 5

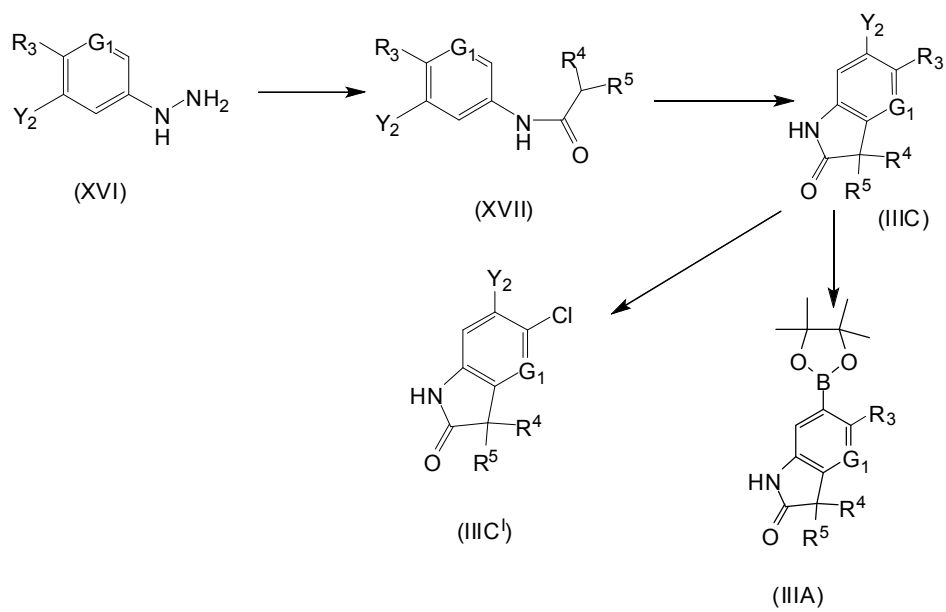


FIGURA 6

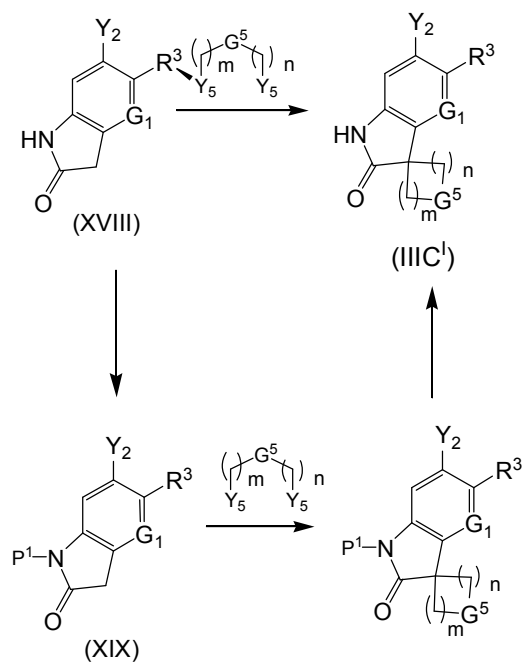


FIGURA 7

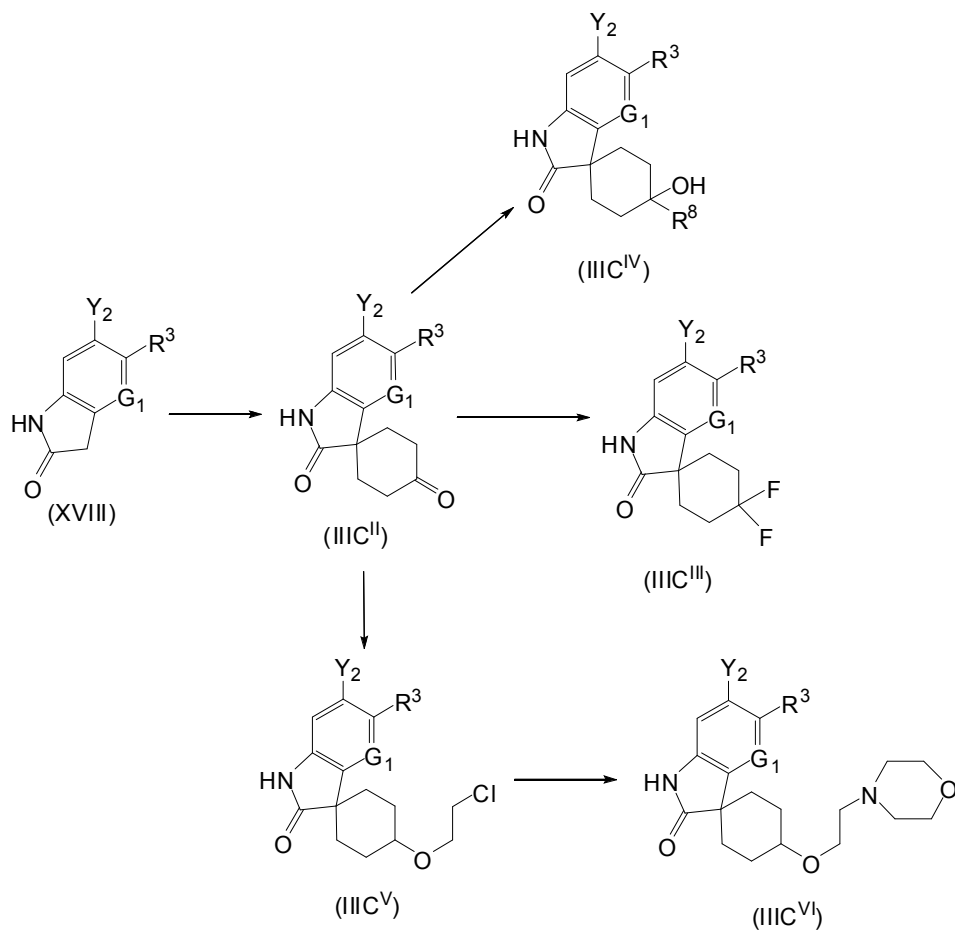


FIGURA 8

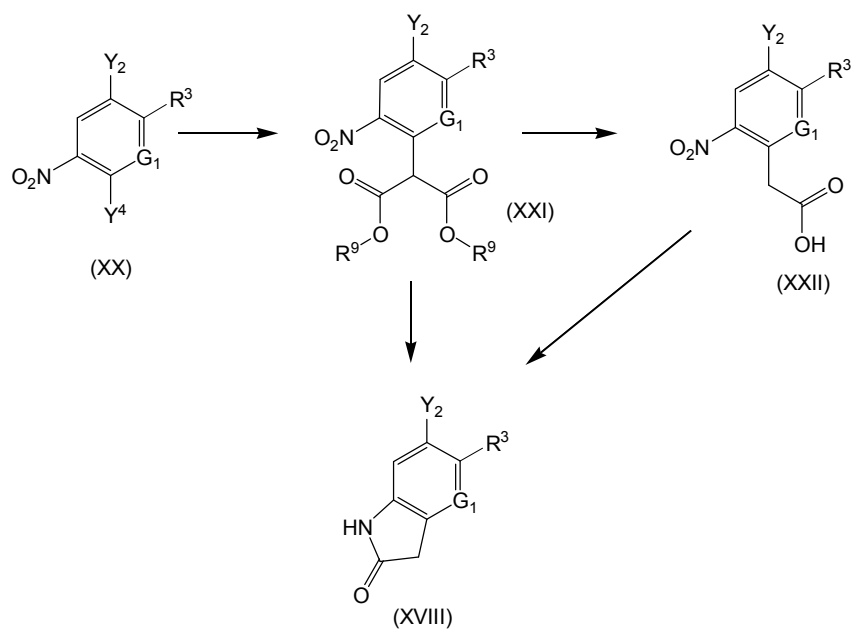


FIGURA 9