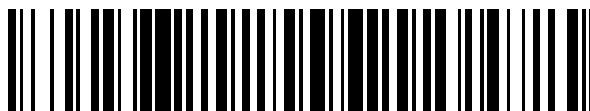


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 420 846**

51 Int. Cl.:

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2009 E 09709135 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 2242749**

54 Título: **Nuevas piridinonas y piridazinonas**

30 Prioridad:

05.02.2008 US 26204

15.12.2008 US 122510

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

27.08.2013

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

DEWDNEY, NOLAN JAMES;

KENNEDY-SMITH, JOSHUA;

KONDRU, RAMA K.;

LOE, BRADLEY E.;

LOU, YAN;

MCINTOSH, JOEL;

OWENS, TIMOTHY D.;

SOTH, MICHAEL;

SWEENEY, ZACHARY KEVIN y

TAYGERLY, JOSHUA PAUL GERGELY

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 420 846 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

Nuevas piridinonas y piridazinonas

5 La presente invención se refiere al uso de nuevos derivados que inhiben la Btk y son útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias provocadas por una activación aberrante de las células B. Los nuevos derivados de 5-fenil-1H-piridin-2-ona y 6-fenil-2H-piridazin-3-ona aquí descritos son útiles para el tratamiento de la artritis.

10 Las proteína-quinasa constituyen uno de los grupos más grandes de enzimas humanas y regulan muchos procesos de señalización distintos mediante la adición de grupos fosfato a las proteínas (Hunter, Cell 50, 823-829, 1987). De modo específico, las tirosina-quinasa fosforilan el resto fenólico de los restos tirosina de las proteínas. El grupo de las tirosina-quinasa incluye miembros que controlan el crecimiento, la migración y diferenciación de las células. Una actividad anormal de las quinasa puede intervenir en un gran número de enfermedades humanas, incluidos los
15 cánceres y las enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Debido a que las proteína-quinasa se hallan entre los reguladores clave de la señalización celular, constituyen una diana cuando se pretende modular la función celular con inhibidores de quinasa de moléculas pequeñas y, de este modo, constituyen también una diana para el diseño de buenos fármacos. Además del tratamiento de procesos patológicos mediados por las quinasa, los inhibidores selectivos y eficaces de la actividad de las quinasa son también útiles para la investigación de procesos de
20 señalización celular y para la identificación de otras dianas de interés terapéutico.

Existen indicios suficientes de que las células B desempeñan un papel clave en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Las terapias basadas en proteínas que reducen los niveles de células B, por ejemplo el Rituxan, son eficaces contra las enfermedades autoinflamatorias originadas por autoanticuerpos, por ejemplo la
25 artritis reumatoide [Rastetter y col., Annu. Rev. Med. 55, 477, 2004]. Por consiguiente, los inhibidores de las proteína-quinasa que tienen un papel en la activación de las células B podrían ser una terapia útil para las patologías mediadas por las células B, por ejemplo la producción de autoanticuerpos.

La señalización con el receptor de células B (BCR) controla un abanico de respuestas de las células B, incluidas la proliferación y diferenciación de las células maduras que producen anticuerpos. La BCR es un punto regulador clave para la actividad de las células B y una señalización aberrante puede provocar la desregulación de la proliferación de células B y la formación de autoanticuerpos patógenos, que conducen a múltiples enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. La tirosina-quinasa de Bruton (Btk) es una quinasa no asociada a BCR, que se halla próxima a
30 membranas y situada inmediatamente después del BCR. Se ha constatado que la falta de Btk bloquea la señalización del BCR y, por ello, la inhibición de la Btk podría ser una estrategia terapéutica útil para bloquear los procesos patológicos mediados por las células B.

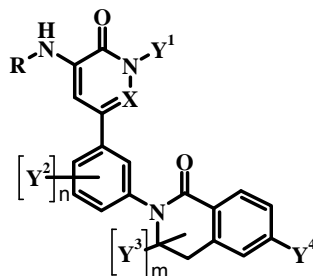
La Btk forma parte del grupo Tec de las tirosina-quinasa y se ha demostrado que es un regulador crítico del desarrollo temprano de las células B y de la activación y supervivencias de las células B maduras (Khan y col., Immunity 3, 283, 1995); Ellmeier y col., J. Exp. Med. 192, 1611, 2000). La mutación de la Btk en seres humanos conduce al estado patológico de la agammaglobulinemia unida a X (XLA) (revisada por Rosen y col., New Eng. J. Med. 333, 431, 1995; y Lindvall y col., Immunol. Rev. 203, 200, 2005). Estos pacientes tienen el sistema inmunológico comprometido y presentan un desequilibrio en la maduración de las células B, niveles menores de inmunoglobulina y de células B periféricas, disminución de las respuestas inmunes independientes de las células T, así como una movilización atenuada del calcio después de una estimulación del BCR.
45

Se han obtenido también indicios del rol de la Btk en las enfermedades autoinmunes e inflamatorias en modelos de ratones deficientes en Btk. En los modelos murinos preclínicos de lupus eritematoso sistémico (SLE), los ratones deficientes de Btk presentan una mejora marcada en progreso de la enfermedad. Además, los ratones deficientes de Btk son resistentes a la artritis inducida con colágeno (Jansson y Holmdahl, Clin. Exp. Immunol. 94, 459, 1993). Se ha demostrado que un inhibidor selectivo de la Btk presenta una eficacia dependiente de la dosis en un modelo de artritis en ratones (Pan y col., Chem. Med. Chem. 2, 58-61, 2007).
50

La Btk se expresa también en células distintas de las células B que pueden intervenir en procesos patológicos. Por ejemplo, la Btk se expresa en mastocitos y los mastocitos derivados de médula ósea deficientes en Btk ponen de manifiesto el desequilibrio de la desgranulación inducida por antígeno (Iwaki y col., J. Biol. Chem. 280, 40261, 2005). Esto demuestra que la Btk podría ser útil para tratar respuestas patológicas a mastocitos, por ejemplo la alergia y el asma. También los monocitos de pacientes XLA, en los que está ausente la actividad de la Btk, presentan una menor producción de TNF-alfa después de la estimulación (Horwood y col., J. Exp. Med. 197, 1603, 2003). Por consiguiente, la inflamación mediada por el TNF-alfa podría modularse con inhibidores de la Btk de molécula pequeña. Se ha publicado además que la Btk desempeña un papel en la apoptosis (Islam y Smith, Immunol. Rev.
60

178, 49, 2000) y según esto los inhibidores de la Btk podrían ser útiles para el tratamiento de ciertos linfomas de células B y leucemias (Feldhahn y col., J. Exp. Med. 201, 1837, 2005).

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I:

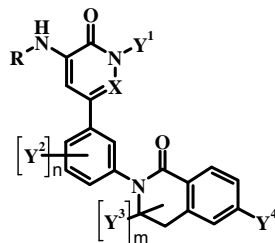


I

5 en la que:

- R es H, $-R^1$, $-R^1-R^2-R^3$ o $-R^2-R^3$;
 R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y está opcionalmente sustituido
 10 por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, ciano o haloalquilo inferior;
 R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NH$ o $-S(=O)_2$;
 R^3 es H o R^4 ; dicho R^4 es alquilo inferior, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo,
 15 cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o hetero-
 cicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, nitro,
 amino, ciano o haloalquilo inferior;
 X es CH o N;
 Y^1 es H o alquilo inferior;
 cada Y^2 es con independencia halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno
 20 o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior y halógeno;
 n es el número 0, 1, 2 ó 3;
 Y^3 es H, halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes
 elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, amino y halógeno;
 m es el número 0 ó 1;
 25 Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} , en el que Y^{4a} es H o halógeno; Y^{4b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o
 más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi
 inferior; Y^{4c} es cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre el
 grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi inferior; e Y^{4d} es
 30 amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La solicitud proporciona también un compuesto de la fórmula I:



I

- en la que:
- 35 R es H, $-R^1$, $-R^1-R^2-R^3$, $-R^1-R^3$ o $-R^2-R^3$;
 R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y está opcionalmente
 sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino,
 amido, ciano, oxo o haloalquilo inferior;
 R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NR^2$, $-NHC(=O)O$, $-C(=NH)NR^2$ o $-S(=O)_2$; en el que R^2 es H o alquilo inferior;

- 5 R^3 es H o R^4 ; en el que R^4 es alquilo inferior, amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, hidroxilo-alquilo inferior, hidroxilo-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-sulfonilo, (alquilo inferior)-sulfonamido, carbamato, carboxi, éster, amido, acilo, halógeno, nitro, amino, ciano, oxo o haloalquilo inferior;
- 10 X es CH o N;
 Y^1 es H, alquilo inferior o haloalquilo inferior;
 cada Y^2 es con independencia halógeno, oxima o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, haloalquilo inferior, carboxi, amino y halógeno;
- 15 n es el número 0, 1, 2 ó 3;
 Y^3 es H, halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, amino y halógeno;
- 20 m es el número 0 ó 1;
 Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} ; en el que Y^{4a} es H o halógeno; Y^{4b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi inferior; Y^{4c} es cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi inferior; e Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxi-alquilo inferior o hidroxilo-alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En una variante de la fórmula I, Y^1 es metilo.

En una variante de la fórmula I, X es CH.

En una variante de la fórmula I, n es 1 y m es 0.

30 En una variante de la fórmula I, Y^3 es H.

En una variante de la fórmula I, Y^2 es metilo. En una variante de la fórmula I, Y^2 es hidroximetilo.

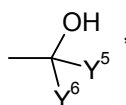
35 En una variante de la fórmula I, Y^2 es hidroxietilo.

En una variante de la fórmula I, Y^2 es halógeno.

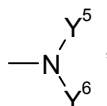
En una variante de la fórmula I, Y^4 es



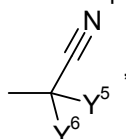
40 en la que, Y^5 es halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior. En una variante de la fórmula I, en la que Y^4 es



en el que Y^5 y Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior. En una variante de la fórmula I, en la que Y^4 es



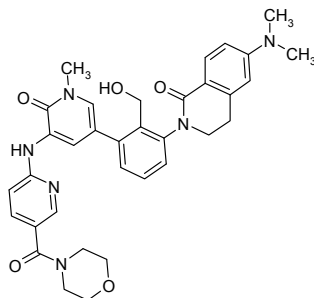
45 en el que Y^5 y Y^6 son con independencia H o alquilo inferior. En una variante del compuesto anterior, en el que Y^4 es



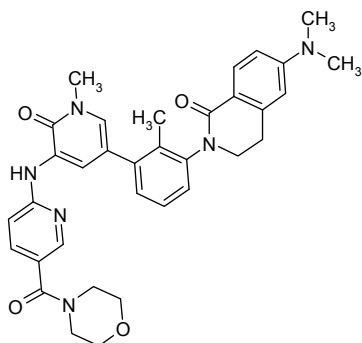
en el que Y^5 y Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una variante de la fórmula I, R es $-R^1-R^2-R^3$, en el que R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

- 5 En una variante, la fórmula I es la 6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ons (I-2) de la fórmula

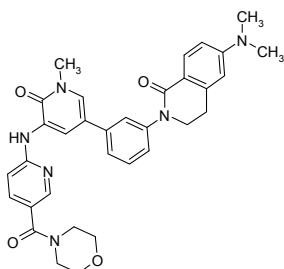


la 6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ons (I-3) de la fórmula

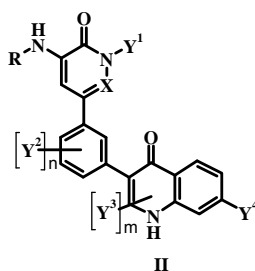


10

o la 6-dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ons (I-1) de la fórmula



La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula II,

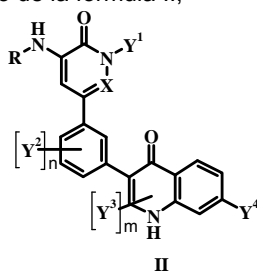


15

en la que:
R es H, $-R^1$, $-R^1-R^2-R^3$ o $-R^2-R^3$;

- R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, ciano o haloalquilo inferior;
 R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NH$ o $-S(=O)_2$;
 R^3 es H o R^4 ; en el que R^4 es alquilo inferior, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, ciano o haloalquilo inferior;
 X es CH o N;
 Y^1 es H o alquilo inferior;
 cada Y^2 es con independencia halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior y halógeno;
 n es el número 0, 1, 2 ó 3;
 Y^3 es H, halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, amino y halógeno;
 m es el número 0 ó 1;
 Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} , en el que Y^{4a} es H o halógeno; Y^{4b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi inferior; Y^{4c} es cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi inferior; e Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La solicitud proporciona también un compuesto de la fórmula II,



- en la que:
 R es H, $-R^1$, $-R^1-R^2-R^3$, $-R^1-R^3$ o $-R^2-R^3$;
 R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo inferior;
 R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NR^2$ o $-S(=O)_2$; en el que R^2 es H o alquilo inferior;
 R^3 es H o R^4 ; en el que R^4 es alquilo inferior, amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, ciano o haloalquilo inferior;
 X es CH o N;
 Y^1 es H, alquilo inferior o haloalquilo inferior;
 cada Y^2 es con independencia halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, haloalquilo inferior, carboxi, amino y halógeno;
 n es el número 0, 1, 2 ó 3;
 Y^3 es H, halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, amino y halógeno;
 m es el número 0 ó 1;
 Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} , en el que Y^{4a} es H o halógeno; Y^{4b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi inferior; Y^{4c} es cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi inferior; e Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxi-alquilo inferior o hidroxilo-alquilo inferior;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una variante de la fórmula II, Y^1 es metilo.

En una variante de la fórmula II, X es CH.

En una variante del compuesto anterior, n es 1 y m es 0.

5 En una variante de la fórmula II, Y³ es H.

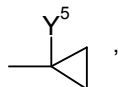
En una variante de la fórmula II, Y² es metilo.

10 En una variante de la fórmula II, Y² es hidroximetilo.

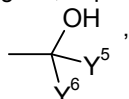
En una variante de la fórmula II, Y² es hidroxietilo.

En una variante de la fórmula II, Y² es halógeno.

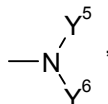
15 En una variante de la fórmula II, Y⁴ es



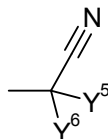
en el que Y⁵ es halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior. En una variante de la fórmula II, Y⁴ es



20 en el que Y⁵ y Y⁶ son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior. En una variante de la fórmula II, Y⁴ es



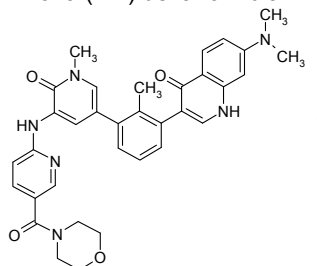
en el que Y⁵ y Y⁶ son con independencia H o alquilo inferior. En una variante de la fórmula II, Y⁴ es



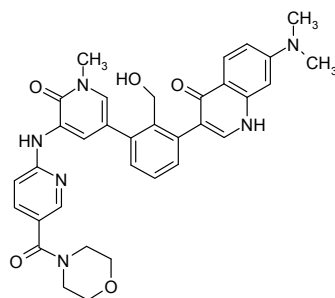
25 en el que Y⁵ y Y⁶ son con independencia H, alquilo inferior o alquilo inferior.

En una variante de la fórmula II, R es -R¹-R²-R³; R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

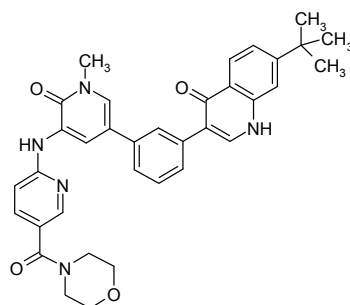
30 En una variante, la fórmula II es la 7-dimetilamino-3-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-4-ona (II-2) de la fórmula



de la fórmula

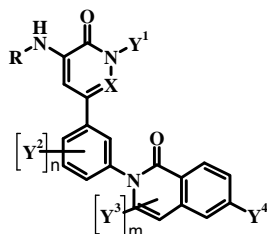


o la 7-tert-butil-3-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-4-ona (II-1) de la fórmula



5

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula III,



III

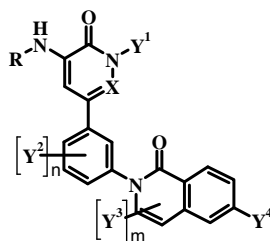
en la que:

- R es H, $-R^1$, $-R^1-R^2-R^3$ o $-R^2-R^3$;
- 10 R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, ciano o haloalquilo inferior;
- R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NH$ o $-S(=O)_2$;
- R^3 es H o R^4 ;
- 15 R^4 es alquilo inferior, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, ciano o haloalquilo inferior;
- X es CH o N;
- Y^1 es H o alquilo inferior;
- 20 cada Y^2 es con independencia halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior y halógeno;
- n es el número 0, 1, 2 ó 3;
- Y^3 es H, halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, amino y halógeno;
- 25 m es el número 0 ó 1;
- Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} , en el que Y^{4a} es H o halógeno; Y^{4b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi

inferior; Y^{4c} es cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi inferior; e Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

La solicitud proporciona también un compuesto de la fórmula III,



III

en la que:

R es H, $-R^1$, $-R^1-R^2-R^3$, $-R^1-R^3$ o $-R^2-R^3$;

10 R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo inferior;

R^2 es $-C(=O)$, $-O$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NR^2$ o $-S(=O)_2$; en el que R^2 es H o alquilo inferior;

15 R^3 es H o R^4 ; en el que R^4 es alquilo inferior, amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, amido, acilo, ciano o haloalquilo inferior;

X es CH o N;

Y^1 es H, alquilo inferior o haloalquilo inferior;

20 cada Y^2 es con independencia halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, haloalquilo inferior, carboxi, amino y halógeno;

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

25 Y^3 es H, halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, amino y halógeno;

m es el número 0 ó 1;

30 Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} ; en el que Y^{4a} es H o halógeno; Y^{4b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi inferior; Y^{4c} es cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, amino, ciano y alcoxi inferior; e Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxi-alquilo inferior o hidroxilo-alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En una variante de la fórmula III, Y^1 es metilo.

En una variante de la fórmula III, X es CH.

40 En una variante de la fórmula III, n es 1 y m es 0.

En una variante de la fórmula III, Y^3 es H.

En una variante de la fórmula III, Y^2 es metilo.

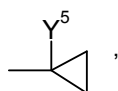
45 En una variante de la fórmula III, Y^2 es hidroximetilo.

En una variante de la fórmula III, Y^2 es hidroxietilo.

En una variante de la fórmula III, Y^2 es halógeno.

50

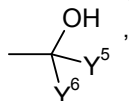
En una variante de la fórmula III, Y^4 es



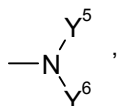
en la que Y⁵ es halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una variante de la fórmula III, Y⁴ es

5

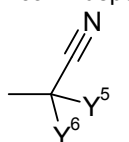


en la que Y⁵ y Y⁶ son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior. En una variante de la fórmula III, Y⁴ es



en la que Y⁵ y Y⁶ son con independencia H o alquilo inferior. En una variante de la fórmula III, Y⁴ es

10

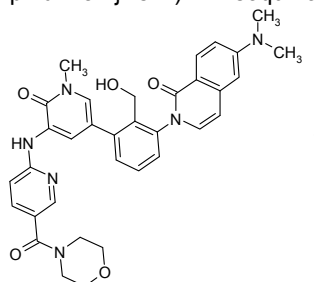


en la que Y⁵ y Y⁶ son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una variante de la fórmula III, R es -R¹-R²-R³; R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

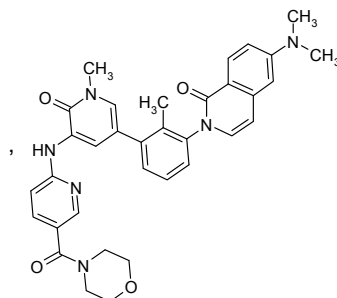
15

En una variante, el compuesto de la fórmula III es la 6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (III-3) de la fórmula

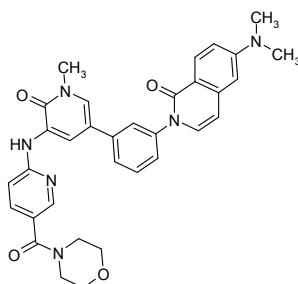


20

6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (III-2) de la fórmula



o la 6-dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (III-1) de la fórmula



La solicitud proporciona un método para tratar un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de variantes de las mismas.

- 5 La solicitud proporciona un método para tratar una artritis que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de variantes de las mismas.

- 10 La solicitud proporciona un método para inhibir la proliferación de las células B que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de variantes de las mismas.

La solicitud proporciona un método para inhibir la actividad de la Btk que consiste en administrar un compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de variantes de las mismas, dicho compuesto inhibidor de la Btk posee una IC_{50} de 50 micromolar o menos en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la Btk.

- 15 En una variante del método anterior, el compuesto inhibidor de la Btk posee una IC_{50} de 100 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la Btk.

En una variante del método anterior, el compuesto presenta una IC_{50} de 10 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la Btk.

- 20 La solicitud proporciona un método para tratar un estado inflamatorio que consiste en co-administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiinflamatorio en combinación con el compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de variantes de las mismas.

La solicitud proporciona un método para tratar la artritis que consiste en co-administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiinflamatorio en combinación con el compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de variantes de las mismas.

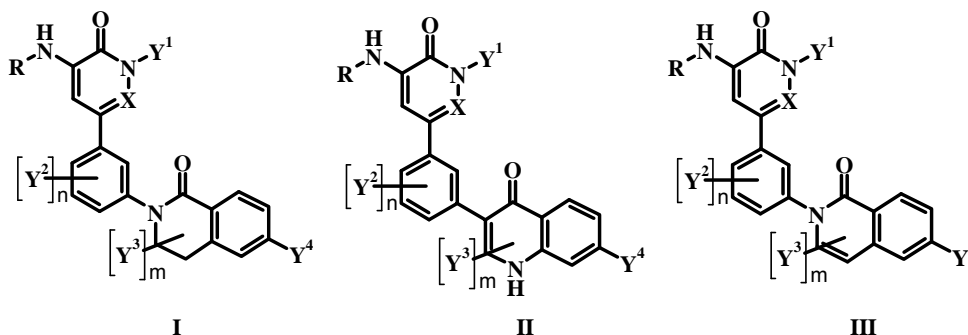
- 25 La solicitud proporciona un método para tratar un linfoma o una leucemia de células BCR-ABL1⁺ administrando a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de variantes de las mismas.

- 30 La solicitud proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de variantes de las mismas, mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente solicitud proporciona compuestos de las fórmulas genéricas I-III, cuyas variables R, X, Y¹, Y², Y³, Y⁴, n y m tienen los significados definidos anteriormente.

- 35 En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula genérica I, que abarca a los compuestos inhibidores de la Btk ejemplificados en las fórmulas de I-1 a I-155. En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula genérica II que abarca a los compuestos inhibidores de la Btk ejemplificados en las fórmulas II-1 y II-2. En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula genérica III que abarca a los compuestos inhibidores de la Btk ejemplificados en las fórmulas de III-1 a III-36.

La presente solicitud se refiere a derivados de la 5-fenil-1H-piridin-2-ona y 6-fenil-2H-piridazin-3-ona de las fórmulas genéricas I-III:



5 La frase "tiene el significado definido antes" indica la definición más amplia de cada grupos que se indica en esta descripción o la reivindicación más amplia. En todas las demás formas de ejecución que se indican a continuación, los sustituyentes, que pueden estar presentes en cada forma de ejecución y que no se definen explícitamente, conservan la definición más amplia que se establece en el resumen de la invención.

10 Los compuestos de las fórmulas genéricas I-III inhiben la tirosina-quinasa de Bruton (Btk). La activación de la Btk por quinazas anteriores (upstream) se traduce en la activación de la fosfolipasa-C γ , que, a su vez, estimula la liberación de los mediadores proinflamatorios. Los compuestos de las fórmulas genéricas I-III, que incorporan cadenas laterales de 1H-quinolin-4-ona, 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona y 2H-isoquinolin-1-ona a los sistemas de anillo de la 5-fenil-1H-piridin-2-ona y de la 6-fenil-2H-piridazin-3-ona, despliegan una actividad inhibidora inesperadamente amplia si se compara con la de los análogos provistos de otras cadenas laterales. Los compuestos de las fórmulas I-III son útiles para el tratamiento de la artritis y otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Los compuestos de las fórmulas I-III son útiles, por tanto, para el tratamiento de la artritis. Los compuestos de las fórmulas I-III son útiles para inhibir la Btk en las células y para modular el desarrollo de las células B. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de las fórmulas I-III mezclados con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

20 Tal como se emplea aquí, el término "un" o "una" entidad indica una o más de una entidad; p.ej., un compuesto indica uno o más compuestos o por lo menos un compuesto. Como tales, los términos "un" (o "una"), "uno o más", y "por lo menos uno" pueden utilizarse indistintamente.

25 La frase "tiene el significado definido antes" indica la definición más amplia de cada grupos que se indica en esta descripción o la reivindicación más amplia. En todas las demás formas de ejecución que se indican a continuación, los sustituyentes, que pueden estar presentes en cada forma de ejecución y que no se definen explícitamente, conservan la definición más amplia que se establece en el resumen de la invención.

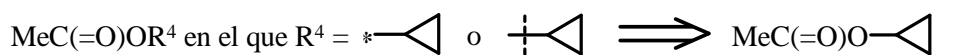
30 Tal como se emplean en esta descripción, ya sea en una frase transitiva, ya sea en el cuerpo de la reivindicación, los términos "comprende(n)" y "comprender" deberán interpretarse como provistos de un significado abierto. Es decir, los términos deberán interpretarse como sinónimos de las frases "tienen por lo menos" o "incluyen por lo menos". Cuando se emplea en el contexto de un proceso, el término "comprender" significa que el proceso incluye por lo menos los pasos mencionados, pero puede incluir otros pasos adicionales. Cuando se emplea en el contexto de un compuesto o composición, el término "comprender" significa que el compuesto o composición incluye por lo menos las características o componentes mencionados, pero puede incluir también otras características o componentes adicionales.

35 Tal como se emplea aquí, a menos que se indique explícitamente otra cosa, la conjunción "o" se emplea en el sentido "inclusivo" de "y/o" y no en el sentido "exclusivo" de "el uno, o el otro".

40 El término "con independencia" se emplea aquí para indicar que una variable se aplica en cualquier caso, con independencia de la presencia o la ausencia de otra variable que tenga el mismo significado o un significado distinto dentro del mismo compuesto. Por lo tanto, en un compuesto, en el que R aparece dos veces y se define como "con independencia carbono o nitrógeno", los dos R pueden ser carbonos, los dos R pueden ser nitrógenos, o un R puede ser carbono y el otro nitrógeno.

Si cualquier variable aparece más de una vez en cualquier resto o fórmula que represente y describa a los compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en las demás apariciones. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente son permisibles si tales compuestos dan lugar a compuestos estables.

- 5 Los símbolos “+” en el extremo de un enlace o “-----” trazados a través de un enlace indican en cada caso el punto de unión de un grupo funcional o otro resto químico al resto de la molécula, de la que forma parte. Por ejemplo:



Un enlace trazado hacia el interior de un sistema cíclico (a diferencia del conectado a un vértice concreto) indica que el enlace puede unirse a cualquiera de los átomos adecuados de dicho anillo.

- 10 Los términos “opcional” u “opcionalmente” aquí empleados indican que el acontecimiento o circunstancia que se menciona a continuación puede ocurrir, pero no de forma forzosa y que la definición incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia suceden y los casos en los que no sucede. Por ejemplo “opcionalmente sustituido” indica que el resto opcionalmente sustituido puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

- 15 Por ejemplo “enlace opcional” indica que el enlace puede estar presente o no y que la descripción incluye a los enlaces sencillo, doble y triple. Si un sustituyente se designa como “enlace” o “ausente”, entonces los átomos unidos a los sustituyentes estarán unidos directamente entre sí.

- 20 El término “aproximadamente” aquí empleado indica en la región de, a grandes rasgos, o bien en torno a. Cuando se emplea el término “aproximadamente” en combinación con un intervalo numérico, entonces modifica este intervalo extendiendo los límites superior e inferior del intervalo numérico determinado. En general, el término “aproximadamente” se emplea para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido con una variación del 20 %.

- 25 Ciertos compuestos de las fórmulas I-III pueden presentar tautomería. Los compuestos tautómeros pueden existir en dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno unido con enlace covalente de un primer átomo a un segundo. Normalmente los tautómeros están en equilibrio, los intentos de aislar un tautómero individual producen por lo general una mezcla, cuyas propiedades físicas y químicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición de equilibrio depende de las propiedades químicas de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticos, como puedan ser el acetaldehído, predomina la forma ceto, mientras que en los fenoles predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos habituales incluyen a los tautómeros ceto/enol ($-\text{C(=O)-CH-} \leftrightarrow -\text{C(-OH)=CH-}$), amida/ácido imídico ($-\text{C(=O)-NH-} \leftrightarrow -\text{C(-OH)=N-}$) y amidina ($-\text{C(=NR)-NH-} \leftrightarrow -\text{C(-NHR)=N-}$). Los dos últimos son especialmente frecuentes en los anillos heteroarilo y heterocíclico y la presente invención abarca todas las formas tautómeras de estos compuestos.

- 35 Los términos técnicos y científicos que se emplean aquí tienen los significados que se les atribuyen normalmente entre los expertos en el ámbito al que se refiere la presente invención, a menos que se definan de otro modo. Se hace referencia aquí a las diversas metodologías y materiales, que los expertos en la materia ya conocen. Entre los manuales de referencia que definen los principios generales de la farmacología cabe mencionar el Goodman y Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10^a ed., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001). Para llevar a la práctica la presente invención se pueden utilizar los materiales y/o métodos idóneos, que los expertos ya conocen. Sin embargo, se describen los materiales y métodos preferidos. Los materiales, reactivos y similares que se mencionan en la descripción que sigue y en los ejemplos pueden adquirirse a proveedores comerciales, a menos que se indique otra cosa.

- 45 Las definiciones aquí descritas pueden completarse para formar combinaciones químicamente relevantes, por ejemplo “heteroalquilario”, “haloalquilheteroarilo”, “arilalquilheterocíclico”, “alquilcarbonilo”, “alcoxialquilo” y similares. Cuando el término “alquilo” se emplea como sufijo después de otro término, por ejemplo en “fenilalquilo” o “hidroxialquilo”, esto se efectúa para indicar un resto alquilo, ya definido antes, que está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el otro grupo que se nombra específicamente. Así p.ej. “fenilalquilo” indica un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes fenilo e incluye, por tanto, al bencilo, feniletilo y bifenilo. Un “alquil-aminoalquilo” es un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilamino. “Hidroxialquilo” incluye al 2-

hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetil), 3-hidroxipropilo, etcétera. Por consiguiente, tal como se emplea aquí, el término “hidroxialquilo” define un subgrupo de restos heteroalquilo que se definen a continuación. El término -(ar)alquilo indica un alquilo sin sustituir o un resto aralquilo. El término (hetero)arilo o (het)arilo indica un resto arilo o un resto heteroarilo.

- 5 Tal como se emplea aquí, el término “acilo” indica un grupo de la fórmula $-C(=O)R$, en la que R es hidrógeno o alquilo inferior, aquí definido. Tal como se emplea aquí, el término “alquilcarbonilo” indica un grupo de la fórmula $C(=O)R$, en la que R es alquilo aquí definido. Tal como se emplea aquí, el término acilo C_{1-6} indica un resto $-C(=O)R$, que tiene 6 átomos de carbono. Tal como se emplea aquí, el término “arilcarbonilo” indica un grupo de la fórmula $C(=O)R$, en la que R es un resto arilo; tal como se emplea aquí, el término “benzoílo” indica un resto “arilcarbonilo”,
10 en el que R es fenilo.

- Tal como se emplea aquí, el término “alquilo” indica un resto hidrocarburo saturado, monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término “alquilo inferior” indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Tal como se emplea aquí, “alquilo C_{1-10} ” indica un resto alquilo formado por 1 - 10 carbonos. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.
15

- Cuando el término “alquilo” se emplea como sufijo después de otro término, por ejemplo en “fenilalquilo” o “hidroxialquilo”, esto indica que un resto alquilo, ya definido antes, está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el otro grupo que se menciona específicamente. Así, p.ej., “fenilalquilo” indica un resto $R'R''$, en el que R' es un resto fenilo y R'' es un resto alquileo, que se define en esta descripción, dando por supuesto que el punto de unión del resto fenilalquilo se halla en el resto alquileo. Los ejemplos de restos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a: bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo. Los términos “arilalquilo” o “aralquilo” se interpretan de modo similar, excepto que R' es un resto arilo. Los términos “(het)arilalquilo” o “(het)aralquilo” se interpretan de modo similar, excepto que R' es opcionalmente un resto arilo o a heteroarilo.
20

- Tal como se emplea aquí, el término “haloalquilo” o “haloalquilo inferior” indica un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un halógeno.
25

- Tal como se emplea aquí, el término “alquileo” indica un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de 1 a 10 átomos de carbono (p.ej., $(CH_2)_n$) o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado, de 2 a 10 átomos de carbono (p.ej., -CHMe- o $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$), a menos que se indique otra cosa. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas de un resto alquileo no estarán unidas al mismo átomo. Los ejemplos de restos alquileo incluyen, pero no se limitan a: metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.
30

- Tal como se emplea aquí, el término “alcoxi” indica un resto $-O$ -alquilo, en el que alquilo tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluidos sus isómeros. Tal como se emplea aquí, “alcoxi inferior” indica un resto $-O$ -alquilo, en el que alquilo es “alquilo inferior” ya definido anteriormente. Tal como se emplea aquí, “alcoxi C_{1-10} ” indica un resto $-O$ -alquilo, en el que alquilo es alquilo C_{1-10} .
35

Tal como se emplea aquí, el término “hidroxialquilo” indica un resto alquilo, ya definido antes, en el que de uno a tres átomos de hidrógeno de diferentes átomos de carbono se ha/han reemplazado por grupos hidroxilo.

- 40 Tal como se emplean aquí, los términos “alquilsulfonilo” y “arilsulfonilo” indican un grupo de la fórmula $-S(=O)_2R$, en la que R es alquilo y arilo, respectivamente y alquilo y arilo tienen los significados definidos antes. Tal como se emplea aquí, el término “heteroalquilsulfonilo” indica un resto grupo de la fórmula $-S(=O)_2R$, en la que R es “heteroalquilo”, aquí definido.

- Tal como se emplean aquí, los términos “alquilsulfonilamino” y “arilsulfonilamino” indican un grupo de la fórmula $-NR'S(=O)_2R$, en la que R es alquilo y arilo, respectivamente, R' es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y alquilo y arilo tienen los significados definidos antes.
45

Tal como se emplea aquí, el término “cicloalquilo” indica un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, p.ej. el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Tal como se emplea aquí, “cicloalquilo C_{3-7} ” indica un cicloalquilo formado por 3 - 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

Tal como se emplea aquí, el término carboxi-alquilo indica un resto alquilo, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un carboxilo, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo es a través de un átomo de carbono. El término "carboxi" o "carboxilo" indica un resto $-\text{CO}_2\text{H}$.

5 Tal como se emplea aquí, el término "heteroarilo" o "heteroaromático" indica un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene de cuatro a ocho átomos, que incorpora uno o más heteroátomos N, O o S, los demás átomos del anillo son carbonos, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo está situado en un anillo aromático. Los expertos en la materia ya saben que los anillos heteroarilo tienen un carácter aromático menos acusado que sus homólogos formados exclusivamente por átomos de carbono. Por lo tanto, para los fines de la invención, un grupo heteroarilo necesita tener solamente un
10 cierto grado de carácter aromático. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen a los heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen 5 ó 6 átomos en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos, que incluyen, pero no se limitan a: piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolinilo, tiadiazolilo y oxadiazolinilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más, con preferencia uno o dos
15 sustituyentes, elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, nitro, alcocarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquil-carbonilamino y arilcarbonilamino. Los ejemplos de restos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a: quinolinilo, iso-quinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo y bencisotiazolilo. Los restos
20 bicíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquiera de los dos anillos; sin embargo, el punto de unión estará situado en un anillo que contenga un heteroátomo.

Tal como se emplea aquí, el término "heterociclilo", "heterocicloalquilo" o "heterociclo" indica un resto cíclico saturado monovalente, que consta de uno o más anillo, con preferencia uno o dos anillos, de tres a ocho átomos por
25 anillo, que incorpora uno o más heteroátomos al anillo (elegidos entre N, O y $\text{S}(\text{O})_{0-2}$), y que puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más, con preferencia uno o dos sustituyentes elegidos entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: azetidínilo, pirrolidinilo, hexahidroazepínilo, oxetánilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidínilo, tiazolidínilo, isoxazolidínilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, quinuclidínilo e imidazolinilo.
30

Las abreviaturas más empleadas incluyen: acetilo (Ac), azo-bis-isobutirilnitrilo (AIBN), atmósferas (atm), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), tert-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC_2O), bencilo (Bn), butilo (Bu), número de registro del Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonil-diimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), dibencilidenoacetona (dba), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de di-isopropilo (DIAD), hidruro de di-isobutil-aluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-iso-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil-acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), 1,1'-bis-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), 2-etoxi-2H-quinolina-1-carboxilato de etilo (EEDQ), éter de dietilo (Et_2O), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC), iso-propanol (IPA), hexametil-disilazano de litio (LiHMDS), metanol (MeOH), punto de fusión (p.f.), MeSO_2 - (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (EM), éter de metilo y t-butilo (MTBE), N-bromosuccinimida (NBS), N-carboxianhídrido (NCA), N-clorosuccinimida (NCS), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), iso-propilo (i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pir), temperatura ambiente (RT o t.amb.), tert-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et₃N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO), triflato o CF_3SO_2^- (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), 1,1'-bis-2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa fina (CCF), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional, que incluye los prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-), terciario (tert-) y neo tiene sus significados habituales cuando se aplica a un resto alquilo (Rigaudy y Klesney, Nomenclature in Organic
45 Chemistry, IUPAC, 1979, Pergamon Press, Oxford).
50
55

En la siguiente tabla se recogen ejemplos de compuestos representativos contemplados por la presente invención y abarcados por el alcance de la invención. Estos ejemplos y las obtenciones que siguen se facilitan para permitir a los

expertos una mejor comprensión y puesta en práctica de la presente invención. No deberán considerarse como una limitación del alcance de la invención, sino como meramente ilustrativos y representativos de la misma.

5 En general, en esta solicitud se emplea la nomenclatura basada en el programa AUTONOM™ v.4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si surgiera una discrepancia entre la estructura representada y el nombre atribuido a la misma, entonces deberá darse prioridad a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o porción de una estructura no se indica, p.ej. con líneas de trazo continuo o discontinuo, entonces la estructura o porción de la estructura deberá interpretarse que abarca a todos los estereoisómeros de la misma.

10 En la tabla I se recogen ejemplos de compuestos de piridinona de las fórmulas genéricas I-III, en las que X es CH o N. Los compuestos pueden prepararse de conformidad con los procedimientos descritos en los ejemplos.

Tabla 1

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
I-1	6-dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	579,2
I-2	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	609,1
I-3	6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	593,3
II-1	7-tert-butil-3-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-4-ona	590,1
II-2	7-dimetilamino-3-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-4-ona	591,1
III-1	6-dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	577,1
III-2	6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	591,1
III-3	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	607,2
I-4	1-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-etil-urea	
I-5	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-6	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-7	2-(2-difluorometoxi-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-8	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-9	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-10	2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-metilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-11	2-{3-[5-(1-tert-butil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-12	6-ciclopropil-2-{3-[5-(1-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-13	2-{3-[5-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-14	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-6-oxo-5-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-pirazol-3-ilamino]-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-15	6-ciclopropil-2-{3-[5-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-16	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-17	6-ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
I-18	6-ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[5-(2-isopropil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-19	6-ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-20	6-(1-fluor-ciclopropil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-21	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-22	6-(etil-metil-amino)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-23	6-tert-butil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-24	6-(1-difluormetil-ciclopropil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-25	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-26	6-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-27	6-tert-butil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-28	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-29	2-(3-{5-[5-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-30	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]-triazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-31	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano-6-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-32	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-33	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-34	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{5-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-35	6-dimetilamino-2-(3-{5-(5-etoximetil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-36	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(2-metoxi-etoximetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-37	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(2-hidroxi-etoximetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-38	6-ciclopropil-2-(3-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-39	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-[5-(5-metanosulfonilmetil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-40	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-6-oxo-5-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-41	6-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-nicotinamida	
I-42	2-(3-{5-[5-(4,4-difluor-piperidin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-43	6-ciclopropil-2-(3-{5-[1-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-1H-pirazol-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-44	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-3-	

ES 2 420 846 T3

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
	ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-45	6-dimetilamino-2-[3-(5-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroximetil-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-46	2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-47	6-dimetilamino-2-(3-[5-[5-(4-etoxi-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroximetil-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-48	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(4-metoximetil-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-49	2-(3-[5-[5-(azetidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-50	2-(3-[5-[5-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-51	6-dimetilamino-2-(3-[5-[5-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -isotiazolidin-2-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroximetil-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-52	6-tert-butil-2-[2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-53	6-tert-butil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano-6-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-54	6-dimetilamino-2-(3-[5-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroximetil-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-55	6-dimetilamino-2-(3-[5-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroximetil-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-56	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-57	N-(6-[5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino]-piridin-3-ilmetil)-metanosulfonamida	
I-58	(6-[5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino]-piridin-3-ilmetil)-carbamato de metilo	
I-59	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano-6-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-60	6-ciclopropil-2-(3-[5-[5-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroximetil-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-61	6-(etil-metil-amino)-2-[2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-62	6-ciclopropil-2-(3-[5-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroximetil-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-63	6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-64	6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-65	6-dimetilamino-2-[3-(5-[5-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroximetil-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-66	6-dimetilamino-2-[2-hidroximetil-3-[5-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-67	6-dimetilamino-2-(3-[5-[5-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroximetil-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-68	2-(3-[5-[5-(3,3-difluor-azetidina-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-	

ES 2 420 846 T3

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
	piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-69	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-70	2-{3-[5-(5-dietilamino-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-71	2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolín-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-6-(1-metil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-72	2-{3-[5-(4,4-difluor-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-73	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[5-(1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-74	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-6-oxo-5-(2-propil-2H-[1,2,3]triazol-4-il-amino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-75	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-6-oxo-5-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-76	6'-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-[1,3']bipiridinil-2-ona	
I-77	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -[1,2]tiazinan-2-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-78	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-79	2-(6-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-piridin-3-iloxi)-acetamida	
I-80	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-81	1-(6-{5-[3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-piridina-3-carbonil)-piperidina-4-carbonitrilo	
I-82	6-ciclopropil-2-(3-{5-[5-(3-etoxi-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-83	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(3-metanosulfonil-propoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-84	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-85	2-(3-{5-[5-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-86	1-(6-{5-[3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-piridina-3-carbonil)-piperidina-3-carbonitrilo	
I-87	2-(2-acetaldehído oxima -3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-88	2-[6-(1-cloro-ciclopropil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-benzaldehído	
I-89	6-(1-cloro-ciclopropil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-90	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[5-(4-hidroxi-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-91	2-[2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo	
I-92	6-(1-cloro-ciclopropil)-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolín-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-93	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-	

ES 2 420 846 T3

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
	ona	
I-94	1-(2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-fenil}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-ciclopropanocarbonitrilo	
I-95	2-(2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-fenil}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo	
I-96	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-6-oxo-5-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-97	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[5-(5-hidroximetil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-98	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(6-morfolin-4-il-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-99	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-metil-isoxazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-100	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[5-(isoxazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-101	6-(1-cloro-ciclopropil)-2-[3-(5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-102	1-[2-(2-hidroximetil-3-[1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-ciclopropanocarbonitrilo	
I-103	2-(6-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-3-iloxi)-N,N-dimetil-acetamida	
I-104	6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-105	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(2-hidroxi-propoximetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-106	(2-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-4-il)-carbamato de bencilo	
I-107	2-{3-[5-(4-amino-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-108	N-(2-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-4-il)-acetamida	
I-109	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-110	6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-111	2-(3-{1-difluormetil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-112	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-113	2-(3-{5-[5-(3,3-difluor-azetidín-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-114	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-115	1-(5-{3-[6-(1-cloro-ciclopropil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-hidroximetil-fenil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-etil-urea	
I-116	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-[1-metil-6-oxo-5-(5-trifluormetil-isoxazol-3-il-amino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-117	1-{5-[3-(6-tert-butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-metil-urea	
I-118	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-piridin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-119	6-(1-cloro-ciclopropil)-2-{2-hidroximetil-3-[5-(4-hidroxi-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-120	2-(3-{5-[5-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
	piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-(1-cloro-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-121	6-(1-cloro-ciclopropil)-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-6-oxo-5-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-122	1-{5-[3-(6-tert-butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-etil-urea	
I-123	6-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-124	ácido 2-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-benzoico	
I-125	6-dimetilamino-2-{5-fluor-2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-126	1-(6-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-3-il)-pirrolidina-3-carboxilato de metilo	
I-127	ácido 1-(6-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-3-il)-pirrolidina-3-carboxílico	
I-128	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[6-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-piridin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-129	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[5-(1H-imidazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-130	N-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-N'-carboxilato de butilo -guanidina	
I-131	N-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-guanidina	
I-132	2-(2-aminometil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-133	6-dimetilamino-2-(2-dimetilaminometil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-134	1-(5-{2-hidroximetil-3-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-metil-urea	
I-135	1-(5-{3-[6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-hidroximetil-fenil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-metil-urea	
I-136	2-[2-hidroximetil-3-(5-[5-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-6-(1-metil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-137	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-138	6-dimetilamino-2-{3-[5-(5-etil-isoxazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-139	6-ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-140	6-azetidín-1-il-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-141	1-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-fluor-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-metil-urea	
I-142	6-tert-butil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-6-oxo-5-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-143	2-ciano-N-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-acetamida	
I-144	6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-145	6-(1-cloro-ciclopropil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-146	6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
	ona	
I-147	6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-148	2-[2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo	
I-149	N-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-oxo-butiramida	
I-150	6-dimetilamino-2-[2-hidroxi-metil-3-(5-{5-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-piridin-2-il-amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-151	6-dimetilamino-2-{3-[5-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-152	1-{5-[3-(6-tert-butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-(3-dimetilamino-propil)-urea	
I-153	6-dimetilamino-2-{3-[5-(5-etil-1H-imidazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-154	6-ciclopropil-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-155	6-ciclopropil-2-{2-hidroxi-metil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
III-4	6-dimetilamino-2-{2-hidroxi-metil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona	
III-5	1-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-etil-urea	
III-6	2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-7	2-{2-hidroxi-metil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-8	2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-9	6-ciclopropil-2-{2-hidroxi-metil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona	
III-10	6-ciclopropil-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-11	6-ciclopropil-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-12	6-ciclopropil-2-{2-hidroxi-metil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona	
III-13	6-ciclopropil-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona	
III-14	2-{2-hidroxi-metil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-15	6-dimetilamino-2-{2-hidroxi-metil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona	
III-16	6-tert-butil-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-17	6-ciclopropil-3-hidroxi-metil-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-18	6-ciclopropil-3-hidroxi-metil-2-{2-hidroxi-metil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona	
III-19	6-ciclopropil-3-dimetilaminometil-2-{2-hidroxi-metil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona	
III-20	3-tert-butoximetil-6-ciclopropil-2-{3-[5-(6-fluor-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona	
III-21	6-dimetilamino-2-{2-hidroxi-metil-3-[1-metil-5-(6-metilamino-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona	
III-22	6-dimetilamino-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
III-23	2-{3-[5-(6-amino-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil}-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona	
III-24	2-(6-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-3-iloxi)-N-metil-acetamida	
III-25	2-{3-[5-(5,6-dimetoxi-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona	
III-26	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-metoxi-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-27	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[6-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-28	2-(3-{5-[5,6-bis-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona	
III-29	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona	
III-30	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-31	2-[4-(6-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-isobutiramida	
III-32	2-(3-{5-[6-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona	
III-33	6-dimetilamino-2-{3-[5-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona	
III-34	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(2-hidroxi-etoxi)-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-35	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-36	2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona	

Los derivados de piridinona y piridazinona aquí descritos son inhibidores de quinasas, en particular inhibidores de la Btk. Estos inhibidores pueden ser útiles para tratar una o más enfermedades a través de la inhibición de la quinasa en cuestión, incluidas las enfermedades que pueden tratarse por inhibición de la Btk y/o inhibición de la proliferación de las células B, en mamíferos. Sin abonarse a ninguna teoría particular, se cree que la interacción de los compuestos de la invención con la Btk se traduce en la inhibición de la actividad de la Btk y de ahí deriva la utilidad farmacéutica de estos compuestos. La invención incluye, por tanto, un método para tratar a un mamífero, por ejemplo un ser humano, que tenga una enfermedad que pueda responder a la inhibición de la actividad de la Btk, y/o para inhibir la proliferación de células B, que consiste en administrar al mamífero que sufre tal enfermedad una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto químico aquí descrito. La concentración eficaz puede determinarse experimentalmente, por ejemplo ensayando la concentración del compuesto en la sangre o, teóricamente, calculando la biodisponibilidad. Además de la Btk, otras quinasas que pueden afectarse incluyen, pero no se limitan a: otras tirosina-quinasas y serina/treonina-quinasas.

Las quinasas desempeñan papeles importantes en los mecanismos de señalización que controlan los procesos celulares fundamentales, como son la proliferación, diferenciación y muerte (apóptosis). Una actividad anormal de quinasa interviene en un amplio abanico de enfermedades, incluidos los cánceres múltiples, las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias y las reacciones inflamatorias agudas. El rol versátil de las quinasas en los mecanismos clave de señalización celular proporciona una oportunidad significativa para identificar nuevos fármacos que se dirigen contra las dianas de las quinasas y los mecanismos de señalización.

Una forma de ejecución incluye un método para tratar a un paciente que sufre una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, o una reacción inflamatoria aguda, que pueda contrarrestarse con la inhibición de la actividad de la Btk y/o de la proliferación de las células B.

Las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias que pueden afectarse con el uso de los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a: psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Sjogren, rechazo de tejido injertado y rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, lupus eritematoso sistémico (y la glomerulonefritis asociada), dermatomiositis, esclerosis múltiple, escleroderma, vasculitis (asociada al ANCA y otras vasculitis), estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunes, síndrome de Goodpasture (y la glomerulonefritis y hemorragia pulmonar asociadas), aterosclerosis,

artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP), enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico y miastenia grave.

Se incluyen aquí los métodos de tratamiento, en los que se aporta por lo menos un compuesto químico, que se administra en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a: los NSAID, los inhibidores de enzimas ciclooxigenasas específicos y no específicos de COX-2, los compuestos de oro, los corticosteroides, los antagonistas de receptor de necrosis tumoral (TNF), los inmunosupresores y el metotrexato.

Los ejemplos de NSAID incluyen, pero no se limitan a: ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sodio, diclofenac, combinaciones de diclofenac sodio y misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenoprofen calcio, ketoprofen, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica y hidroxycloquinina. Los ejemplos de NSAID incluyen además a los inhibidores específicos de COX-2 como son el celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y/o etoricoxib.

En algunas formas de ejecución, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen, pero no se limitan a: ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato sódico, salicilatos de colina y magnesio.

El agente antiinflamatorio puede ser también un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide puede ser la cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisolona-fosfato sódico o prednisona.

En formas de ejecución adicionales, el agente antiinflamatorio es un compuesto de oro, por ejemplo el tiomolato sódico de oro o la auranofina.

La invención incluye además las formas de ejecución, en las que el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico del tipo inhibidor de dihidrofolato-reductasa, por ejemplo el metotrexato o inhibidor de dihidroorotato-deshidrogenasa, por ejemplo la leflunomida.

Otras formas de ejecución de la invención son combinaciones, en las que por lo menos un compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo monoclonal anti-C5 (por ejemplo el eculizumab o el pexelizumab), un antagonista de TNF, por ejemplo el entanercept o el infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF-alfa.

Otras formas de ejecución de la invención son combinaciones, en las que por lo menos un agente activo es un compuesto inmunosupresor, por ejemplo un compuesto inmunosupresor elegido entre el metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina y micofenolato mofetilo.

Las células B y precursores de células B que expresan la BTK intervienen en la patología de los estados malignos de células B, incluyendo, pero sin limitarse a ellos: el linfoma de células B, el linfoma (incluyendo los linfomas de Hodgkin y los no de Hodgkin), el linfoma de células vellosas, el mieloma múltiple, la leucemia mielogénica crónica y aguda y la leucemia linfocítica crónica y aguda.

Se ha demostrado que la BTK es un inhibidor del complejo Fas/APO-1 (CD-95) señalizador que induce la muerte (DISC) en células linfoides del linaje B. El destino de las células de leucemia/linfoma puede residir en el equilibrio entre los efectos proapoptóticos opuestos de las caspasas activadas por el DISC y un mecanismo regulador antiapoptótico anterior (upstream) que comprende la BTK y/o sus sustratos (Vassilev y col., J. Biol. Chem. 274, 1646-1656, 1998).

Se ha descubierto además que los inhibidores de la BTK son útiles como agentes quimiosensibilizadores y, de este modo, son útiles en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen la apoptosis. Los ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos, que pueden utilizarse en combinación con inhibidores de BTK quimiosensibilizadores incluyen a los inhibidores de la topoisomerasa I (camptotecina o topotecan), los inhibidores de la topoisomerasa II (p.ej. daunomicina y etoposido), los agentes alquilantes (p.ej. ciclofosfamida, melfalan y BCNU), los agentes dirigidos a la tubulina (p.ej. taxol y vinblastina), y los agentes biológicos (p.ej. anticuerpos tales como el anticuerpo anti-CD20, el IDEC 8, las inmunotoxinas y las citoquinas).

Se ha asociado también la actividad de la Btk con algunas leucemias que expresan el gen de fusión bcr-abl resultante de la translocación de partes de los cromosomas 9 y 22. Esta anomalía se observa habitualmente en la leucemia mielógena crónica. La Btk se fosforila constitutivamente por la quinasa de bcr-abl que inicia en sentido descendente (downstream) las señales de supervivencia que soslayan la apoptosis de las células bcr-abl (Feldhahn y col., J. Exp. Med. 201(11), 1837-1852, 2005).

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación oral y de excipientes. La administración oral puede realizarse en formas del tipo tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas de

gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran por otras vías, incluida la continua (goteo intravenoso), tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que incluye un agente mejorador de la penetración), bucal, nasal, administración por inhalación y mediante supositorio, entre otras vías de administración. El modo preferido de administración es generalmente el oral, utilizando un régimen conveniente de dosis diarias, que puede ajustarse con arreglo a la severidad de la enfermedad y a la respuesta del paciente al ingrediente activo.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales utilizables farmacéuticamente, junto con uno o varios excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, pueden integrarse a una forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias pueden contener los ingredientes convencionales en proporcionales convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del ingrediente activo, proporcionada al intervalo de dosis diarias que se pretende administrar. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación prolongada o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para el uso oral; o en la forma de supositorios para la administración rectal o vaginal; o en la forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral. Una preparación típica contiene del 5% al 95% de compuesto o compuestos activos (p/p).

El término "preparación" o "forma de dosificación" puede incluir formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y el experto en la materia sabrá apreciar que un ingrediente activo puede formar parte de diferentes preparaciones en función del órgano o tejido que son objeto del tratamiento, de la dosis deseada y de los parámetros farmacocinéticos.

El término "excipiente" empleado en esta descripción significa un compuesto que es útil para fabricar la composición farmacéutica, es por lo general seguro, no tóxico y no molesto en sentido biológico ni en otros sentidos e incluye tanto los excipientes aceptables para uso veterinario como los de uso farmacéutico humano. Los compuestos de esta invención pueden administrarse solos, pero en general se administrarán mezclados con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables, que se elegirán teniendo en cuenta la vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica estándar.

Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente activo puede conferir también inicialmente una propiedad farmacocinética deseable en el ingrediente activo, que está ausente de la forma no sal y puede afectar de modo positivo la farmacodinámica del ingrediente activo en lo que respecta a su actividad terapéutica en el organismo.

Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente activo puede conferir también inicialmente una propiedad farmacocinética deseable del ingrediente activo, que esté ausente en la forma no salina y puede afectar incluso positivamente en la farmacodinámica del ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el organismo. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o las formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) las sales formadas cuando un protón ácido, presente en el compuesto original, se reemplaza por un ion metálico, p.ej., un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica como la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos (obleas huecas), supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones idóneas y se compacta para adquirir la forma y tamaño deseados. Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a:

carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Además del principio activo, las preparaciones sólidas pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

Las formulaciones líquidas son también idóneas para la administración oral e incluyen preparaciones en forma líquida, entre las que se cuentan las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas y suspensiones acuosas. Se incluyen también las preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbita o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en ampollas, jeringuillas pre-ensadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis, que contienen además un conservante. Las composiciones pueden adoptar también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes aceitosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p. ej. oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede presentarse en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para la reconstitución antes del uso en un vehículo idóneo, p.ej. agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplasto (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, por ejemplo por agitación. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes idóneos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, p.ej. con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse p.ej. mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, p.ej. del orden de cinco (5) micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano o el diclorotetrafluoretano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, p.ej. una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El

excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, p.ej. en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en envases tipo blíster, a partir de los que se administrará el polvo mediante un inhalador.

5 Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con recubrimiento entérico, adaptado a una administración con liberación persistente o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmica o subcutánea. Estos sistemas de entrega son ventajosos cuando es necesaria la liberación sostenida del compuesto y cuando la tolerancia del paciente es crucial para el régimen de tratamiento. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se alojan con frecuencia en un soporte sólido adherido sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de penetración, p.ej. la azona (1-dodecilaza-cicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación persistente se insertan subcutáneamente a la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

15 Las formulaciones idóneas junto con los vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticos se describen en el manual Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, coordinado por E.W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Un científico experto en formulaciones podrá modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para obtener numerosas formulaciones destinadas a una vía concreta de administración sin por ello inestabilizar las composiciones de la presente invención ni comprometer su actividad terapéutica.

20 La modificación de los compuestos presentes para hacerlos más solubles en agua o en otro vehículo, por ejemplo, puede llevarse fácilmente a la práctica mediante modificaciones menores (formación de sal, esterificación, etc.), que son bien conocidas de los expertos en la materia. Los expertos en la materia saben además modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto concreto con el fin de gestionar mejor la farmacocinética de los compuestos presentes para que tengan el efecto beneficioso máximo en los pacientes.

25 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" empleado en la descripción significa la cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis deberá ajustarse a los factores individuales de cada caso particular. Tal dosis puede variar dentro de amplios límites, en función de numerosos factores, como son la severidad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado general de salud del paciente, otros medicamentos que el paciente esté tomando, la vía y la forma de administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al paciente. Para la administración oral puede ser apropiada una dosis diaria de 0,01 a 1000 mg/kg de peso corporal al día en régimen de monoterapia y/o de terapia de combinación. Una dosis diaria preferida se sitúa entre 0,1 y 500 mg/kg de peso corporal, especialmente entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal y muy especialmente preferida entre 1,0 y 10 mg/kg de peso corporal al día. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, la dosis podría situarse entre 7 mg y 0,7 g al día. La dosificación diaria puede administrarse en una sola dosis o toma o dividirse en varias subdosis, por ejemplo entre 1 y 5 subdosis al día. En general, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas, inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación se incrementa la dosis hasta alcanzar el efecto óptimo para el paciente individual. Los expertos en tratar enfermedades del tipo descrito aquí serán capaces, sin realizar experimentaciones innecesarias y en base a sus conocimientos y experiencia personal y considerando las enseñanzas de esta aplicación, de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente concretos.

45 Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas, cápsulas envasadas y polvos en viales. La forma de dosificación unitaria puede ser también una cápsula, una tableta, un sello o incluso una pastilla, o puede ser el número apropiado de una cualquiera de estas en forma envasada.

Ejemplos

55 Ejemplo 1
2-(3-bromo-fenil)-3-(3-t-butil-fenilamino)-acrilato de etilo

60 Se disuelve el (3-bromo-fenil)-acetato de bencilo (1 g, 4,12 mmoles) en formiato de etilo (8 ml, 99 mmoles). Se añade hidruro sódico (del 60%, 660 mg, 16,5 mmoles). Después de agitar durante una noche, se trata la mezcla con HCl acuoso 2 M. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con agua, se lava con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra con vacío.

Se agita este material (0,65 g) y 3-t-butil-anilina (0,37 ml, 2,48 mmoles) en 1 ml de etanol durante 18 horas. Se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 5 al 20 % en hexanos), obteniéndose el 2-(3-bromo-fenil)-3-(3-t-butil-fenilamino)-acrilato de etilo (0,5 mg). EM (ESI) = 402 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 2

3-(3-bromo-fenil)-7-tert-butil-1H-quinolin-4-ona

10 Al 2-(3-bromo-fenil)-3-(3-tert-butil-fenilamino)-acrilato de etilo (151 mg, 0,388 mmoles) se le añaden 10 g de ácido polifosfórico. Se calienta la mezcla resultante a 140°C durante 90 minutos. Se le añaden 80 ml de agua. Se agita la mezcla durante 40 minutos. Se filtra el precipitado resultante, se lava con agua y se seca con aire durante 3 días, obteniéndose la 3-(3-bromo-fenil)-7-tert-butil-1H-quinolin-4-ona (123 mg, 0,345 mmoles). EM (ESI) = 356 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 3

7-tert-butil-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-quinolin-4-ona

15 En un matraz se introducen la 3-(3-bromo-fenil)-7-tert-butil-1H-quinolin-4-ona (119 mg, 0,334 mmoles), bis(pinacolato)diboro (102 mg, 0,401 mmoles) y acetato potásico (98 mg, 1,0 mmoles) junto con 2 ml de DMSO y se sella. Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 1 minuto. Se añade el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (8,0 mg, 0,0098 mmoles). Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante un minuto y se sella el tapón herméticamente. Se calienta la mezcla resultante a 80°C durante 18 horas, después se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase de acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 25 al 50 % en hexanos), obteniéndose 7-tert-butil-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-quinolin-4-ona (77 mg, 0,19 mmoles). EM (ESI) = 404,1 (M+H)⁺.

25

30 Ejemplo 4

7-tert-butil-3-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-4-ona

30 Se calienta en el microondas a 170°C durante 12,5 minutos una solución de la 5-bromo-1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (19 mg, 0,050 mmoles), 7-tert-butil-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-quinolin-4-ona (20 mg, 0,05 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (6,0 mg, 0,0052 mmoles) y carbonato sódico (16 mg, 0,15 mmoles) en 2 ml 1,2-dimetoxietano y 1 ml de agua. Se reparte la mezcla resultante entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía de capa fina (CCF) preparativa (metanol al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 7-tert-butil-3-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-4-ona (5,7 mg, 0,0085 mmoles). EM (ESI) = 590,1 (M+H)⁺.

35

40 Ejemplo 5

2-(3-bromo-2-metil-fenil)-3-(3-dimetilamino-fenilamino)-acrilato de etilo

45 Se disuelve el (3-bromo-2-metil-fenil)-acetato de bencilo (421 mg, 1,32 mmoles) en formiato de etilo (2,5 ml, 31 mmoles). Se añade hidruro sódico (del 95%, 67 mg, 2,6 mmoles). Después de agitar durante 30 minutos, se trata con HCl acuoso 1M. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con agua, se lava con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra con vacío.

45

Se agita una porción de este material y N,N-dimetil-benceno-1,3-diamina (96 mg, 0,70 mmoles) en 1 ml de etanol durante 18 horas. Se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 5 al 20 % en hexanos), obteniéndose el 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-3-(3-dimetilamino-fenilamino)-acrilato de etilo (164 mg, 0,407 mmoles). EM (ESI) = 405,0 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 6.

3-(3-bromo-2-metil-fenil)-7-dimetilamino-1H-quinolin-4-ona

55 A 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-3-(3-dimetilamino-fenilamino)-acrilato de etilo (100 mg, 0,248 mmoles) se le añaden 4 g de ácido polifosfórico. Se agita a 140°C durante 10 minutos. Se añaden 50 ml de agua y se agita la mezcla. Se filtra el precipitado resultante y se lava con agua. Se extrae el líquido filtrado con una solución de metanol al 10 % en diclorometano. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro y se concentra con vacío. Se reúne el residuo resultante con el precipitado y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: metanol del 2 al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 3-(3-bromo-2-metil-fenil)-7-dimetilamino-1H-quinolin-4-ona (22 mg, 0,062 mmoles). EM (ESI) = 357,0 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 7

1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona

Se disuelven la 5-bromo-1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (1,00 g, 2,55 mmoles), el bis(pinacolato)diboro (1,94 g, 7,64 mmoles), el acetato potásico (750 mg, 7,64 mmoles), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (121 mg, 0,254 mmoles) y bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (73 mg, 0,13 mmoles) en 15 ml de 1,4-dioxano desgasificado. Se conecta al vacío la parte superior del matraz y se rellena con argón, 5 veces. Se calienta a 110°C durante 3 horas. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: metanol del 2 al 8 % en diclorometano), obteniéndose la 1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (0,798 g, 1,81 mmoles). EM (ESI) = 441,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

7-dimetilamino-3-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-4-ona

A la metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (27 mg, 0,062 mmoles), 3-(3-bromo-2-metil-fenil)-7-dimetilamino-1H-quinolin-4-ona (22 mg, 0,062 mmoles), fosfato potásico (26 mg, 0,12 mmoles), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (1,7 mg, 0,0036 mmoles) y bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (1,0 mg, 0,0018 mmoles) se les añaden 4 ml de una mezcla 1:3 desgasificada de agua/*n*-butanol. Se conecta al vacío la parte superior del matraz y se rellena con argón, 4 veces. Se calienta a 100°C durante 1 hora. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por CCF preparativa (metanol al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 7-dimetilamino-3-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-4-ona (14 mg, 0,024 mmoles). EM (ESI) = 591,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

6-fluor-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se disuelve la 5-fluor-indan-1-ona (4,00 g, 26,6 mmoles) en 40 ml de diclorometano y 40 ml de ácido metanosulfónico. Se enfría a 0°C y se le añade azida sódica (3,46 g, 53,2 mmoles). Pasadas 2 horas se basicifica la solución mediante la adición lenta de hidróxido sódico acuoso del 20 %. Se reparte la mezcla resultante entre diclorometano y agua. Se seca la fase del diclorometano con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 50 al 100 % en hexanos), obteniéndose la 6-fluor-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (2,72 g, 16,5 mmoles). EM (ESI) = 166,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

En un matraz se depositan la 6-fluor-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,56 g, 9,45 mmoles) y 25 ml de dietilamina al 33% en etanol y se sella. Se calienta a 150°C durante 7 horas. Se reparte la solución resultante entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución con acetato de etilo), obteniéndose la 6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (787 mg, 4,14 mmoles). EM (ESI) = 191,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

En un matraz de tipo sellado se mezclan la 6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (762 mg, 4,01 mmoles), yoduro cuproso (153 mg, 0,802 mmoles) y carbonato potásico (554 mg, 4,01 mmoles). Se añaden 6 ml de DMSO y 1,3-dibromobenceno (1,89 g, 8,01 mmoles). Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 2 minutos y se cierra el matraz herméticamente. Se calienta a 150°C durante 24 horas. Se añade el yoduro cuproso (153 mg, 0,802 mmoles) y se calienta la mezcla a 150°C durante 24 horas más. Se diluye con diclorometano y se filtra a través de un lecho de Celite. Se reparte el líquido filtrado entre diclorometano e hidróxido amónico acuoso del 5 %. Se seca la fase del diclorometano con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 25 al 100 % en hexanos), obteniéndose la 2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (939 mg, 2,72 mmoles). EM (ESI) = 345,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

6-dimetilamino-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

En un matraz sellado se mezclan la 2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (163 mg, 0,472 mmoles), bis(pinacolato)diboro (144 mg, 0,567 mmoles) y acetato potásico (138 mg, 1,42 mmoles) con 2 ml de DMSO. Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 1 minuto. Se añade el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (12 mg, 0,015 mmoles). Se continúa el burbujeo de argón a través de la mezcla durante un minuto más y se cierra el matraz herméticamente. Se calienta a 80°C durante 18 horas. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (acetato de etilo al 30 % en hexanos), obteniéndose la 6-dimetilamino-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (137 mg, 0,349 mmoles). EM (ESI) = 393,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

6-dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

En un microondas se calientan a 170°C durante 12,5 minutos la 5-bromo-1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (67 mg, 0,17 mmoles), 6-dimetilamino-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (67 mg, 0,17 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0,017 mmoles) y carbonato sódico (54 mg, 0,51 mmoles) en 2 ml de 1,2-dimetoxietano y 1 ml de agua. Se reparte la mezcla resultante entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: metanol del 2 al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 6-dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (40 mg, 0,069 mmoles). EM (ESI) = 579,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

6-fluor-2H-isoquinolin-1-ona

Se disuelve la 6-fluor-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (149 mg, 0,903 mmoles) en 3 ml de 1,4-dioxano. Se hace burbujear argón a través de esta solución durante 1 minuto y se le añade la 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (205 mg, 0,903 mmoles). Se calienta a 100°C durante 24 horas. Se reparte la mezcla resultante entre acetato de etilo e hidróxido sódico acuoso 1 M. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (acetato de etilo al 50 % en hexanos), obteniéndose la 6-fluor-2H-isoquinolin-1-ona (54 mg, 0,33 mmoles). EM (ESI) = 164,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona

En un tubo sellado se mezclan la 6-fluor-2H-isoquinolin-1-ona (54 mg, 0,33 mmoles) con 5 ml de dimetilamina al 33 % en etanol. Se calienta a 150°C durante 3,5 horas. Se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 50 al 100 % en hexanos), obteniéndose la 6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (39 mg, 0,21 mmoles). EM (ESI) = 189,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona

Se depositan en un matraz sellado 6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (39 mg, 0,21 mmoles), yoduro cuproso (8,0 mg, 0,041 mmoles) y carbonato potásico (29 mg, 0,21 mmoles). Se añaden 3 ml de DMSO y 1,3-dibromobenceno (98 mg, 0,42 mmoles). Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 2 minutos y se cierra el matraz herméticamente. Se calienta a 150°C durante 5 horas. Se reparte la mezcla resultante entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (acetato de etilo al 25 % en hexanos), obteniéndose la 2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (45 mg, 0,13 mmoles). EM (ESI) = 345,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

6-dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona

A una mezcla de 1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (58 mg, 0,13 mmoles), 2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (45 mg, 0,13 mmoles), fosfato potásico (56 mg, 0,26 mmoles), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (3,7 mg, 0,0078 mmoles) y bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (2,2 mg, 0,0038 mmoles) se le añaden 4 ml de una mezcla 1:3 desgasificada de agua/*n*-butanol. Se conecta al vacío la parte superior del matraz y se rellena con argón, 4 veces. Se calienta a

100°C durante 2 horas. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por CCF preparativa (metanol al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 6-dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (45 mg, 0,078 mmoles). EM (ESI) = 577,1 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 18

1,3-dibromo-2-bromometil-benceno

Se disuelve el 2,6-dibromotolueno (2,50 g, 10,0 mmoles) en 20 ml de tetracloruro de carbono. Se añade la N-bromo-succinimida (1,87 g, 10,5 mmoles) y después el peróxido de benzoilo (73 mg, 0,30 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 90 minutos. Se añaden 50 ml de éter de petróleo. Se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el 1,3-dibromo-2-bromometil-benceno (3,52 g, 10,7 mmoles). RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ = 4,83 (s, 3H), 7,02 (t, J = 8 Hz, 1H) y 7,55 (d, J = 8 Hz, 2H).

10

15 Ejemplo 19

Acetato de 2,6-dibromo-bencilo

Al 1,3-dibromo-2-bromometil-benceno (3,35 g, 10,2 mmoles) se le añaden el acetato potásico (4,00 g, 40,8 mmoles) y 25 ml de N,N-dimetilformamida. Se calienta a 70°C durante 20 minutos. Se reparte la mezcla resultante entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase del acetato de etilo con agua, se lava con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 0 al 5 % en hexanos), obteniéndose el acetato de 2,6-dibromo-bencilo (1,92 g, 6,23 mmoles). RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ = 2,12 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 7,08 (t, J = 8 Hz, 1H) y 7,58 (d, J = 8 Hz, 2H).

20

25 Ejemplo 20

Acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo

En un matraz sellado se mezclan la 6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (50 mg, 0,27 mmoles), el acetato de 2,6-dibromo-bencilo (164 mg, 532 mmoles), yoduro cuproso (10 mg, 0,053 mmoles) y carbonato potásico (37 mg, 0,27 mmoles). Se añaden 3 ml de DMSO. Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 2 minutos y se cierra el tapón herméticamente. Se calienta a 150°C durante 5 horas. Se reparte la mezcla resultante entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 30 al 40 % en hexanos), obteniéndose el acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (48 mg, 0,12 mmoles). EM (ESI) = 417,0 (M+H)⁺.

30

35

Ejemplo 21

Acetato de 2-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-bencilo

40

A una mezcla de 1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (43 mg, 0,097 mmoles), acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (40 mg, 0,097 mmoles), fosfato potásico (41 mg, 0,19 mmoles), 2-(diciclohexilfosfina)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (2,7 mg, 0,0057 mmoles) y bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (1,6 mg, 0,0028 mmoles) se le añaden 4 ml de una mezcla 1:3 desgasificada de agua/*n*-butanol. Se conecta al vacío la parte superior del matraz y se rellena con argón, 4 veces. Se calienta a 100°C durante 110 minutos. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: metanol del 2 al 5 % en diclorometano), obteniéndose el acetato de 2-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-bencilo (33 mg, 0,051 mmoles). EM (ESI) = 649,2 (M+H)⁺.

45

50

Ejemplo 22

6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona

55

A una mezcla del acetato de 2-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-bencilo (29 mg, 0,045 mmoles) en 2 ml de tetrahidrofurano, 1 ml de metanol y 1 ml de agua se le añade una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (0,13 ml, 0,13 mmoles). Después de agitar durante 18 horas, se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por CCF preparativa (metanol al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (20 mg, 0,033 mmoles). EM (ESI) = 607,2 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 23

2-(3-bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona

- 5 En un matraz sellado se mezclan la 6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (50 mg, 0,27 mmoles), yoduro cuproso (10 mg, 0,053 mmoles) y carbonato potásico (37 mg, 0,27 mmoles). Se añaden 3 ml de DMSO y 2,6-dibromotolueno (133 mg, 0,532 mmoles). Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 2 minutos y se cierra el tapón herméticamente. Se calienta a 150°C durante 5 horas. Se reparte la mezcla resultante entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (acetato de etilo al 30 % en hexanos), obteniéndose la 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (43 mg, 0,12 mmoles). EM (ESI) = 357 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

- 15 6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona

- 20 A una mezcla de 1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (69 mg, 0,16 mmoles), 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (36 mg, 0,10 mmoles), fosfato potásico (43 mg, 0,20 mmoles), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (2,9 mg, 0,0061 mmoles) y bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (1,7 mg, 0,0030 mmoles) se le añaden 4 ml de una mezcla 1:3 desgasificada de agua/n-butanol. Se conecta al vacío la parte superior del matraz y se rellena con argón, 4 veces. Se calienta a 100°C durante 110 minutos. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: metanol del 2 al 10 % en diclorometano), obteniéndose la 6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (46 mg, 0,078 mmoles). EM (ESI) = 591,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

- 30 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

- 35 En un matraz sellado se mezclan la 6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (150 mg, 0,789 mmoles), yoduro cuproso (30 mg, 0,16 mmoles) y carbonato potásico (109 mg, 0,789 mmoles). Se les añaden 3 ml de DMSO y 2,6-dibromotolueno (395 mg, 1,58 mmoles). Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 2 minutos y se cierra el tapón herméticamente. Se calienta a 150°C durante 24 horas. Se añade el yoduro cuproso (30 mg, 0,16 mmoles) y se calienta la mezcla a 150°C durante 24 horas más. Se diluye con diclorometano y se filtra a través de un lecho de Celite. Se reparte el líquido filtrado entre diclorometano e hidróxido amónico acuoso del 5 %. Se lava la capa del diclorometano con salmuera. Se reúnen las fases acuosas, se lavan con diclorometano. Se reúnen las fases de diclorometano, se secan con sulfato magnésico anhidro, se concentran con vacío y se purifican por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 25 al 50 % en hexanos), obteniéndose la 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (181 mg, 0,504 mmoles). EM (ESI) = 361,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

- 45 6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

- 50 A una mezcla de 1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (77 mg, 0,18 mmoles), 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (63 mg, 0,18 mmoles), fosfato potásico (74 mg, 0,35 mmoles), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (5,0 mg, 0,010 mmoles) y bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (3,0 mg, 0,0052 mmoles) se le añaden 4 ml de una mezcla 1:3 desgasificada de agua/n-butanol. Se conecta al vacío la parte superior del matraz y se rellena con argón, 4 veces. Se calienta a 100°C durante 110 minutos. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: metanol del 2 al 5 % en diclorometano), obteniéndose 6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (33 mg, 0,056 mmoles). EM (ESI) = 593,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

Acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo

- 60 En un matraz sellado se depositan 6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (150 mg, 0,789 mmoles), acetato de 2,6-dibromo-bencilo (487 mg, 1,58 mmoles), yoduro cuproso (30 mg, 0,16 mmoles) y carbonato potásico (109 mg, 0,789 mmoles). Se les añaden 3 ml de DMSO. Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 2 minutos

y se cierra el tapón herméticamente. Se calienta a 150°C durante 24 horas. Se añade el yoduro cuproso (30 mg, 0,16 mmoles) y se calienta la mezcla a 150°C durante 24 horas más. Se diluye con diclorometano y se filtra a través de un lecho de Celite. Se reparte el líquido filtrado entre diclorometano e hidróxido amónico acuoso del 5 %. Se seca la fase del diclorometano con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 25 al 50 % en hexanos), obteniéndose el acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (93 mg, 0,22 mmoles). EM (ESI) = 417,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

A una mezcla de 1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (60 mg, 0,14 mmoles), acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (46 mg, 0,11 mmoles), fosfato potásico (47 mg, 0,22 mmoles), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (3,1 mg, 0,0065 mmoles) y bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (1,9 mg, 0,0033 mmoles) se le añaden 4 ml de una mezcla 1:3 desgasificada de agua/*n*-butanol. Se conecta al vacío la parte superior del matraz y se rellena con argón, 4 veces. Se calienta a 100°C durante 110 minutos. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra con vacío. Se disuelve en 2 ml de tetrahidrofurano, 1 ml de metanol y 1 ml de agua. Se añade una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (0,33 ml, 0,33 mmoles). Después de agitar durante 18 horas se reparte la mezcla resultante entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: metanol del 2 al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (36 mg, 0,059 mmoles). EM (ESI) = 609,1 (M+H)⁺.

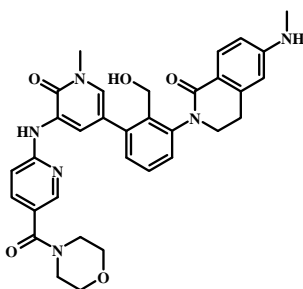
Ejemplo 29

Acetato de 2-bromo-6-(6-metilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo

A una solución del acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (224 mg, 0,482 mmoles) en 5 ml de 1,4-dioxano se le añade la 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (109 mg, 0,48 mmoles). Después de agitar durante 4 horas se reparte entre acetato de etilo y una solución acuosa 1M de NaOH. Se lava la fase orgánica con agua, se lava con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 40 al 50 % en hexanos), obteniéndose el acetato de 2-bromo-6-(6-metilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (93 mg, 0,23 mmoles). EM (ESI) = 404,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-metilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



A una mezcla de 1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (96 mg, 0,22 mmoles), acetato de 2-bromo-6-(6-metilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (88 mg, 0,22 mmoles), fosfato potásico (46 mg, 0,22 mmoles), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (6,2 mg, 0,013 mmoles) y bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (3,7 mg, 0,0064 mmoles) se le añaden 4 ml de una mezcla 1:3 desgasificada de agua/*n*-butanol. Se conecta al vacío la parte superior del matraz y se rellena con argón, 4 veces. Se calienta a 100°C durante 2 horas. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra con vacío. Se disuelve en 2 ml de tetrahidrofurano, 1 ml de metanol y 1 ml de agua. Se le añade una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (0,65 ml, 0,65 mmoles). Después de agitar durante 18 horas se reparte la mezcla resultante entre acetato de etilo y agua.

Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por CCF preparativa (metanol al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 2-(2-hidroxi-3-(1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-6-metilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (43 mg, 0,072 mmoles). EM (ESI) = 595 (M+H)⁺.

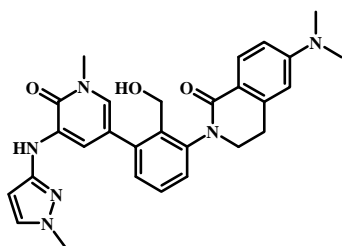
5 Ejemplo 31

Acetato de 2-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo

10 A una mezcla de acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (422 mg, 1,01 mmoles), bis(pinacolato)diboro (308 mg, 1,21 mmoles) y acetato potásico (298 mg, 3,03 mmoles) en un tubo sellado se le añaden 5 ml de sulfóxido de dimetilo. Se hace burbujear argón a través de esta mezcla durante 3 minutos. Se añade el complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (25 mg, 0,030 mmoles). Se continúa el burbujeo de argón a través de la mezcla durante un minuto más y se cierra el tapón herméticamente. Se calienta a 80°C durante 18 horas. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 30 al 50 % en hexanos), obteniéndose el acetato de 2-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (251 mg, 0,541 mmoles). EM (ESI) = 487,2 (M+Na)⁺.

Ejemplo 32

20 6-dimetilamino-2-{2-hidroxi-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



25 Se disuelven la 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-piridin-2-ona (35 mg, 0,13 mmoles), el acetato de 2-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (58 mg, 0,13 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (14 mg, 0,012 mmoles) y carbonato sódico (40 mg, 0,38 mmoles) en 2 ml de 1,2-dimetoxietano y 1 ml de agua. Se calienta la solución en el microondas a 120°C durante 30 minutos. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra con vacío. Se disuelve en 3 ml de tetrahidrofurano, 1,5 ml de metanol y 1,5 ml de agua. Se añade una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (0,38 ml, 0,38 mmoles). Se agita durante 3 horas. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por CCF preparativa (metanol al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 6-dimetilamino-2-{2-hidroxi-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (39 mg, 0,078 mmoles). EM (ESI) = 499,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

35 1-metil-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina

40 A la 5-bromo-2-nitro-piridina (2,00 g, 9,85 mmoles) en 10 ml de sulfóxido de dimetilo se le añaden el carbonato potásico (2,72 g, 19,7 mmoles), 1-metilpiperazina (1,64 ml, 14,8 mmoles) y el yoduro de tetrabutilamonio (36 mg, 0,097 mmoles) y se calientan a 120°C durante 18 horas. Se acidifica la mezcla con HCl acuoso 1M y se reparte entre diclorometano y agua. Se basifica la fase acuosa con carbonato sódico acuoso 2 M y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se tritura con agua, obteniéndose la 1-metil-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina (1,82 g, 8,19 mmoles). EM (ESI) = 223,1 (M+H)⁺.

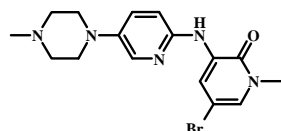
Ejemplo 34

5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina

Se agita la 1-metil-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina (1,748 g, 7,865 mmoles) en 30 ml de metanol con 175 mg paladio al 10 % sobre carbón en atmósfera de hidrógeno gas durante 5 horas. Se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose la 5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (1,485 g, 7,724 mmoles). EM (ESI) = 193,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

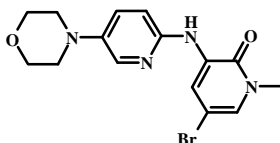
5 5-bromo-1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona



10 A una mezcla de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (1,06 g, 5,53 mmoles), 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (1,23 g, 4,61 mmoles), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (400 mg, 0,691 mmoles) y carbonato de cesio (4,50 g, 13,8 mmoles) se le añaden 45 ml de 1,4-dioxano y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (422 mg, 0,461 mmoles). Se calienta con un baño de aceite a 120°C durante 6 horas en atmósfera de argón. Se reparte entre acetato de etilo y una solución acuosa diluida de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: metanol del 2 al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 5-bromo-1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (484 mg, 1,28 mmoles). EM (ESI) = 380,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 36

5-bromo-1-metil-3-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-1H-piridin-2-ona



20 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito para la 5-bromo-1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona. EM (ESI) = 365,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

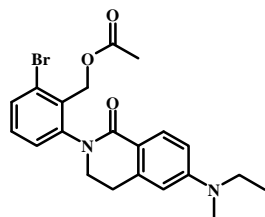
25 6-(etil-metil-amino)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se depositan en un tubo sellado la 6-fluor-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (2,00 g, 12,1 mmoles) y la N-etilmetilamina (4,0 ml, 47 mmoles). Se calienta a 150°C durante 24 horas. Se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución con acetato de etilo), obteniéndose la 6-(etil-metil-amino)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (2,10 g, 10,3 mmoles). EM (ESI) = 205,1 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 38

Acetato de 2-bromo-6-[6-(etil-metil-amino)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-bencilo



35 En un matraz sellado se depositan la 6-(etil-metil-amino)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (2,07 g, 10,1 mmoles), acetato de 2,6-dibromo-bencilo (6,25, 20,3 mmoles), yoduro cuproso (386 mg, 2,03 mmoles) y carbonato potásico (1,40, 10,1 mmoles). Se añaden 30 ml de DMSO. Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 3 minutos y se cierra el tapón herméticamente. Se calienta a 150°C durante 24 horas. Se añade el yoduro cuproso (386 mg, 2,03 mmoles) y se calienta la mezcla a 150°C durante 24 horas más. Se diluye con 300 ml de acetato de etilo y 300

ml de agua. Después de agitar durante 20 minutos se filtra a través de un lecho de Celite. Se separan las fases. Se seca la fase de acetato de etilo con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 25 al 50 % en hexanos), obteniéndose el acetato de 2-bromo-6-[6-(etil-metil-amino)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-bencilo (1,21 g, 2,81 mmoles). EM (ESI) = 433,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-piridin-2-ona

Se depositan en un vial sellado la 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (469 mg, 1,76 mmoles), 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (205 mg, 2,11 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (80 mg, 0,087 mmoles), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (82 mg, 0,13 mmoles), carbonato de cesio (801 mg, 2,46 mmoles) y 10 ml de tolueno. Se calienta a 130°C durante 18 horas. Se vierte la mezcla resultante sobre 50 ml de agua. Se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase de acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (eluyendo con acetato de etilo/hexanos), obteniéndose la 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-piridin-2-ona (271 mg, 0,957 mmoles). EM (ESI) = 284,9 (M+H)⁺.

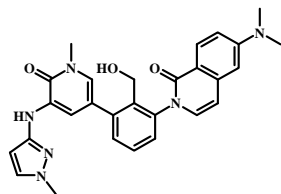
Ejemplo 40

Acetato de 2-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo

En un tubo sellado a una mezcla del acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (420 mg, 1,01 mmoles), bis(pinacolato)diboro (308 mg, 1,21 mmoles) y acetato potásico (298 mg, 3,03 mmoles) se le añaden 5 ml de sulfóxido de dimetilo. Se hace burbujear argón a través de esta mezcla durante 3 minutos. Se añade un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldadio(II) con diclorometano (25 mg, 0,030 mmoles). Se continúa el burbujeo de argón a través de la mezcla durante un minuto más y se cierra el tapón herméticamente. Se calienta a 80°C durante 18 horas. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 25 al 50 % en hexanos), obteniéndose el acetato de 2-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (183 mg, 0,396 mmoles). EM (ESI) = 463,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

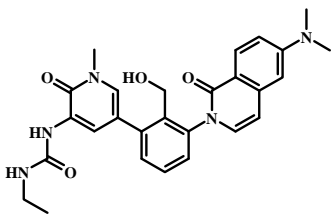
6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona



Se disuelven la 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-piridin-2-ona (47 mg, 0,17 mmoles), el acetato de 2-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (77 mg, 0,17 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paldadio(0) (19 mg, 0,016 mmoles) y carbonato sódico (53 mg, 0,50 mmoles) en 2 ml de 1,2-dimetoxietano y 1 ml de agua. En un microondas se calienta a 120°C durante 30 minutos. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra con vacío. Se disuelve en 3 ml de tetrahidrofurano, 1,5 ml de metanol y 1,5 ml de agua. Se añade una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (0,5 ml, 0,5 mmoles). Se agita durante 3 horas. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por CCF preparativa (elución con metanol al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona (37 mg, 0,075 mmoles). EM (ESI) = 497,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 42

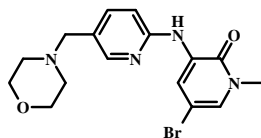
1-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-etil-urea



- 5 A una mezcla de 1-etil-3-[1-metil-2-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-urea (50 mg, 0,16 mmoles), acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (65 mg, 0,16 mmoles), fosfato potásico (66 mg, 0,31 mmoles), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (4,4 mg, 0,0092 mmoles) y bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (2,6 mg, 0,0045 mmoles) se le añaden 4 ml de una mezcla 1:3 desgasificada de agua/*n*-butanol. Se conecta al vacío la parte superior del matraz y se rellena con argón, 4 veces. Se calienta a 100°C durante 2 horas. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra con vacío. Se disuelve en 2 ml de tetrahidrofurano, 1 ml de metanol y 1 ml de agua. Se añade una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (0,47 ml, 0,47 mmoles). Después de agitar durante 3 horas, se reparte la mezcla resultante entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por CCF preparativa (metanol al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 1-[5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-3-etil-urea (33 mg, 0,068 mmoles). EM (ESI) = 488,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

- 15 5-bromo-1-metil-3-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-1H-piridin-2-ona



- 20 Se disuelve la 5-bromo-1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (2,3 g, 5,9 mmoles) en 30 ml tetrahidrofurano. Se añade un complejo de borano-tetrahidrofurano (2,5 g, 29 mmoles). Después de agitar durante 18 horas, se concentra con vacío. Se añade etanol. Se calienta a reflujo durante una hora. Se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash, obteniéndose la 5-bromo-1-metil-3-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-1H-piridin-2-ona (500 mg, 1,32 mmoles). EM (ESI) = 381,0 (M+H)⁺.

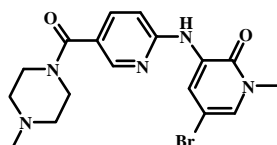
Ejemplo 44

(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

- 25 A una solución del ácido 6-cloro-nicotínico (3,00 g, 19,0 mmoles) en 30 ml dimetilformamida se le añaden el hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (10,9 g, 20,9 mmoles), 1-metilpiperazina (2,30 g, 22,1 mmoles) y trietilamina (2,18 g, 21,5 mmoles). Después de agitar durante 18 horas, se reparte entre acetato de etilo y agua. Se seca la fase de acetato de etilo con sulfato sódico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución con metanol al 3 % en diclorometano), obteniéndose la (6-cloro-piridin-3-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (2,50 g, 9,33 mmoles).

Ejemplo 45

5-bromo-1-metil-3-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona



- 35 A una solución de (6-cloro-piridin-3-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (2,00 g, 7,46 mmoles) en 10 ml de dimetilformamida se le añade la 3-amino-5-bromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (1,80 g, 8,95 mmoles) y hidruro sódico (537 mg, 22,4 mmoles). Después de agitar durante 18 horas, se trata con agua. Se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase del acetato de etilo con sulfato sódico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash

(elución de gradiente: metanol del 0 al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 5-bromo-1-metil-3-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (900 mg, 1,94 mmoles). EM (ESI) = 406,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

6-cloro-piridazin-3-ilamina

- 5 Se disuelve la 3,6-dicloro-piridazina (7,5 g, 50,35 mmoles) en amoníaco etanólico (100 ml) y se calienta (a 130°C) durante una noche en un reactor de presión. Se evapora el etanol a presión reducida y se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (230-400 mesh) empleando EtOAc/hexano (6:4), obteniéndose el compuesto epigrafiado (4 g, 61 %) en forma de sólido.

Ejemplo 57

- 10 4-bromo-6-cloro-piridazin-3-ilamina

A una solución de 6-cloro-piridazin-3-ilamina (4 g, 31 mmoles) en metanol (60 ml) se le añade el NaHCO₃ (5,2 g, 62 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 minutos y después se le añade por goteo el Br₂ (4,9 g, 31 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a t.amb. durante 16 h más. Una vez finalizada la reacción, se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida, se purifica el material en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (100-200 mesh) empleando EtOAc/hexano (8:2), obteniéndose la 4-bromo-6-cloro-piridazin-3-ilamina (2,3 g, 36 %) en forma de sólido.

- 15

Ejemplo 58

4-bromo-6-cloro-2H-piridazin-3-ona

- 20 A una solución enfriada (0-5°C) de NaNO₂ (1 g, 13,20 mmoles) en H₂SO₄ conc. (15 ml) se le añade la 4-bromo-6-cloro-piridazin-3-ilamina (2,3 g, 11 mmoles) en 50 ml de ácido acético. Se agita la mezcla reaccionante a 20°C durante 1 h, después se le añade agua (75 ml) y se continúa la agitación a t.amb. durante 5 h. Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc, se seca con Na₂SO₄, se concentra a presión reducida y se purifica el material en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (100-200 mesh) empleando EtOAc/hexano (8:2), obteniéndose el compuesto 4 (2,2 g, 95 %) en forma de sólido amarillento.

- 25 Ejemplo 59

4-bromo-6-cloro-2-metil-2H-piridazina-3-ona

- 30 Se disuelve la 4-bromo-6-cloro-2H-piridazin-3-ona (5,02 g, 23,97 mmoles) en 40 ml de dimetilformamida. Se le añade el carbonato de cesio (9,37 g, 28,76 mmoles). Pasados 5 min, se añade por goteo el yodometano (5,103 g, 35,95 mmoles) durante 20 min. Se agita la mezcla reaccionante 3 horas a temperatura ambiente. Se filtra el precipitado, se concentra el líquido filtrado y se trata el residuo resultante con 20 ml de diclorometano. Se filtra de nuevo el material insoluble y se lava con diclorometano. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose la 4-bromo-6-cloro-2-metil-2H-piridazina-3-ona (5,223 g, 23,37 mmoles). EM (ESI) = 224,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

6-cloro-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-piridazin-3-ona

- 35 Se disuelve la 1-metil-1H-pirazol-3-amina (806 mg, 8,3 mmoles) en 40 ml de dioxano. Se le añade el tert-butóxido potásico (1,793 g, 15,98 mmoles). Finalmente se añade la 4-bromo-6-cloro-2-metil-2H-piridazina-3-ona (1,7 g, 7,61 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se trasvasa la mezcla reaccionante a un matraz erlenmeyer de 150 ml y se acidifica con 15 ml de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico, se trata con una solución saturada de bicarbonato sódico hasta que el pH se sitúa en 8. Se extrae dos veces con 100 ml de diclorometano cada vez; y se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 1,5 g de un sólido ligeramente anaranjado. Se tritura este material en bruto con una mezcla de diclorometano y hexano. Se filtra la suspensión y se seca con alto vacío la torta resultante del filtro, obteniéndose la 6-cloro-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-piridazin-3-ona (967 mg, 4,03 mmoles). EM (ESI) = 240,0 (M+H)⁺.

- 40

Ejemplo 61

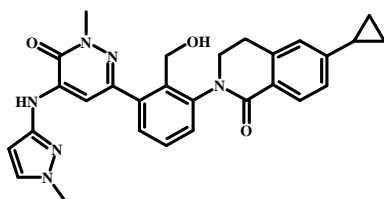
- 45 Acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-bencilo

- 50 Se tratan la 6-cloro-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-piridazin-3-ona (0,09 g, 0,376 mmoles), el acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (0,191 g, 0,414 mmoles) y el carbonato de cesio (0,428 g, 1,31 mmoles) con una solución desgasificada de 2 ml de dioxano/0,2 ml de agua. Después de 5 min de agitación se añade un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,031 g, 0,038 mmoles) y en un microondas se calienta a 135°C

durante 30 min. Se filtra la mezcla reaccionante a través de celulosa, se lava con 10 ml de dioxano y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (elución de gradiente: metanol del 0 al 10 % en diclorometano durante 20 min), obteniéndose un acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-bencilo en bruto (0,200 g, 0,371 mmoles). EM (ESI) = 540,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 62

6-ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



Se disuelve el acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-bencilo (0,200 g, 0,371 mmoles) en 2 ml de tetrahidrofurano, 1 ml de agua y 1 ml de metanol. Se añade una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (1,1 ml, 1,11 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante varias horas. Se extrae con diclorometano/solución de cloruro amónico y se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (elución de gradiente: metanol del 0 al 10 % en diclorometano durante 20 min), obteniéndose la 6-ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,087 g, 0,175 mmoles). EM (ESI) = 597,2 (M+H)⁺.

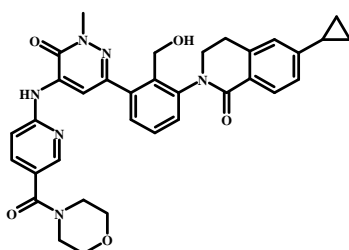
Ejemplo 63

Acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-bencilo

Se tratan la 6-cloro-2-metil-4-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-2H-piridazin-3-ona (0,070 g, 0,2 mmoles), el acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (0,102 g, 0,221 mmoles) y el carbonato de cesio (0,228 g, 0,7 mmoles) con una solución desgasificada de 1 ml de dioxano/0,1 ml de agua. Después de agitar durante 5 min se añade un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,016 g, 0,02 mmoles) y en el microondas se calienta la mezcla a 135°C durante 30 min. Se filtra la mezcla reaccionante a través de celulosa; se lava con 5 ml de dioxano y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (elución de gradiente: metanol del 0 al 10 % en diclorometano durante 20 min), obteniéndose el acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-bencilo en bruto (0,121 g, 0,187 mmoles). EM (ESI) = 671,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 64

6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-[1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



Se disuelve el acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-bencilo (0,121 g, 0,187 mmoles) en 2 ml de tetrahidrofurano, 1 ml de agua y 1 ml de metanol. Se añade una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (0,560 ml, 0,561 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante varias horas. Se extrae con diclorometano/una solución de cloruro amónico y

se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (elución de gradiente: metanol del 0 al 10 % en diclorometano durante 20 min), obteniéndose la 6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,070 g, 0,115 mmoles). EM (ESI) = 607,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 65

4-isopropenil-2-metil-benzoato de metilo

10 Se tratan el 4-bromo-2-metil-benzoato de metilo (4 g, 17,46 mmoles), el isopropenilboronato de pinacolilo (3,228 g, 19,21 mmoles) y el carbonato de cesio (19,913 g, 61,11 mmoles) con una solución desgasificada de 15 ml de dioxano/5 ml de agua. Después de agitar durante 5 minutos se añade un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,718 g, 0,873 mmoles) y en un microondas se calienta a 120°C durante 40 min. Se filtra la mezcla reaccionante a través de celulosa; se lava con 20 ml de dioxano y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (elución de gradiente: acetato de etilo del 0 al 50 % en hexano durante 50 min), obteniéndose el 4-isopropenil-2-metil-benzoato de metilo (2,94 g, 15,45 mmoles). EM (ESI) = 191,3 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 66

2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoato de metilo

25 Formación del diazometano: Se añade a 0°C con agitación y en porciones la N-nitroso-N-metilurea (9,1 g, 61,8 mmoles) a una mezcla de dos fases de 50 ml de una solución de hidróxido potásico (23,9 g en 50 ml de agua) y 50 ml de éter de dietilo. El color de la fase orgánica vira del incoloro al amarillo. Se agita vigorosamente la mezcla de dos fases a 0°C durante 40 min. Se separa la fase orgánica que contiene el diazometano.

30 Ciclopropanación añadiendo la solución de diazometano al metil-estireno: se disuelve el 4-isopropenil-2-metil-benzoato de metilo (2,94 g, 15,45 mmoles) en 15 ml de éter de dietilo y se enfría a 0°C. Se añade el acetato de paladio (II) (0,173 g, 0,773 mmoles). Se añade por goteo la fase orgánica amarilla (que contiene el diazometano). Se añaden en total 20 ml de la fase orgánica (aproximadamente 4 eq. de diazometano) hasta que finaliza la reacción. Se observa el desprendimiento de nitrógeno por adición diazometano al compuesto intermedio metil-estireno. Se filtra la mezcla reaccionante a través de celulosa; se lava con éter de dietilo; se concentra; se purifica el residuo (líquido marrón) por cromatografía a través de 40 g de gel de sílice (elución de gradiente: acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano durante 15 min), obteniéndose 2,9 g de un líquido en bruto, de color ligeramente amarillo. El análisis RMN indica un 8% de 2-metilbenzoato de metilo. Se purifica de nuevo el residuo en bruto por cromatografía flash a través de 110 g de gel de sílice (elución de gradiente: EtOAc del 0 al 20 % en hexano durante 30 min), obteniéndose el 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoato de metilo (2,75 g, 13,46 mmoles) EM (ESI) = 268,9 (M+Na⁺ + ACN).

40 Ejemplo 67

Acido 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoico

45 Se trata el 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoato de metilo (2,75 g, 13,46 mmoles) con metanol y una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (20,46 ml, 102,32 mmoles). Se calienta esta solución a 80°C durante 4 horas. Se concentra la mezcla reaccionante hasta que se haya evaporado el metanol. Se obtiene un sólido blanco. Se disuelve el sólido en 50 ml de agua con calentamiento, después se enfría con un baño de hielo; se acidifica con 10 ml de ácido clorhídrico conc. Se forma un precipitado blanco; se filtra; se lava con agua; se seca con alto vacío durante una noche, obteniéndose el ácido 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoico (2,18 g, 11,46 mmoles). EM (ESI) = 189,1 (M-H)⁻.

50 Ejemplo 68

cloruro de 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoilo

55 En un matraz de 50 ml se introducen con agitación el ácido 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoico (2,139 g, 11,243 mmoles) y pentacloruro de fósforo (2,575 g, 12,37 mmoles). Ambos sólidos se disuelven a 100°C. Se agita la mezcla reaccionante a 120°C durante 2 horas con un condensador de reflujo y en atmósfera de N₂. Después, por destilación de la mezcla reaccionante a 140°C se separa el oxiclорuro de fósforo resultante. Se enfría toda la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y la mezcla reaccionante continúa presentándose en forma de solución. Se separa el producto deseado por destilación en columna de tipo tubo de bolas (150°C/4 mbar), obteniéndose el cloruro de 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoilo (1,92 g, 9,2 mmoles).

60 Ejemplo 69

N-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzamida

Se disuelven la 3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenilamina (2,91 g, 9,2 mmoles), el cloruro de 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoilo (1,92 g, 9,2 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (2,41 ml, 13,8 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,112 g, 0,92 mmoles) en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se mantiene la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche; se separa el precipitado por filtración; se concentra y se extrae con acetato de etilo; se lava con un tampón fosfato 2 M de pH 5,5, después con agua y salmuera; se seca con sulfato sódico; se filtra; se concentra. Se obtienen 4,69 g de un aceite. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de 80 g de gel de sílice (elución de gradiente: acetato de etilo del 0 al 20 % en hexano durante 25 min, después acetato de etilo del 20 al 100 % en hexano durante 30 min), obteniéndose la N-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzamida (3,51 g, 7,185 mmoles) EM (ESI) = 510 (M+Na⁺).

Ejemplo 70

2-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-3-hidroxi-7-(1-metil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se disuelve la 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,28 g, 16,17 mmoles) en 13 ml de tetrahidrofurano anhidro con agitación; se enfría mediante una mezcla de etilenglicol/baño de hielo a -15°C. Se añade por goteo el butil-litio, 2,5 M en hexanos (6,16 ml, 15,4 mmoles) manteniendo la temperatura en torno a -15°C y agitando a -15°C durante 30 min más. A la mezcla reaccionante se le añade por goteo a -15°C durante un período de 10 minutos una solución de N-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzamida en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se agita la mezcla reaccionante durante 2 horas. Después se añaden 3,55 ml de dimetilformamida en una porción. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se enfría a 0°C, se trata con 25 ml de una solución 1 M de hidrogenosulfato potásico; se extrae con acetato de etilo/agua; se lava la fase orgánica con salmuera; se seca con sulfato sódico; se filtra y se concentra. Se obtienen 2,71 g de un aceite marrón. Por cristalización en diclorometano y hexano se obtiene la 2-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-3-hidroxi-7-(1-metil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,134 g, 2,2 mmoles) EM (ESI) = 516,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 71

2-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-7-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona

Se disuelve a temperatura ambiente la 2-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-3-hidroxi-7-(1-metil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,134 g, 2,2 mmoles) en 13 ml de diclorometano; se le añade la trietilamina (1,31 ml, 9,44 mmoles) y después el cloruro de metanosulfonilo (0,478 g, 4,171 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas pero la reacción ha finalizado ya al cabo de 10 minutos según el análisis EM-LC. Se extrae la mezcla reaccionante con diclorometano/agua; se lava la fase orgánica con salmuera; se seca con sulfato sódico; se filtra; se concentra, obteniéndose la 2-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-7-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona (1,094 g, 2,2 mmoles) EM (ESI) = 520,0 (M+Na⁺).

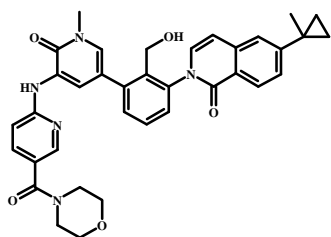
Ejemplo 72

2-(2-tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona

Se disuelven con calentamiento la 2-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-7-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,102 g, 0,205 mmoles) y la 1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (0,1 g, 0,227 mmoles) en 2,5 ml de dioxano; se añaden 0,5 ml de agua y después el carbonato de cesio (0,259 g, 0,795 mmoles). Después se añade un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,019 g, 0,023 mmoles) y en un microondas se calienta a 135°C durante 30 min. Se filtra la mezcla reaccionante a través de celulosa; se lava con dioxano; se concentra; se purifica el residuo por cromatografía a través de 24 g de gel de sílice (elución de gradiente: diclorometano durante 5 min, después metanol del 0 al 10% en diclorometano durante 25 min, después diclorometano 9:1 metanol durante 10 min), obteniéndose la 2-(2-tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,095 g, 0,13 mmoles) EM (ESI) = 732,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 73

2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona



Se disuelve la 2-(2-tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,095 g, 0,13 mmoles) en 3 ml de dioxano. Se añade a temperatura ambiente una solución acuosa 3 M de ácido clorhídrico (0,22 ml, 0,39 mmoles). Se agita durante 30 min, se extrae con acetato de etilo/una solución de bicarbonato sódico; se lava la fase orgánica con salmuera; se seca con sulfato sódico; se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de 12 g de gel de sílice (elución de gradiente: metanol del 0 al 10 % en diclorometano durante 30 min), obteniéndose la 2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,045 g, 0,0728 mmoles). EM (ESI) = 618,3 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 74

6-bromo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se añade a 0°C el ácido metanosulfónico (100 ml) a una solución de 5-bromoindanona (25 g, 46 mmoles) en CH₂Cl₂ (200 ml). A esta mezcla se le añade lentamente, en porciones, la azida sódica 10,5 g, 162 mmoles). Una vez finalizada la adición de la azida sódica se agita la mezcla durante 30 min más y se le añade una mezcla acuosa de NaOH (al 20 % en peso) hasta que la mezcla sea ligeramente básica. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno, se reúnen las fases orgánicas y se concentran a presión reducida. Por purificación de la mezcla mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (EtOAc del 0% al 50% en hexanos y después MeOH del 0% al 7% en CH₂Cl₂) se obtienen 11,5 g de la 6-bromo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona. EM (ESI) = 226,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 75

20 6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

En un matraz de fondo redondo se depositan la 6-bromo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (16,9 g, 74,7 mmoles), el ácido ciclopropilborónico (9,45 g, 1,5 equiv.), la triciclohexilfosfina (1,04 mg, 0,025 equiv.) y K₃PO₄ hexahidratado (50 g, 2 equiv.) en tolueno (210 ml) y H₂O (15 ml) y se les añade el Pd(OAc)₂ (100 mg, 0,05 equiv.). Se calienta la mezcla combinada a 100°C durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se filtra y se lava con tolueno. Se reparte la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra, formándose un aceite. Por adición de hexanos se obtiene la 6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de sólido marrón (13,6 g). EM (ESI) = 187,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 76

2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzaldehído

30 En un matraz de fondo redondo se depositan la 6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (13,4 g, 5 mmoles), el 2,6-dibromo-benzaldehído (47,5 g, 72,0 mmoles), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (660 mg, 0,72 mmoles), Xanthphos (832 mg, 1,44 mmoles) y carbonato de cesio (46,8 g, 144 mmoles). Se pasa una corriente de argón a través del contenido del vial, se añaden 140 ml de dioxano y se calienta la mezcla reaccionante a 110 °C durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se le añaden 30 ml de agua y 60 ml de acetato de etilo y se filtra a través de un Solkaflok. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera y se seca con Na₂SO₄. Se filtra, se elimina el disolvente y se tritura la mezcla marrón con cloruro de metileno y éter de dietilo, obteniéndose 6,5 gramos del 2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzaldehído. Se obtiene una segunda cosecha de 7,5 gramos de material añadiendo más éter de dietilo. EM (ESI) = 370,0 (M + H)⁺.

40 Ejemplo 77

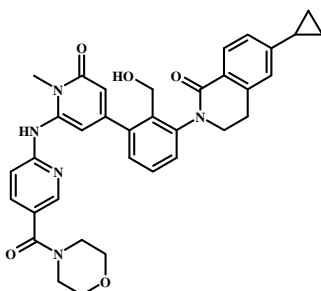
2-(3-bromo-2-hidroximetil-fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

45 A una solución de 2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzaldehído (5,0 g, 13,5 mmoles) en 60 ml de tolueno y 10 ml de THF se le añade en porciones a -10°C el borhidruro sódico (740 mg, 20 mmoles). Pasados 30 minutos se trata la mezcla reaccionante con agua y se reparte en éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se filtra. Se concentra a presión reducida y se purifica por

5 cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose 3,7 g de la 2-(3-bromo-2-hidroximetil-fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de sólido incoloro. EM (ESI) = 372,0 (M + H)⁺.

Ejemplo 78

5 6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-6-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



10 Se depositan en un matraz la 2-(3-bromo-2-hidroximetil-fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (3,70 g, 9,9 mmoles), la 1-metil-6-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (4,38 g, 9,9 mmoles), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (229 mg, 0,25 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (238 mg, 0,50 mmoles) y K₃PO₄ hexahidratado (7,5 g, 20 mmoles), se les añaden 40 ml de una mezcla 4:1 de dioxano:agua y se calienta la mezcla a reflujo durante 4 h, se enfría y se filtra a través de Solka-Floc[®], enjuagando con acetato de etilo. Se reparte la fase orgánica y se lava con agua y salmuera. Se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite oscuro.

15 Por purificación mediante cromatografía a través de gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) se obtienen 3,2 g de la 6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-6-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de sólido incoloro. EM (ESI) = 606,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 80

20 1-(4-*tert*-butil-fenil)-3-cloro-propan-1-ona

Al cloruro de aluminio (29,33 g, 220 mmoles) en diclorometano (300 ml) se le añade por goteo a 0°C con agitación una solución de *t*-butil-benceno (31 ml, 200 mmoles) y cloruro de 3-cloropropionilo (19 ml, 200 mmoles) en dicloro-
 25 metano. Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla reaccionante de 0°C a temperatura ambiente durante una noche. A la mañana siguiente, el análisis de CCF indica que se ha consumido todo el *t*-butil-benceno y se enfría la mezcla reaccionante a 0°C. Se añade agua (unos 120 ml) por goteo con agitación, hasta que cesa la efervescencia. Finalmente se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua (3X150 ml) y después salmuera (1X150 ml). Se seca la fase del diclorometano con sulfato magnésico, se filtra, se concentra y se somete al vacío de una bomba de aceite hasta sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de polvo ligeramente marrón (45,6 g).

Ejemplo 81

5-*tert*-butil-indan-1-ona

35 Se recoge la 1-(4-*tert*-butil-fenil)-3-cloro-propan-1-ona (45,6 g, 447 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (200 ml) y se calienta la mezcla resultante a 100°C con agitación durante 2,5 horas. El análisis de CCF indica que se ha consumido todo el material de partida. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se vierte cuidadosamente sobre 1 kg de hielo triturado. Se añade un poco de éter de dietilo y se agita la mezcla cuidadosamente hasta que se haya calentado a temperatura ambiente. Se añade acetato de etilo (1200 ml), se reparte la mezcla y se separan las fases. Se extrae de nuevo la fase ácida con acetato de etilo (2X200 ml). Se reúnen las fases de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de bicarbonato sódico (5X300 ml). Finalmente se seca la fase de acetato de etilo con sulfato magnésico, se filtra, se concentra y con bomba de aceite se lleva a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (15,764 g).

Ejemplo 82

45 6-*tert*-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

A la 5-*tert*-butil-indan-1-ona (15,7 g, 83,4 mmoles) en diclorometano (150 ml) se le añade el ácido metanosulfónico (100 ml) y se enfría la mezcla resultante a 0°C. Se añade cuidadosamente la azida sódica (10,83 g, 2 eq.) en porciones durante 15 minutos. Se agita la mezcla resultante a 0°C durante unas 2,5 horas. El análisis de CCF confirma que se ha consumido toda la 5-*tert*-butil-indan-1-ona. Se añade cuidadosamente a 0°C con agitación una

solución acuosa de hidróxido sódico (del 20%) hasta pH = 14. Se añaden diclorometano (1000 ml) y agua (500 ml) lo cual provoca la emulsión. Se separan las fases y se sigue extrayendo la fase acuosa con diclorometano (2X200 ml). Finalmente se reúnen las fases de diclorometano, se lavan con salmuera (9X200 ml), se secan con sulfato magnésico y se filtran a través de un lecho de Celite. Se concentra y se somete al vacío de una bomba de aceite hasta sequedad, obteniéndose 13,5 g de producto en bruto en forma de sólido marrón. Por purificación en una columna Analogix de 400 g eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 10% al 60% en hexano se obtiene el isómero correcto en forma de polvo blanco (7,22 g) ((M+H)⁺ = 204) y el isómero no deseado (1,555 g) en forma de polvo blanco.

10 Ejemplo 83

Acetato de 2-bromo-6-(6-tert-butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo

Se recogen la 6-tert-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (4 g, 19,67 mmoles), el acetato de 2,6-dibromo-bencilo (12,1 g, 2 eq.), fosfato potásico tribásico (8,35 g, 2 eq.) e yoduro de cobre (787 mg, 0,2 eq.) en dioxano (40 ml). Finalmente se añade la N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (1,24 ml, 0,4 eq.) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 24 horas, pasado este tiempo se añaden más yoduro de cobre (394 mg, 0,1 eq.) y N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (0,62 ml, 0,2 eq.). Se agita durante 64 horas más y entonces se añade más yoduro de cobre (400 mg, 0,1 eq.). Se continúa la agitación a reflujo durante un total de 168 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se añade acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml), se reparte y se separan las fases. Se lava con más agua (2X100 ml) y finalmente se lava con salmuera (1X100 ml). Se seca la fase de acetato de etilo con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose 4,45 g del producto en bruto. Por purificación en una columna Analogix de 240 g se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido espumoso blanco (516 mg) ((M+H)⁺ = 431) y la 6-tert-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona recuperada (2,188 g).

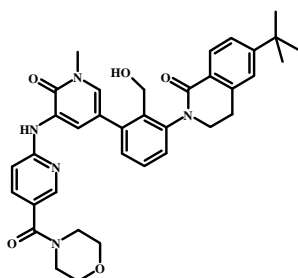
25 Ejemplo 84

Acetato de 2-(6-tert-butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-bencilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se depositan la 1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (208 mg, 1 eq.), el acetato de 2-bromo-6-(6-tert-butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (203 mg, 0,472 mmoles), el XPHOS (14 mg, 0,06 eq.), el fosfato potásico tribásico (200 mg, 2 eq.), n-butanol (2,8 ml) y agua (0,93 ml), se hace burbujear nitrógeno gaseoso a través de la mezcla durante 10 minutos y entonces se añade el Pd(dba)₂ (8 mg, 0,03 eq.). Se calienta la mezcla resultante a 100°C durante 40 minutos y según el análisis de CCF no queda material de partida. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añaden acetato de etilo (150 ml) y agua (40 ml). Se reparte, se separan las fases y se sigue lavando con agua (2X40 ml) y salmuera (1X40 ml). Finalmente se seca la fase de acetato de etilo con sulfato magnésico, se filtra, se concentra y con bomba de aceite se lleva a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado que se emplea en el paso siguiente sin más purificación ((M+H)⁺ = 664).

40 Ejemplo 85

6-tert-butil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



45 Se recoge el acetato de 2-(6-tert-butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-bencilo (0,472 mmoles) en THF (7 ml), metanol (3 ml) y agua (5 ml) y se le añade hidróxido de litio monohidratado (40 mg, 2 eq.). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. A la mañana siguiente, la reacción ha finalizado según el análisis de CCF, eliminándose la mayor parte del THF y del metanol a presión reducida a 55°C. Entonces se añade acetato de etilo (75 ml) y agua (30 ml), se reparten las fases y se separan. En primer lugar se lava la fase del acetato de etilo con agua (2X30 ml), salmuera (1X30 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose 286 mg de producto en bruto. Por purificación mediante cromatografía de capa fina preparativa, eluyendo dos placas de 20X40 cm de 1000

µm de grosor de gel de sílice, con metanol al 6% en diclorometano, se obtiene el compuesto epigrafiado (99 mg) en forma de polvo blanco ((M+H)⁺ = 622).

Ejemplo 86

5 [2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-acetato de tert-butilo (I)

10 En atmósfera de argón se añaden la 6-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,9 g, 5,5 mmoles), Q-phos (0,0632 g, 0,11 mmoles) y Pd(dba)₂ (0,0781 g, 0,11 mmoles) en 10 ml de THF al cloruro de 2-tert-butoxi-2-oxoetil-cinc (15 ml de una solución 0,55 M). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se añade un tercio de la cantidad inicial del Q-phos, Pd(dba)₂ y enolato de cinc y se calienta la mezcla a 70°C durante 1 hora para disolver por completo la mezcla reaccionante. Se aísla el producto deseado (2 g; rendimiento = 95,6%) por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice, empleando como eluyente acetato de etilo del 10% al 40% en hexano.

15 Ejemplo 87

ácido 2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-acético (II)

20 Se disuelve el éster de tert-butilo (I) (1 g, 5,7 mmoles) en 40 ml de metanol y a esta solución se le añade el LiOH monohidratado (0,72 g, 17,3 mmoles) en 6 ml de agua. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentra con vacío, se acidifica con HCl 2N y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se utiliza el residuo (1,8 g; rendimiento = 97%) para el paso siguiente sin más purificación.

Ejemplo 88

25 2-[2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-acetamida (III)

30 Al ácido carboxílico (II) (2,3 g, 7 mmoles) en 22 ml de cloroformo se le añade el EEDQ (2,07 g, 8,4 mmoles) y bicarbonato amónico (1,66 g, 21 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se precipita la amida por adición de agua (20 ml). Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca con vacío. Se tritura el residuo con acetato de etilo al 50% en hexano, se filtra y se seca con vacío, obteniéndose 1,4 g de la amida (III), rendimiento = 63%.

Ejemplo 89

35 [2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-acetonitrilo (IV)

40 Se suspende la amida (III) (1,3 g, 4 mmoles) en 5 ml de THF y 10 ml de DMF. A esta mezcla se le añade el cloruro de cianurilo (0,370 g, 2 mmoles) y después de agitar a temperatura ambiente durante 0,5 hora se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y salmuera; se lava la fase orgánica con bicarbonato sódico del 5 %, después con salmuera y se seca con sulfato sódico. Por purificación mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice empleando como eluyente el acetato de etilo al 75% en hexano se obtienen 1,2 g (rendimiento = 98%) del nitrilo (IV).

Ejemplo 90

45 1-[2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-ciclopropanocarbonitrilo (V)

50 A una suspensión de sodio hidratado (0,228 g, del 60%, 5,72 mmoles) en 15 ml de DMF se le añade el nitrilo (IV) (1,2 g, 3,9 mmoles) y después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente se le añade el 1,2-dibromoetano (1,1 g, 5,8 mmoles) en 1,5 ml de DMF. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 0,5 horas, entonces se le añade más sodio hidratado (0,114 g, 2,86 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 30-35°C durante unos 10 minutos. Se enfría la mezcla, se reparte entre acetato de etilo y salmuera, se seca la fase orgánica con acetato sódico y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice con acetato de etilo del 30% al 50% en hexano se obtiene el compuesto (V) (1 g, rendimiento = 77%).

55 Ejemplo 91

1-[2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-ciclopropano-carbaldehído (VI)

60 A una solución del nitrilo (V) (0,722 g, 2,17 mmoles) en 3 ml de diclorometano y 9 ml de tolueno, enfriada a -50°C, se le añade por goteo el DIBAH (4,8 ml, 4,77 mmoles). Después de agitar a -50°C durante 1 hora se trata la mezcla reaccionante con 5 ml de HCl 1N, se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 0,5 horas. A continuación se extrae la mezcla con acetato de etilo; se lava la fase orgánica con HCl 0,5N, una solución de carbonato sódico al 5%, salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por

cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando acetato de etilo del 30% al 60% en hexano, obteniéndose el aldehído (VI) (0,075 g, rendimiento = 10,3%).

Ejemplo 92

5 6-(1-difluormetil-ciclopropil)-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (VII)

10 A una solución de DAST (0,042 g, 0,26 mmoles) en 1,5 ml de diclorometileno se le añade el aldehído (VI) (0,075 g, 0,22 mmoles) en 0,5 ml de diclorometileno. Se agita esta mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se enfría con un baño de hielo, se añaden 5 ml de agua a la mezcla reaccionante y después acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución de bicarbonato sódico al 5 % y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por CCF preparativa a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto (VII) (0,068 g, rendimiento = 87%).

Ejemplo 93

15 6-(1-difluormetil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (VIII)

20 Se disuelve el compuesto (VII) (0,068 g, 0,19 mmoles) en 1 ml de TFA y se calienta a 70°C durante 1,5 horas. A la mezcla reaccionante enfriada a temperatura ambiente se le añade acetato de etilo, se lava la solución con salmuera, después con una solución de bicarbonato sódico del 5% y de nuevo con salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía CCF prep. a través de gel de sílice con metanol al 5% en diclorometileno, obteniéndose el compuesto (VIII) (0,030 g, rendimiento = 66%).

Ejemplo 94

25 2-bromo-6-[6-(1-difluormetil-ciclopropil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-benzaldehído (IX)

30 A una mezcla del compuesto (VIII) (0,030 g, 0,12 mmoles), 2,6-dibromo-benzaldehído (0,064 g, 0,25 mmoles), carbonato de cesio (0,054 g, 0,16 mmoles) y Xantphos (0,002 g, 0,004 mmoles) en un tubo de microondas se le añade en atmósfera de argón el Pd(dba)₂ (0,0014 g, 0,0024 mmoles). Se sella el tubo y se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 16 horas. Se enfría la mezcla, se reparte entre acetato de etilo y salmuera, se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por CCF prep. a través de gel de sílice empleando como eluyente el acetato de etilo al 40% en hexano, de este modo se obtienen 0,024 g, rendimiento = 48%.

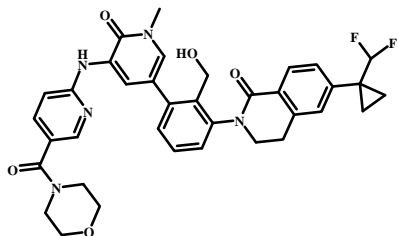
Ejemplo 95

35 2-[6-(1-difluormetil-ciclopropil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-benzaldehído (X)

40 Se disuelven la 1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (0,025 g, 0,057 mmoles) y el benzaldehído IX (0,024 g, 0,057 mmoles) en 0,5 ml de n-butanol. A esta solución se le añaden en atmósfera de argón el K₃PO₄ (0,024 g, 0,114 mmoles), agua (0,150 ml), Xphos (0,0027 g, 0,0057 mmoles) y Pd(dba)₂ (0,0016 g, 0,0028 mmoles). Se calienta la mezcla a 100°C durante 1 hora, se enfría y se reparte entre acetato de etilo y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se concentra con vacío y se purifica el residuo por CCF prep. a través de gel de sílice, obteniéndose 0,025 g (rendimiento = 67%) del compuesto X.

Ejemplo 96

45 6-(1-difluormetil-ciclopropil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (XI)



50 Se disuelve el 2-[6-(1-difluormetil-ciclopropil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-benzaldehído (0,025 g, 0,038 mmoles) en THF (2 ml). A esta solución se le añade el NaBH₄ (0,006 g, 0,015 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente 0,5 horas, se

trata con agua-hielo (4 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por CCF preparativa, obteniéndose la 6-(1-difluormetil-ciclopropil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (XI), (0,020 g, rendimiento = 80%).

Ejemplo 97

Ensayo de inhibición de la tirosina-quinasa de Bruton (Btk)

Este ensayo es una captura del producto fosforilado radiactivo P^{33} por filtración. Las interacciones de la Btk, el sustrato peptídico SH₂ biotinilado (homología Src) y el ATP conducen a la fosforilación del sustrato peptídico. El producto biotinilado se fija sobre las esferillas de estreptavidina-Sepharose. Todos los productos radiomarcados, fijados, se detectan con un contador de centelleo.

Las placas empleadas para el ensayo son placas de polipropileno de 96 hoyos (Greiner) y placas filtro PVDF hidrófilas de 1,2 μ m de 96 hoyos (Millipore). Las concentraciones que aquí se indican son concentraciones finales del ensayo: compuestos 10-100 μ M en DMSO (Burdick y Jackson), enzima Btk 5–10 nM (marcada con His, de longitud completa), sustrato peptídico 30 μ M (biotina-Aca-AAAEEIYGEI-NH₂), ATP 100 μ M (Sigma), imidazol 8 mM (Sigma, pH = 7,2), glicerina-2-fosfato 8 mM (Sigma), EGTA 200 μ M (Roche Diagnostics), MnCl₂ 1 mM (Sigma), MgCl₂ 20 mM (Sigma), 0,1 mg/ml de BSA (Sigma), DTT 2 mM (Sigma), ATP P^{33} 1 μ Ci (Amersham), esferillas del 20% de estreptavidina-Sepharose (Amersham), EDTA 50 mM (Gibco), NaCl 2 M (Gibco), NaCl 2 M p/1% de ácido fosfórico (Gibco), Microscint-20 (Perkin Elmer).

Las determinaciones de la IC₅₀ se calculan a partir de 10 puntos de datos por compuesto empleando los datos obtenidos en un molde de ensayo de placa estándar de 96 hoyos. Se ensayan un compuesto de control y siete inhibidores desconocidos en cada placa y cada placa se analiza dos veces. De forma típica se diluyen los compuestos en concentraciones semi-log partiendo de 100 μ M y terminando en 3 nM. El compuesto de control es la estaurosporina. La base se cuenta en ausencia del sustrato peptídico. Se determina la actividad total en presencia del sustrato peptídico. Se aplica el método siguiente para determinar la inhibición de la Btk.

1) preparación de la muestra: se diluyen los compuestos a ensayar en incrementos semi-log en el tampón de ensayo (imidazol, glicerina-2-fosfato, EGTA, MnCl₂, MgCl₂, BSA).

2) preparación de las esferillas.

a.) enjuague de las esferillas por centrifugación a 500 g.

b.) reconstitución de las esferillas con PBS y EDTA para producir una suspensión con un 20% de esferillas.

3) preincubación de la mezcla reaccionante sin sustrato (tampón de ensayo, DTT, ATP, ATP P^{33}) y mezcla con sustrato (tampón de ensayo, DTT, ATP, ATP P^{33} , sustrato peptídico) a 30°C durante 15 min.

4) para iniciar el ensayo se preincuban 10 μ l de Btk en tampón enzimático (imidazol, glicerina-2-fosfato, BSA) y 10 μ l de los compuestos a ensayar a t.amb. durante 10 min.

5) se añaden 30 μ l de la mezcla reaccionante sin o con sustrato a la Btk y compuestos.

6) se incuban 50 μ l de la mezcla de ensayo total a 30°C durante 30 min.

7) se transfieren 40 μ l de tampón de ensayo a 150 μ l de suspensión de esferillas en placa de filtro para interrumpir la reacción.

8) después de 30 min se lava la placa de filtro, con los pasos siguientes:

a. 3 x 250 μ l de NaCl

b. 3 x 250 μ l de NaCl que contiene un 1% de ácido fosfórico

c. 1 x 250 μ l de H₂O

9) se seca la placa a 65°C durante 1 h o a t.amb. durante una noche

10) se añaden 50 μ l de Microscint-20 y se cuenta el P^{33} en cpm en el contador de centelleo.

Se calcula la actividad porcentual a partir de los datos obtenidos cpm

$$\text{actividad porcentual} = (\text{muestra} - \text{bkg}) / (\text{actividad total} - \text{bkg}) \times 100$$

Se calcula la IC₅₀ a partir de la actividad porcentual, empleando un modelo sigmoideal de respuesta a dosis en un sitio:

$$y = A + ((B - A) / (1 + ((x / C)^D)))$$

5 x = concentración del compuesto, y = actividad en %, A = min, B = máx, C = IC₅₀, D = 1 (pendiente de Hill).

Los resultados representativos se recogen en la siguiente tabla II.

Tabla II

compuesto	inhibición de la Btk IC ₅₀ (μM)
I-1	0,42
I-2	0,04
II-2	0,37
III-1	1,08
III-2	2,76

10 Ejemplo 98

Inhibición de la activación de las células B - ensayo FLIPR en células B en células de Ramos

Se demuestra la inhibición de la activación de las células B provocada por los compuestos de la presente invención determinando el efecto de los compuestos de ensayo en las respuestas de las células B estimuladas con anti-IgM.

15 El ensayo FLIPR de las células B es un método funcional de base celular para determinar el efecto de inhibidores potenciales del incremento del calcio intracelular a partir de la estimulación con un anticuerpo anti-IgM. Se cultivan las células de Ramos (línea celular de linfoma de Burkitt humano, ATCC-No. CRL-1596) en medio de crecimiento (descrito a continuación). Un día antes del ensayo se suspenden de nuevo las células de Ramos en medio de crecimiento fresco (el mismo que antes) y se ajustan a una concentración de 0,5 x 10⁶/ml en frascos de cultivo de tejidos. El día del ensayo se cuentan las células y se ajustan a una concentración de 1 x 10⁶/ml en medio de crecimiento suplementado con FLUO-3AM 1μM (TefLabs, n° de cat. 0116, preparado en DMSO anhidro y 10% de ácido plurónico) en un frasco de cultivo de tejidos y se incuban a 37°C (4% CO₂) durante una h. Para eliminar el colorante extracelular se recogen las células por centrifugación (5 min, 1000 rpm), se suspenden de nuevo en tampón FLIPR (descrito a continuación) a razón de 1 x 10⁶ células/ml y después se dispensan en placas de 96 hoyos negro/transparente recubiertas con poli-D-lisina (BD n° de cat. 356692) a razón de 1 x 10⁵ células por hoyo. Se añaden los compuestos a ensayar en diferentes concentraciones que van de 100 μM a 0,03 μM (7 concentraciones, ver detalles a continuación) y se mantienen en incubación con células a t.amb. durante 30 min. Se estimula la señalización de Ca²⁺ de las células de Ramos con la adición de 10 μg/ml de anti-IgM (Southern Biotech, n° de cat. 2020-01) y se mide en un aparato FLIPR (Molecular Devices, captura las imágenes de placas de 96 hoyos utilizando una cámara CCD con un láser de argón de excitación a 480 nm).

Medios/tampones:

35 Medio de crecimiento: medio RPMI 1640 con L-glutamina (Invitrogen, n° de cat. 61870-010), 10% suero fetal bovino (FBS, Summit Biotechnology, n° de cat. FP-100-05); piruvato sódico 1 mM (Invitrogen, n° de cat. 11360-070).

40 Tampón FLIPR: HBSS (Invitrogen, n° de cat. 141175-079), CaCl₂ 2 mM (Sigma, n° de cat. C-4901), HEPES (Invitrogen, n° de cat. 15630-080), probenecida 2,5 mM (Sigma, n° de cat. P-8761), 0,1% BSA (Sigma, n° de cat. A-7906), glucosa 11 mM (Sigma, n° de cat. G-7528).

Detalles de dilución de los compuestos:

45 Con el fin de conseguir la mayor concentración final de ensayo de 100 μM, se añaden directamente 24 μl de la solución patrón 10 mM del compuesto (en DMSO) a 576 μl de tampón FLIPR. Se diluyen los compuestos a ensayar en tampón FLIPR (empleando el aparato pipeteador Biomek 2000 Robotic) obteniéndose el siguiente esquema de dilución: vehículo, 1,00 x 10⁻⁴ M, 1,00 x 10⁻⁵, 3,16 x 10⁻⁶, 1,00 x 10⁻⁶, 3,16 x 10⁻⁷, 1,00 x 10⁻⁷, 3,16 x 10⁻⁸.

50 Los incrementos intracelulares de calcio se obtienen empleando una estadística de máx - mín (restando la línea de base restante del pico provocado por la adición del anticuerpo estimulador empleando un control de FLIPR de Mole-

cular Devices y un programa informático de exportación estadística. Se determina la IC₅₀ empleando un ajuste de curva no lineal (programa GraphPad Prism).

Ejemplo 99 Composiciones farmacéuticas

5 Composición para la administración oral (A)

Ingrediente	% p./p.
principio activo	20,0%
lactosa	79,5%
estearato magnésico	0,5%

Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen 100 mg cada una; el contenido de una cápsula equivale aproximadamente a la dosis diaria total.

10 Composición para la administración oral (B)

Ingrediente	% p./p.
principio activo	20,0%
estearato magnésico	0,5%
croscarmelosa sódica	2,0%
lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

Se combinan los ingredientes y se granulan empleando un disolvente, por ejemplo el metanol. Después se seca la formulación y se prensa en forma de tabletas (que contiene aprox. 20 mg del principio activo) con una máquina apropiada para la fabricación de tabletas.

15

Composición la administración oral (C)

Ingrediente	% p./p.
principio activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aroma	0,035 ml
colorante	0,5 mg
agua destilada, cantidad suficiente	hasta 100 ml

Se mezclan los ingredientes para formar una suspensión destinada a la administración oral.

20

Formulación parenteral (D)

Ingrediente	% p./p.
principio activo	0,25 g
cloruro sódico, cantidad suficiente	hasta isotónico
agua para inyectables	100 ml

Se disuelve el principio activo en una porción del agua para inyectables. A continuación se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para hacer la solución isotónica. Se completa la solución hasta el peso deseado con el resto de agua para inyectables, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

25

Formulación de supositorio (E)

Ingrediente	% p./p.
principio activo	1,0%
polietilenglicol 1000	74,5%
polietilenglicol 4000	24,5%

Se funden los ingredientes a la vez, se mezclan sobre un baño de vapor y se vierten en moldes, cuya capacidad total es de 2,5 g.

5 Formulación tópica (F)

Ingredientes	gramos
principio activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
aceite mineral	5
vaselina	10
metil-paraben	0,15
propil-paraben	0,05
BHA (hidroxi-anisol butilado)	0,01
agua, cantidad suficiente	hasta 100

Ejemplo 100 Artritis en ratones inducida por colágeno (mCIA)

10 En el día 0 se inyecta a los ratones una emulsión de colágeno de tipo II en adyuvante incompleto de Freund (IFA), por vía intradérmica (i.d.) en la base de la cola o en diversas zonas de la espalda. Como consecuencia de la inmunización al colágeno, los animales desarrollarán la artritis al cabo de 21-35 días. El inicio de la artritis se sincroniza (revacunación) mediante la administración sistémica de colágeno en adyuvante incompleto de Freund (IFA; i.d.) el día 21. A partir del día 20, los animales se examinan a diario para observar cualquier inicio de artritis moderada (puntuación 1 ó 2; véase la descripción de la puntuación en páginas siguientes), que es la señal de revacunación.

15 Después de la revacunación se puntúan los ratones y reciben las dosis de agentes terapéuticos candidatos durante el tiempo prescritos (por ejemplo 2-3 semanas) y con la frecuencia de dosificación prescrita:

Ejemplo 101 Artritis en ratas inducida por colágeno (rCIA)

20 En el día 0 se inyecta a las ratas una emulsión de colágeno bovino de tipo II en adyuvante incompleto de Freund (IFA), por vía intradérmica (i.d.) en diversas zonas de la espalda. Se aplica una inyección de refuerzo de emulsión de colágeno en torno al día 7 (i.d.) en la base de la cola o en sitio alternativos de la espalda. En general se observa la artritis en los días 12-14 después de la inyección inicial del colágeno. Puede evaluarse el desarrollo de la artritis en los animales del modo descrito a continuación (evaluación de artritis) del día 14 en adelante. Se administran a los

25 animales dosis de agentes terapéuticos candidatos de manera preventiva, empezando en el período de la prueba secundaria y durante el tiempo prescrito (por ejemplo 2-3 semanas) y la frecuencia de dosificación, una vez al día (QD) o dos veces al día (BID).

30 Ejemplo 102 Evaluación de la artritis:

En los dos modelos se cuantifica el desarrollo de la inflamación en las articulaciones de las patas y cadera empleando un sistema de puntuación que implica la evaluación de las 4 patas con arreglo a los criterios que se describen seguidamente:

35 Puntuación:

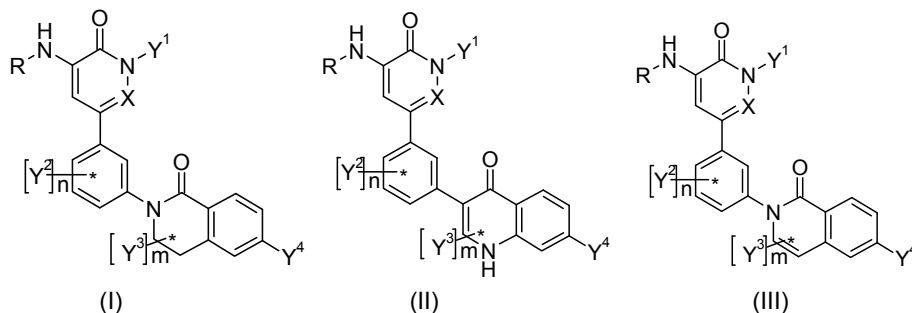
- 1= hinchamiento y/o rojez de la pata o de un dedo.
- 2=hinchamiento de dos o más articulaciones.
- 3= hinchamiento grande de la pata que afecta a más de dos articulaciones.
- 4= artritis severa de toda la pata y los dedos.

45 Las evaluaciones se realizan en el día 0 para la medición de la línea de base y se parte de nuevo con los primeros signos o hinchamiento hasta tres veces por semana hasta el final del ensayo. El índice artrítico de cada ratón se obtiene sumando las cuatro puntuaciones de las patas individuales, que pueden alcanzar una puntuación máxima de 16 por animal.

50 La anterior invención se ha descrito con algún detalle a título ilustrativo y de ejemplo, para facilitar la claridad y la comprensión. Para los expertos en la materia es obvio que se pueden introducir cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Por lo tanto, se da por supuesto que la anterior descripción tiene una finalidad ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención no se determinará por tanto con referencia a la descripción anterior, sino que se determinará con referencia a las reivindicaciones anexas siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de las fórmulas I, II o III:



en las que:

R es H, -R¹, -R¹-R²-R³, -R¹-R³ o -R²-R³;

R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo C₁₋₆;

R² es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NR^{2'}, -NHC(=O)O, -C(=NH)NR^{2'} o S(=O)²; en los que R^{2'} es H o alquilo C₁₋₆;

R³ es H o R⁴; en el que R⁴ es alquilo C₁₋₆, amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)-sulfonilo, (alquilo C₁₋₆)-sulfonamido, carbamato, carboxi, éster, amido, acilo, halógeno, nitro, amino, ciano, oxo o haloalquilo C₁₋₆;

X es CH o N;

Y¹ es H, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

cada Y² es con independencia halógeno, oxima o alquilo C₁₋₆, dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, carboxi, amino y halógeno;

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

Y³ es H, halógeno o alquilo C₁₋₆, dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, amino y halógeno;

m es el número 0 ó 1;

Y⁴ es Y^{4a}, Y^{4b}, Y^{4c} o Y^{4d}; en el que Y^{4a} es H o halógeno; Y^{4b} es alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi C₁₋₆; Y^{4c} es cicloalquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi C₁₋₆; e Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C₁₋₆, alcoxi-alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula I.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula II

4. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula III.

5. Un compuesto de la reivindicación 2, 3 ó 4, en el que Y¹ es metilo.

6. Un compuesto de la reivindicación 2, 3 ó 4, en el que X es CH.

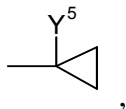
7. Un compuesto de la reivindicación 2, 3 ó 4, en el que n es 1 y m es 0.

8. Un compuesto de la reivindicación 2, 3 ó 4, en el que Y³ es H.

9. Un compuesto de la reivindicación 2, 3 ó 4, en el que Y^2 es metilo, hidroximetilo, hidroxietilo o halógeno.

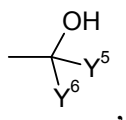
10. Un compuesto de la reivindicación 2, 3 ó 4, en el que Y^4 es

5



en la que, Y^5 es halógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;

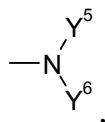
10



15

en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ,

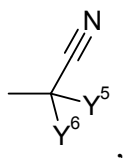
20



25

en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} o

30



en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

35

11. Un compuesto de la reivindicación 2, 3 ó 4, en el que R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo C_{1-6} .

12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento de un estado inflamatorio y/o autoinmune, p.ej. la artritis, o para inhibir la proliferación de las células B.

40

13. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, mezclada por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

45

14. El uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un estado inflamatorio y/o autoinmune.