

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 144**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/63** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 403/14** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**A61K 31/4412** (2006.01)

**A61K 31/501** (2006.01)

**A61P 9/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2008 E 11184324 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2426109**

54 Título: **Nuevos inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

**23.10.2007 US 139 P**  
**05.08.2008 US 86416 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.02.2014**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**DEWDNEY, NOLAN JAMES;**  
**GABRIEL, TOBIAS;**  
**KONDRU, RAMA K.;**  
**LOU, YAN y**  
**SOTH, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 444 144 T3**

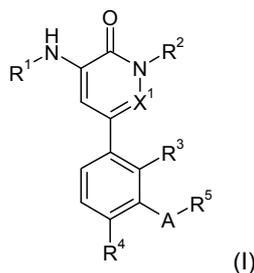
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

## DESCRIPCIÓN

## Nuevos inhibidores de quinasa

- 5 La presente invención se refiere al uso de nuevos derivados de y piridina, 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 y piridina aquí descritos son útiles para el tratamiento de la artritis.
- 10 Las proteína-quinasas 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-quinasas fosforilan el resto fenólico de los restos tirosina de las proteínas. El grupo de las tirosina-quinasas incluye miembros que controlan el crecimiento, la migración y diferenciación de las células. Una actividad anormal de las quinazas puede intervenir en un gran número de enfermedades humanas, incluidos los cánceres y las enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Debido a que las proteína-quinazas se hallan entre los reguladores clave de la señalización celular, constituyen una diana cuando se pretende modular la función celular
- 15 con inhibidores de quinazas 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 quinazas, los inhibidores selectivos y eficaces de la actividad de las quinazas son también útiles para la investigación de procesos de señalización celular y para la identificación de otras dianas de interés terapéutico.
- 20 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 artritis reumatoide [Rastetter y col., Annu. Rev. Med. 55, 477, 2004]. Por consiguiente, los inhibidores de las proteína-quinazas 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.
- 25 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. El 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 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.
- 30 La Btk forma parte del grupo Tec de las tirosina-quinazas 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.
- 35 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).
- 40 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. 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).
- 45 La WO 2006/099075 describe ciertas amidas sustituidas, método de obtención y método de su empleo. Se describen métodos para tratar pacientes que adolecen de ciertas enfermedades sensibles a la inhibición de actividad de la Btk y/o actividad de células B.
- 50
- 55
- 60
- 65

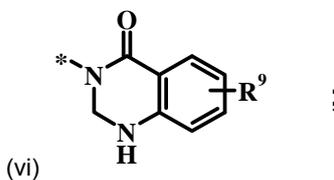
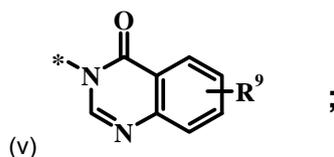
La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I



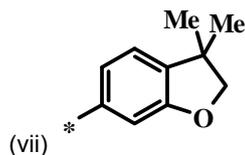
en la que

- 5  
 $X^1$  es CH o N;  
 $R^1$  es  $C(=O)NHR^6$ , en donde  
 $R^6$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , heteroalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , piridinil-alquilo  $C_{1-3}$ , fenilo o  
 10 fenil-alquilo  $C_{1-3}$ , dicho fenilo está opcionalmente sustituido por alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , heteroalcoxi  $C_{1-6}$ ,  
 halógeno,  $CONR^aR^b$  o  $CO_2R^g$ ;  
 $R^a$  y  $R^b$  (i) se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , heteroalquilo  $C_{1-6}$ , (alcoxi  $C_{1-3}$ )-alquilo  $C_{1-3}$ ,  
 carboxi-alquilo  $C_{1-3}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  o heterociclilo; (ii) juntos son  $(CH_2)_mX^2(CH_2)_2$ , en el que m es el número 2  
 ó 3 y  $X^2$  es O,  $S(O)_n$  o  $NR^8$  y n es un número de cero a dos y  $R^8$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$   
 15 o acilo  $C_{1-3}$ ; o (iii) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son piperidinilo o pirrolidinilo, dichos  
 piperidinilo o pirrolidinilo están opcionalmente sustituidos por hidroxilo, alcoxi  $C_{1-3}$ , hidroxialquilo  $C_{1-3}$   
 $R^g$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;  
 $R^2$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;  
 $R^3$  y  $R^4$  son con independencia hidrógeno, halógeno, amino, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  o ciclopropilo;  
 $R^5$  es  
 20 (i) fenilo,  
 (ii) heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-ben-  
 zo[b]tiofen-2-ilo, tiofenilo, 1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridin-5-ilo y (alquil  $C_{1-3}$ )-indolilo opcionalmente  
 sustituido por uno o dos alquilo  $C_{1-6}$  o halógeno;  
 (iii) azetidín-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, azepán-1-ilo o 2,3-dihidro-1H-isoindolín-2-ilo, o 6,7-dihidro-5H-  
 25 pirrolo[3,4-b]piridina;  
 (iv)  $NR^cR^d$ , en el que  $R^c$  y  $R^d$  juntos son  $(CH_2)_oX^2(CH_2)_p$ , en el que o y p son con independencia el número 1 ó  
 2, y  $X^2$  tiene el significado definido anteriormente, o  $R^c$  y  $R^d$  con independencia son hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$  o  
 hidroxialquilo  $C_{1-10}$ ;

30



35



en los que R<sup>9</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
dichos anillos fenilo, heteroarilo, azetidín-1-ilo, pirrolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, azepán-1-ilo o 2,3-dihidro-1H-isoindolín-2-ilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre el grupo formado por (a) halógeno, (b) alquilo C<sub>1-6</sub>, (c) alqueno C<sub>2-6</sub>, (d) haloalquilo C<sub>1-6</sub>, (e) heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, (f) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y halógeno, (g) (alcoxi C<sub>1-6</sub>)-alquilo, (h) hidróxi, (i) NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, en el que R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> son (i) con independencia hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o (ii) juntos son (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>X<sup>3</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, en el que m es el número 2 ó 3 y X<sup>3</sup> es CH<sub>2</sub>, O, S(O)<sub>n</sub> o NR<sup>8</sup> y n es un número de cero a dos y R<sup>8</sup> tiene el significado definido anteriormente; (j) alcoxi C<sub>1-6</sub>, (k) trialkilsililo, (l) ciano-alquilo C<sub>1-6</sub> y (m) SF<sub>5</sub>;

A es -NHC(=O)-, C(=O)NH-, NHC(=O)NH, CH<sub>2</sub>C(=O), CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> o si R<sup>5</sup> es (v) o (vi), A está ausente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una forma de ejecución, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que

X<sup>1</sup> es CH;

R<sup>1</sup> es C(=O)NHR<sup>6</sup>, o heteroarilo, dicho heteroarilo se elige entre el grupo formado por piridín-2-ilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo; pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidín-2-ilo y 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con independencia de una a tres veces por restos elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, heteroalcoxi C<sub>1-6</sub>, alkilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, alkilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, heteroalkilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, heterociclil-alcoxi C<sub>1-6</sub>, dicho heterociclo es azetidínilo, pirrolidínilo o piperidínilo, CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> o NHCOR<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> y R<sup>9</sup> son con independencia hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

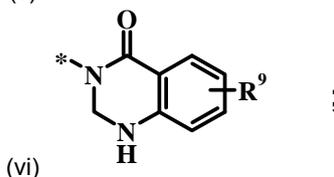
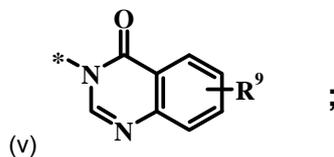
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son con independencia hidrógeno, halógeno, amino, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> o ciclopropilo;

R<sup>5</sup> es (i) fenilo,

(ii) heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilo y tiofenilo;

(iii) azetidín-1-ilo, pirrolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, azepán-1-ilo o 2,3-dihidro-1H-isoindolín-2-ilo;

(iv) NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, en el que R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> juntos son (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>X<sup>3</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>, en el que o y p son con independencia el número 1 ó 2, y X<sup>3</sup> es O, S(O)<sub>n</sub>, NR<sup>8</sup> y n es un número de 0 a 2, o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> con independencia son hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub> o hidroxialquilo C<sub>1-10</sub>;



dichos anillos fenilo, heteroarilo, azetidín-1-ilo, pirrolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo o azepán-1-ilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, hidróxi, NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> y alcoxi C<sub>1-6</sub>; dichos R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> son (i) con independencia hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o (ii) juntos son (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>X<sup>3</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, en el que m es el número 2 ó 3 y X<sup>3</sup> es O, S(O)<sub>n</sub>, NR<sup>8</sup> y n es un número de cero a dos;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo o bencilo, dichos bencilo o fenilo están opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, heteroalcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>;

A es -NHC(=O)-, C(=O)NH-, NHC(=O)NH, CH<sub>2</sub>C(=O), CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> o si R<sup>5</sup> es (v) o (vi), A está ausente;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> (i) se eligen con independencia y son hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, carboxi-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o heterociclilo (ii) juntos son (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>X<sup>3</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, en el que m es el número 2 ó 3 y X<sup>3</sup> es O, S(O)<sub>n</sub>, NR<sup>8</sup> y n es un número de cero a dos, o (iii) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son piperidina o pirrolidina, dichas piperidina o pirrolidina están opcionalmente sustituidas por hidróxi, alcoxi C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>9</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; o

las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la fórmula I inhiben la tirosina-quinasa de Bruton (Btk). La activación de la Btk por quinasas anteriores (upstream) se traduce en la activación de la fosfolipasa-Cy, que, a su vez, estimula la liberación de los mediadores proinflamatorios. Los compuestos de la fórmula I son útiles para el tratamiento de la artritis y otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Los compuestos de la fórmula I son útiles, por tanto, para el tratamiento de la artritis. Los compuestos de la fórmula I 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 la fórmula I mezclados con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

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.

La expresión “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 aquí.

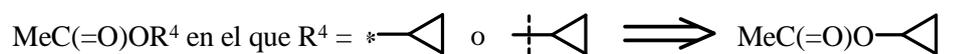
Tal como se emplean en esta descripción, ya sea en una frase transitiva, ya sea en el cuerpo de la reivindicación, los términos “comprende(n)” y “comprender” deberán interpretarse como provistos de un significado abierto. Es decir, los términos deberán interpretarse como sinónimos de las frases “tienen 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.

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”.

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 (p.ej., R<sup>1</sup>, R<sup>4a</sup>, Ar, X<sup>1</sup> o Het) aparece más de una vez en cualquier resto o fórmula que presente 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.

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.

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.

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.

El término “aproximadamente” aquí empleado indica en la región de, a grandes rasgos, 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 %.

Las definiciones aquí descritas pueden completarse para formar combinaciones químicamente relevantes, por ejemplo "heteroalquilario", "haloalquilheteroario", "arilalquilheterociclilo", "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-hidroxiopropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetil), 3-hidroxiopropilo, 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.

Los compuestos de la fórmula I presentan 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 ( $-C(=O)-CH- \leftrightarrow -C(-OH)=CH-$ ), amida/ácido imídico ( $-C(=O)-NH- \leftrightarrow -C(-OH)=N-$ ) y amidina ( $-C(=NR)-NH- \leftrightarrow -C(-NHR)=N-$ ). Los dos últimos son especialmente frecuentes en los anillos heteroarilo y heterociclilo y la presente invención abarca todas las formas tautómeras de estos compuestos.

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*, 10ª 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.

En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X^1$  y A tienen los significados definidos anteriormente.

En una undécima forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  $X^1$  es CH y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y A tienen los significados definidos anteriormente.

En una decimosexta forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  $X^1$  es CH y  $R^1$  es  $C(=O)NHR^6$ ,  $R^6$  es alquilo  $C_{1-6}$ ,  $R^3$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  o heteroalquilo  $C_{1-6}$ ; A es  $NHC(=O)$ , y  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  tienen los significados definidos anteriormente.

En una decimoséptima forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  $X^1$  es CH y  $R^1$  es  $C(=O)NHR^6$ ,  $R^6$  es alquilo  $C_{1-6}$ ,  $R^3$  es hidroximetilo; A es  $NHC(=O)$ , y  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  tienen los significados definidos anteriormente.

En una decimooctava forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  $R^5$  es (v) o (vi); A está ausente; y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $X^1$  tienen los significados definidos anteriormente.

En una decimonovena forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es  $CH_2C(=O)$  y  $R^5$  es (i), (ii), (iii) o (iv); y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $X^1$  tienen los significados definidos anteriormente.

En una vigésima forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto elegido entre II-4 a II-19, de II-21 a II-23, de II-27 a II-31, de II-45 a II-47 y de II-49 a II-87 de la tabla II.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I elegido entre el grupo formado por:

- 4-ter-butil-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(3-metil-ureido)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida;
- 4-ter-butil-N-{3-[5-(3-ethyl-ureido)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metilfenil}-benzamida;
- 4-ter-butil-N-{3-[5-(3-isopropil-ureido)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metilfenil}-benzamida;
- 4-ter-butil-N-(2-metil-3-[1-metil-6-oxo-5-[3-(2,2,2-trifluoro-etil)-ureido]-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-benzamida;
- 4-ter-butil-N-{2-metil-3-[1-metil-6-oxo-5-(3-fenil-ureido)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida;

- 5 N-{3-[5-(3-bencil-ureido)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-4-ter-butil-benzamida;  
 {2-metil-3-[1-metil-5-(3-metil-ureido)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido benzo[b]tiofen-  
 2-carboxílico;  
 {2-metil-3-[1-metil-5-(3-metil-ureido)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 4,5,6,7-  
 tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 10 1-{5-[3-(7-ter-butil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-2-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-metil-  
 urea;  
 4-dimetilamino-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(3-metil-ureido)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida;  
 {2-metil-3-[1-metil-5-(3-metil-ureido)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 5-fluoro-1,3-  
 dihidro-isoindol-2-carboxílico;
- 15 6-dimetilamino-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(3-metil-ureido)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-  
 nicotinamida;  
 4-ter-butil-N-(3-{5-[3-(2-dimetilamino-etil)-ureido]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-metil-fenil)-  
 benzamide;
- 20 {2-metil-3-[1-metil-5-(3-metil-ureido)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 1,3-dihidro-  
 isoindol-2-carboxílico;  
 4-ter-butil-N-(3-{5-[3-(2-hidroxi-etil)-ureido]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-metil-fenil)-  
 benzamida;
- 25 {2-metil-3-[1-metil-5-(3-metil-ureido)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 3,4,5,6-  
 tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico;
- 30 6-{5-[3-(4-dimetilamino-benzoilamino)-2-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-N-(2-  
 dimetilami-no-etil)-nicotinamida;  
 4-ter-butil-N-(3-{5-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-metil-fenil)-  
 benzamida;
- 35 {2-metil-3-[1-metil-5-(3-metil-ureido)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 1-metil-1H-  
 indole-5-carboxílico;  
 4-ter-butil-N-{3-[1-metil-5-(3-metil-ureido)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida;
- 40 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(3-metil-ureido)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-  
 benzamida;
- 1-(5-{3-[2-(3-tert-butoxi-azetidín-1-il)-2-oxo-etil]-fenil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-metil-  
 urea;
- 1-(5-{3-[2-(3-isopropoxi-azetidín-1-il)-2-oxo-etil]-fenil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-metil-  
 urea;
- 35 1-(5-{3-[2-(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-etil]-fenil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-  
 metil-urea;
- 4-(ciano-dimetil-metil)-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(3-metil-ureido)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-  
 benzamida;
- 1-(5-{3-[2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-etil]-fenil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-metil-urea;
- 40 1-(5-{3-[2-(5-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-etil]-fenil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-  
 metil-urea; y
- 1-[5-(3-{2-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-azetidín-1-il]-2-oxo-etil]-fenil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-  
 il)-3-metil-urea.

45 En una vigésima primera forma de ejecución del presente invento se proporciona el uso de un compuesto de  
 conformidad con la fórmula I en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X^1$ , y A son como antes se ha definido para la fabricación  
 de un medicamento para el tratamiento de estados inflamatorios y/o autoinmunes.

50 En una vigésima segunda forma de ejecución del presente invento se proporciona el uso de un compuesto de  
 conformidad con la fórmula I en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X^1$ , y A son como antes se ha definido para la fabricación  
 de un medicamento para el tratamiento artritis reumatoide.

55 En una vigésima tercera forma de ejecución del presente invento se proporciona el uso de un compuesto de  
 conformidad con la fórmula I en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X^1$ , y A son como antes se ha definido para la fabricación  
 de un medicamento para inhibir la proliferación de células B.

60 En una vigésima cuarta forma de ejecución del presente invento se proporciona el uso de un compuesto de  
 conformidad con la fórmula I en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X^1$ , y A son como antes se ha definido en donde el  
 compuesto exhibe una  $Cl_{50}$  de 1 micromolar o menos en un ensayo bioquímico in vitro de actividad de la Btk para la  
 fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de la Btk.

En una vigésima quinta forma de ejecución del presente invento se proporciona el uso de un compuesto de  
 conformidad con la fórmula I en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X^1$ , y A son como antes se ha definido en donde el  
 compuesto exhibe una  $Cl_{50}$  de 100 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico in vitro de actividad de la Btk para  
 la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de la Btk.

En una vigésima sexta forma de ejecución del presente invento se proporciona el uso de un compuesto de conformidad con la fórmula I en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X^1$ , y A son como antes se ha definido y una cantidad terapéuticamente efectiva de otro compuesto anti-inflamatorio para la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de la Btk.

En una vigésima séptima forma de ejecución del presente invento se proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto anti-inflamatorio junto con un compuesto de conformidad con la fórmula I en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X^1$ , y A son como antes se ha definido para la fabricación de un medicamento para tratar un estado antiinflamatorio, por ejemplo artritis reumatoide.

En una vigesimooctava forma de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X^1$  y A tienen los significados definidos anteriormente, mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

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  $-C(=O)R$ , en el que R es hidrógeno o alquilo  $C_{1-5}$ . 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", 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.

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 heteroarilo.

Tal como se emplea aquí, el término "haloalquilo" indica un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, ya definido antes, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un halógeno. Los ejemplos son 1-fluorometilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoretilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoretilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo o 2,2,2-trifluoretilo.

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.

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  $C_{1-10}$ .

Tal como se emplea aquí, el término "alcoxialquilo" indica un resto  $R'R$ -, en el que  $R'$  es un resto alcoxi ya definido antes y  $R$  es un resto alquileo ya definido antes, dando por supuesto que el punto de unión del resto alcoxialquilo estará en el resto alquileo. Alcoxi-alquilo  $C_{1-6}$  indica un resto, en el que la porción alquilo consta de 1-6 átomos de carbono, excluyendo los átomos de carbono en la porción alcoxi del grupo. (Alcoxi  $C_{1-3}$ )-alquilo  $C_{1-6}$  indica un resto, en el que la porción alquilo consta de 1-6 átomos de carbono y el resto alcoxi consta de 1-3 carbonos. Los ejemplos de ello son el metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, propiloxipropilo, metoxibutilo, etoxibutilo, propiloxibutilo, butiloxibutilo, t-butiloxibutilo, metoxipentilo, etoxipentilo, propiloxipentilo, incluidos sus isómeros.

Tal como se emplea aquí, el término “heteroalcoxi” indica un resto -O-(heteroalquilo), en el que heteroalquilo tiene el significado aquí definido. Tal como se emplea aquí, “heteroalcoxi C<sub>1-10</sub>” indica un resto -O-(heteroalquilo C<sub>1-10</sub>), en el que heteroalquilo C<sub>1-10</sub> tiene el significado aquí definido. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: 2-dimetilaminoetoxi y 3-sulfonamido-1-propoxi.

5 Tal como se emplea aquí, el término “heteroalquilo” indica un resto alquilo, aquí definido, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado por un sustituyente elegido con independencia entre el grupo formado por -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, y -S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup> (en el que n es un número entero de 0 a 2), dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, y en el que R<sup>a</sup> es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son con independencia entre sí hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; y si n es 0, R<sup>d</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y si n es el número 1 ó 2, R<sup>d</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino o fenilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, 15 aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo y similares.

Tal como se emplea aquí, el término “cianoalquilo” indica un resto alquilo, ya definido antes, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un sustituyente ciano.

20 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.

El término “alquiltio” o “alquilsulfanilo” indica un resto -S-alquilo, en el que alquilo tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo el metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, hexiltio, incluidos sus isómeros. Tal como se emplea aquí, “alquiltio inferior” indica un resto alquiltio, en el que el resto “alquilo inferior” tiene el significado definido antes. Tal como se emplea aquí, “alquiltio C<sub>1-10</sub>” indica un resto -S-alquilo, en el que el alquilo es C<sub>1-10</sub>. “Feniltio” es un resto “ariltio”, en el que el arilo es el fenilo.

30 Tal como se emplean aquí, los términos “alquilcarbonilamino” y “arilcarbonilamino” indican un grupo de la fórmula -NC(=O)R, en la que R es alquilo y arilo, respectivamente y alquilo y arilo tienen los significados definidos antes.

Tal como se emplean aquí, los términos “alquilsulfonilo” y “arilsulfonilo” indican un grupo de la fórmula -S(=O)<sub>2</sub>R, en la que R es alquilo y arilo, respectivamente y alquilo y arilo tienen los significados definidos antes.

35 Tal como se emplean aquí, los términos “alquilsulfonilo” y “arilsulfonilo” indican un grupo de la fórmula -S(=O)<sub>2</sub>R, 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)<sub>2</sub>R, en la que R es “heteroalquilo”, aquí definido.

40 Tal como se emplean aquí, los términos “alquilsulfonilamino” y “arilsulfonilamino” indican un grupo de la fórmula -NR'S(=O)<sub>2</sub>R, en la que R es alquilo y arilo, respectivamente, R' es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>, y alquilo y arilo tienen los significados definidos antes.

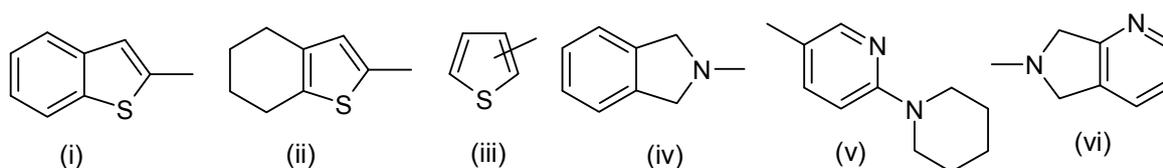
45 Tal como se emplea aquí, el término “cicloalquilo” indica un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, p.ej. el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Tal como se emplea aquí, “cicloalquilo C<sub>3-7</sub>” indica un cicloalquilo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

50 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 carboxilo indica un resto -CO<sub>2</sub>H.

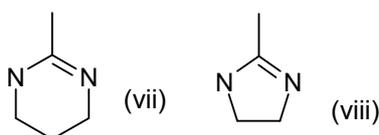
Tal como se emplea aquí, el término “halógeno” o “halo” indica flúor, cloro, bromo o yodo.

55 Los términos azetidina, pirrolidina, piperidina y azepina indican un anillo saturado de cuatro, cinco, seis o siete eslabones, que contienen un átomo de nitrógeno en el anillo. La posición “1” indica la posición del átomo de nitrógeno.

60 Los términos benzo[b]tiofen-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilo, tiofenilo 2,3-dihidro-1H-isoindolin-2-ilo, 1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridin-5-ilo y 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina indican los restos de (i) a (vi), respectivamente.



Los términos “1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilamina” y “4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamina” indican los restos (vii) y (viii), respectivamente.



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 ejemplo, para los fines de la invención, un grupo heteroarilo necesita tener solamente un 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, triazolilo, tiadiazolilo y oxadiazolilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más, con preferencia uno o dos 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, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. Los ejemplos de restos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a: quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo y bencisotiazolilo. Los restos 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 (hetero)arilo indica un resto arilo o heteroarilo, cada uno de ellos se define aquí.

Tal como se emplea aquí, el término “heterociclilo” 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 anillo, que incorpora uno o más heteroátomos al anillo (elegidos entre N, O y S(O)<sub>0-2</sub>), 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: azetidino, pirrolidino, hexahidroazepino, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tiomorfolino, quinuclidinilo e imidazolinilo.

Tal como se emplea aquí, el término “heterociclil-alcoxi C<sub>1-6</sub>” indica un resto R’R’-, en el que R’ es un resto alcoxi, ya definido antes, en el que uno o dos átomos de hidrógeno unidos al carbono se han reemplazado por un sustituyente heterocíclico y el resto heterociclil-alcoxi C<sub>1-6</sub> está unido mediante el átomo de oxígeno del grupo alcoxi.

Tal como se emplea aquí, el término “N-alquil-ureido” indica un resto RNHC(=O)NH-, en el que R es un grupo alquilo ya definido antes.

Las abreviaturas más empleadas incluyen a: 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<sub>2</sub>O), 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'-diclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de di-iso-propilo (DIAD), hidruro de di-iso-butil-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<sub>2</sub>O), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-

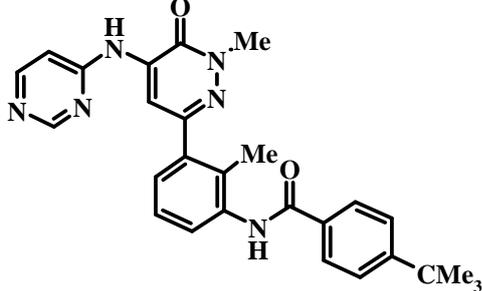
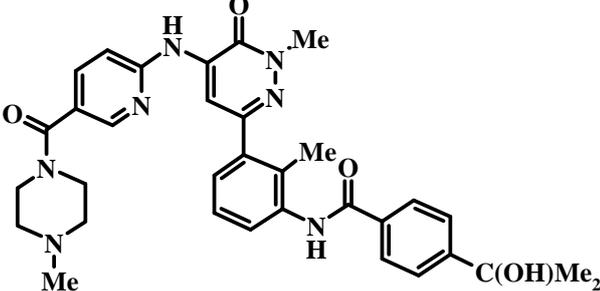
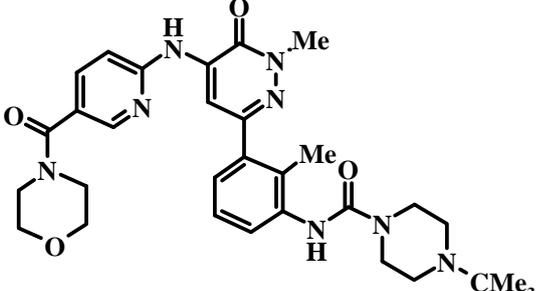
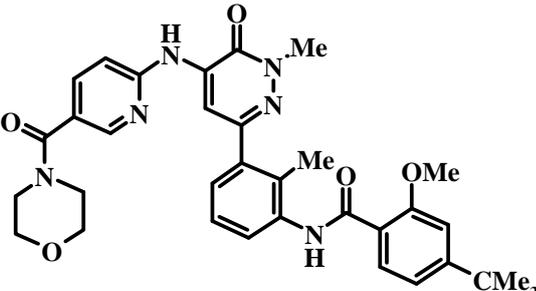
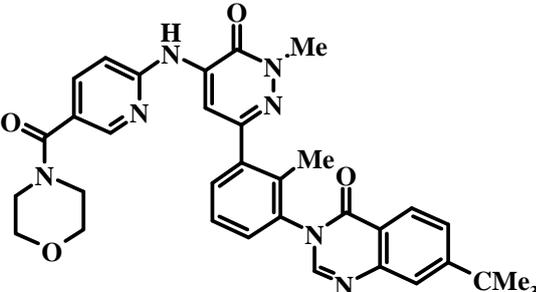
5 N,N,N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC), iso-propanol (IPA), hexametil-disilazano de litio (LiHMDS), metanol (MeOH), punto de fusión (p.f.), MeSO<sub>2</sub>- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), 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-BuMe<sub>2</sub>Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et<sub>3</sub>N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO), triflato o CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup> (Tf), ácido trifluoracético (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 Me<sub>3</sub>Si (TMS), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup> o tosilato (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 Chemistry, IUPAC, 1979, Pergamon Press, Oxford).

15 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.

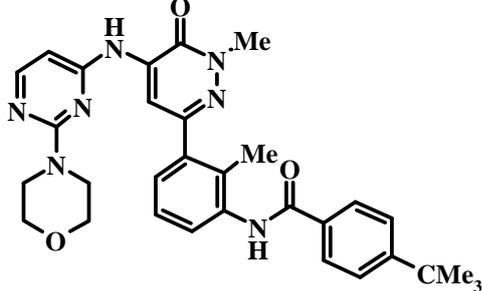
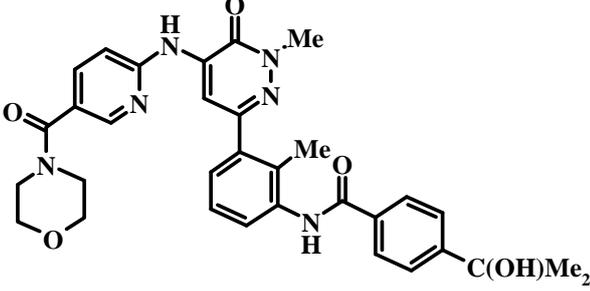
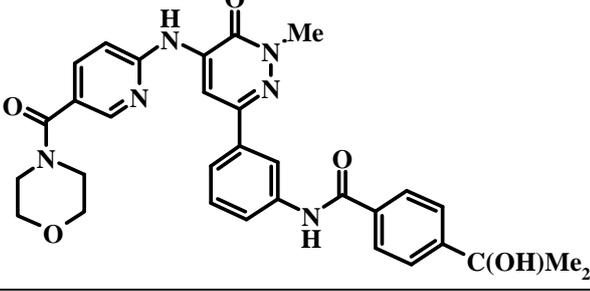
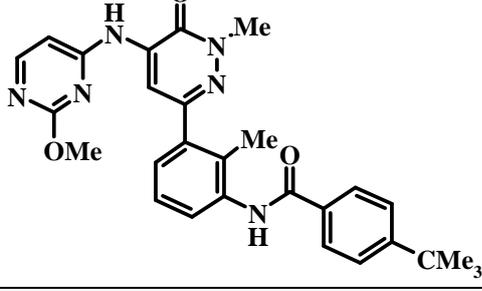
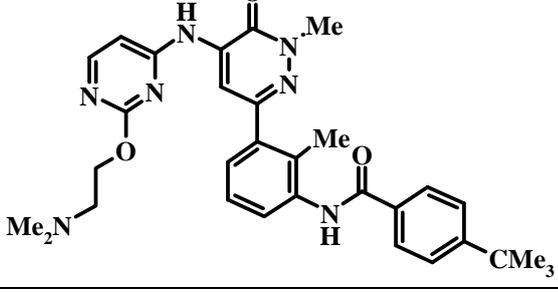
20 En general, en esta aplicación se emplea la nomenclatura basada en el programa AUTONOM™ v.4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si surgiera una discrepancia entre la estructura representada y el nombre atribuido a la misma, 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.

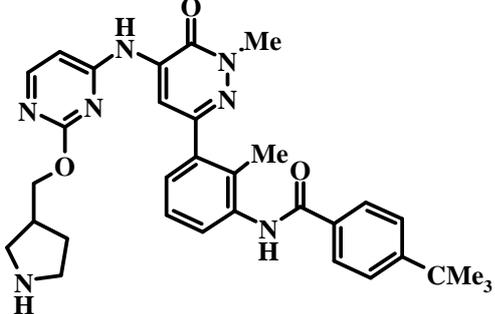
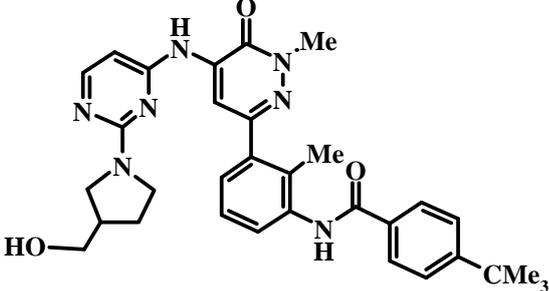
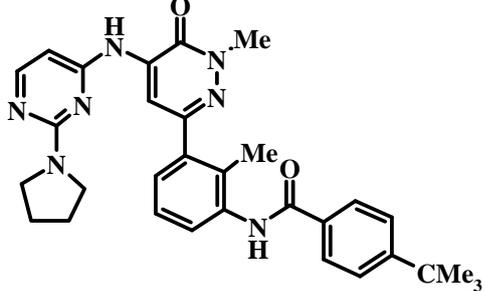
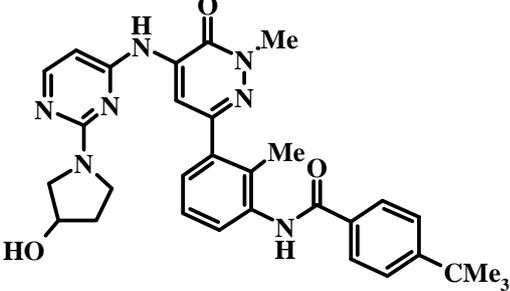
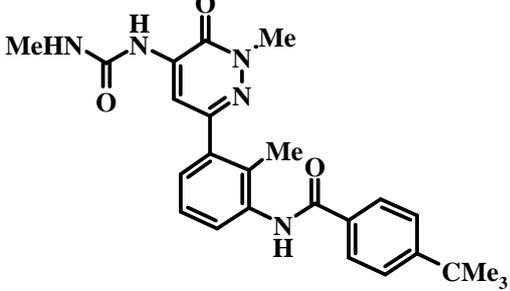
25 Tabla I: ejemplos de compuestos piridazinona de la fórmula I, en la que X<sup>1</sup> es N. Estos compuestos no están cubiertos por las reivindicaciones.

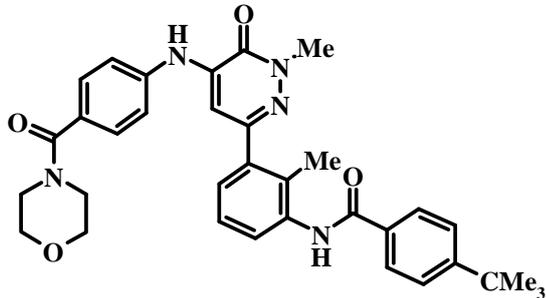
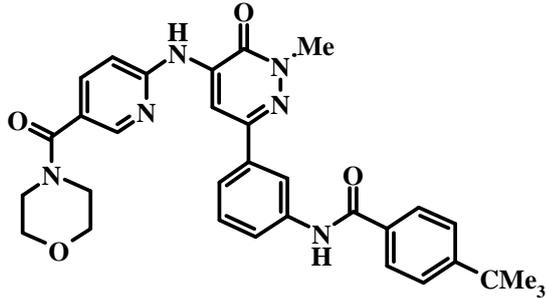
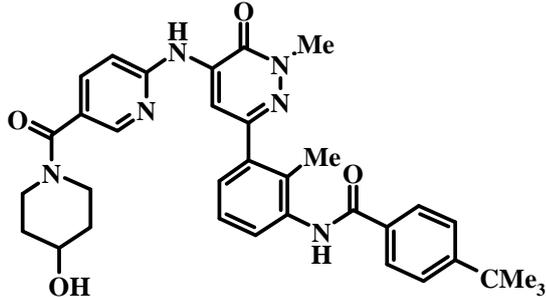
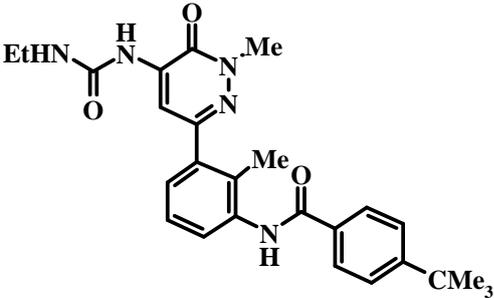
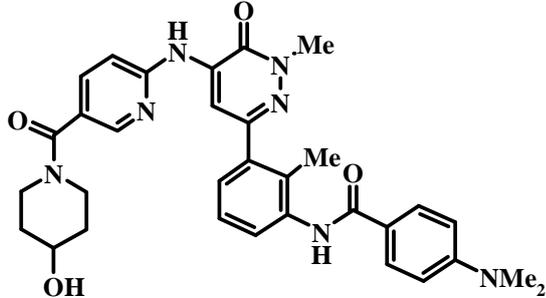
comp. n°	estructura	PM	EM	p.f.	IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> (μM)
I-1		580	581	148,0-150,0	<0,01
I-2		593	594	158,0-160,0	0,014
I-3		467	468	248,5-249,3	0,094

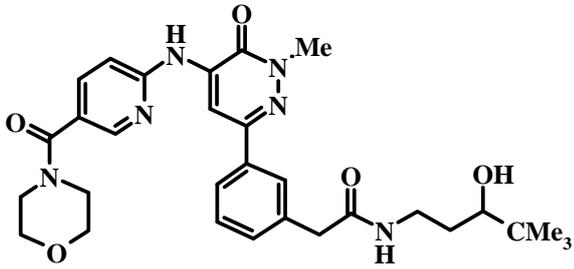
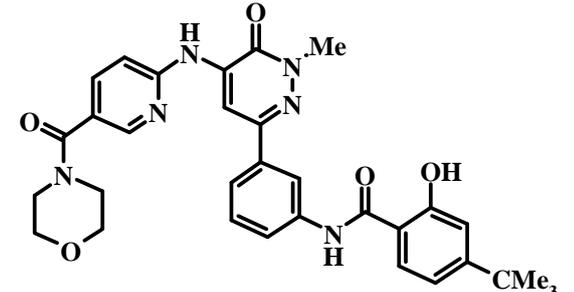
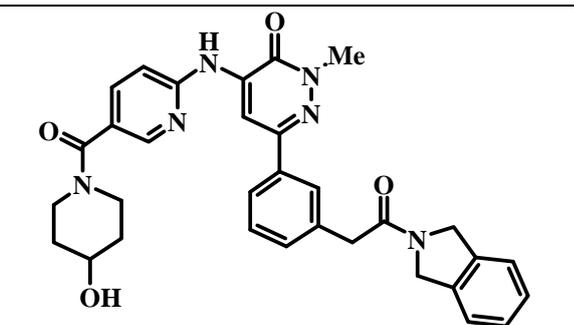
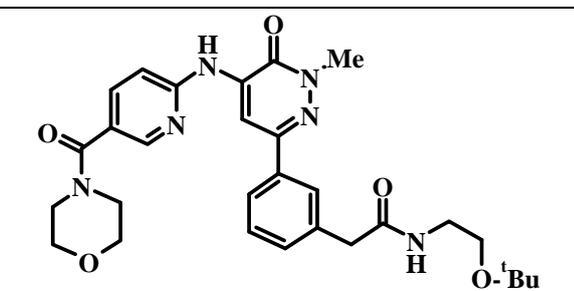
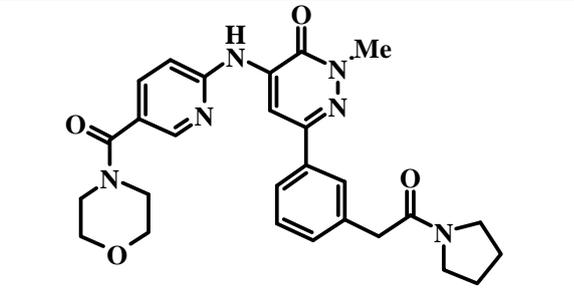
comp. n°	estructura	PM	EM	p.f.	IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> (μM)
I-4		468	469	249,0-250,0	0,208
I-5		595	596	167,5-168,5	0,122
I-6		588	589	166,0-169,0	15,5
I-7		610	611	156,5-157,0	0,272
I-8		605	606	188,5-191,0	0,116

comp. n°	estructura	PM	EM	p.f.	IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> (μM)
I-9		525	526		0,16
I-10		575	576	171,0-172,0	0,228
I-11		566	567	220,0-222,0	0,078
I-12		514	515	224,0-225,0	0,051
I-13		546	547		1,064

comp. n°	estructura	PM	EM	p.f.	IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> (μM)
I-14		553	554	211,0-213,0	0,249
I-15		582	583		0,374
I-16		568	569	172,0-173,0	0,12
I-17		498	499	262,0-264,0	0,104
I-18		555	556	188,0-189,0	0,326

comp. n°	estructura	PM	EM	p.f.	IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> (μM)
I-19		567	568		0,143
I-20		567	568	210,0-211,0	0,125
I-21		537	538	193,0-195,0	0,354
I-22		553	554		0,052
I-23		447	448	287,0-288,0	0,101

comp. n°	estructura	PM	EM	p.f.	IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> (μM)
I-24		579	580	157,0-158,0	0,11
I-25		566	567	229,0-230,0	0,12
I-26		593	594		0,045
I-27		461	462	278,0-279,0	0,122
I-28		581	582		0,034

comp. n°	estructura	PM	EM	p.f.	IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> (μM)
I-29		562	563		1,715
I-30		596	597	216,0-217,0	0,059
I-31		564	565		0,155
I-32		548	549	220,0-221,0	0,82
I-33		502	503	117,0-118,0	16,35

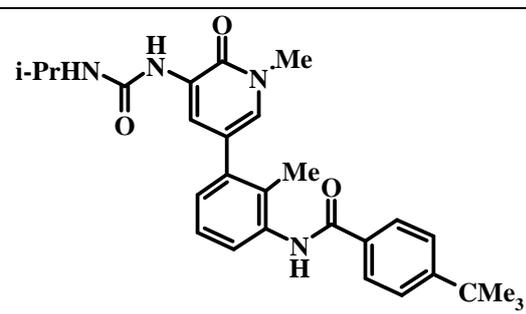
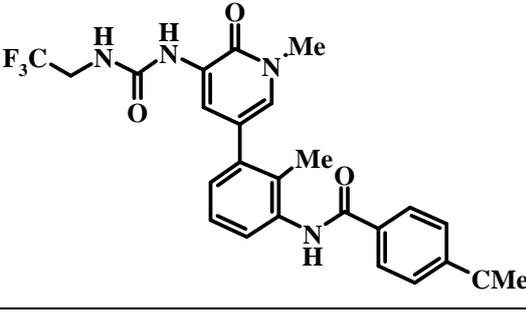
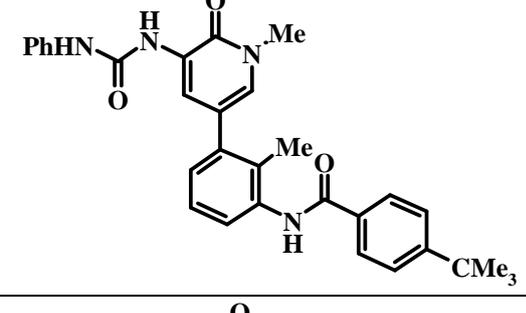
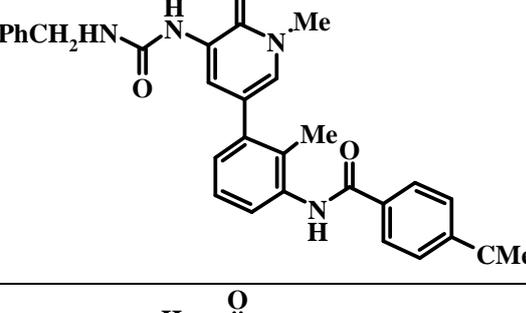
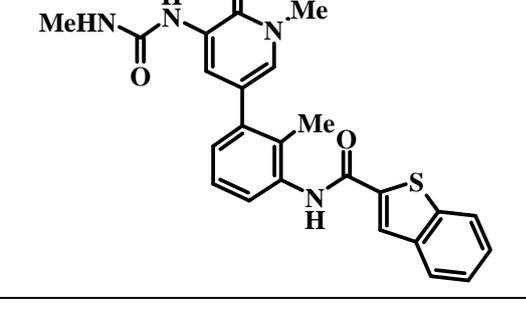
comp. n°	estructura	PM	EM	p.f.	IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> (μM)
I-34		607	608		
I-35		546	547	92,0-93,0	0,418
I-36		549	550	80,0-81,0	2,2
I-37		565	566		0,206
I-38		573	574	234,0-236,0	33,5

comp. n°	estructura	PM	EM	p.f.	IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> (μM)
I-39		560	561	134,0-135,0	0,138
I-40		550	551	179,0-180,0	0,68
I-41		559	560	209,0-210,0	6,245
I-42		572	573	231,0-232,0	2,345
I-43		532	533	138,0-139,0	6,29

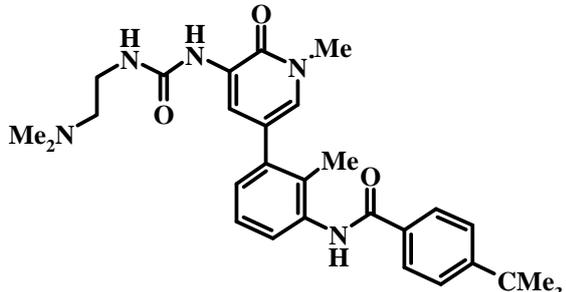
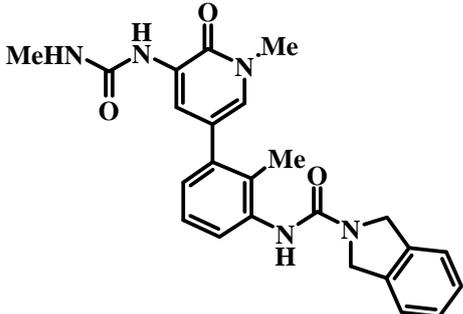
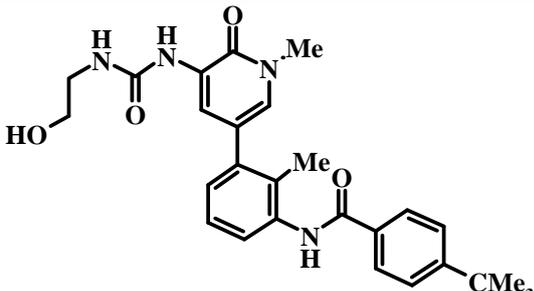
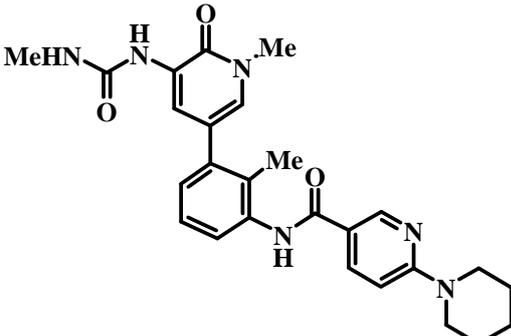
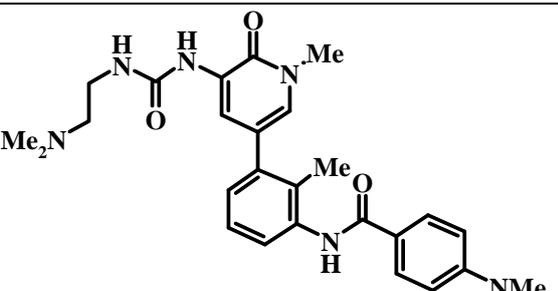
comp. n°	estructura	PM	EM	p.f.	IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> (μM)
I-44		559	560		61,6
I-45		470	471		
I-46		580	581		<0,01

Tabla II: ejemplos de compuestos de piridinona de la fórmula I, en la que X<sup>1</sup> es CH.

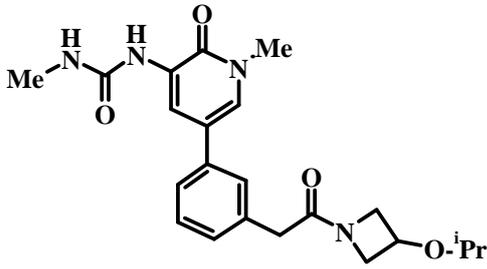
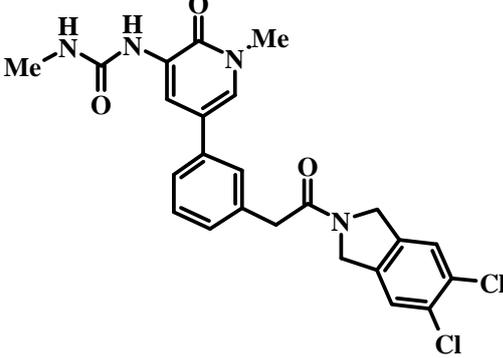
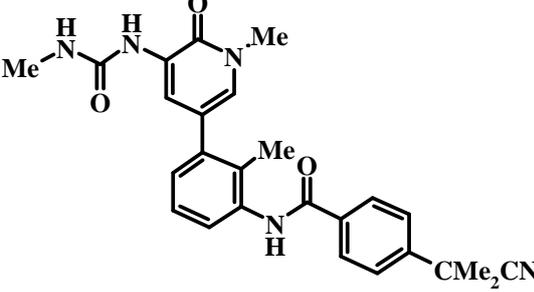
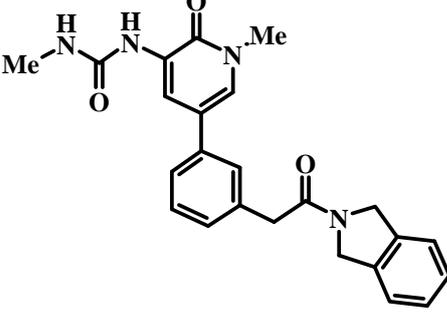
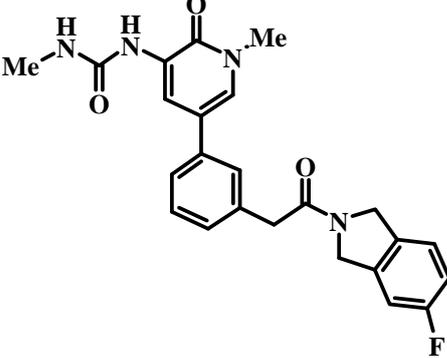
comp. n°	estructura	PM	EM	p.f.	IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> (μM)
II-4		446	447	262,0-264,0	
II-5		460	461	215,0-216,0	0,013

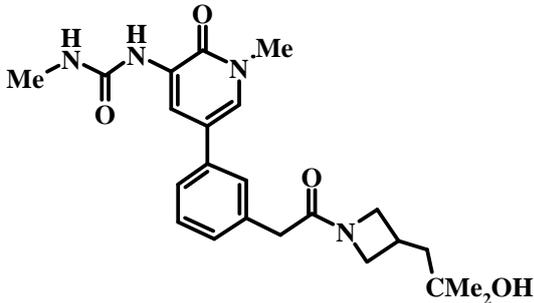
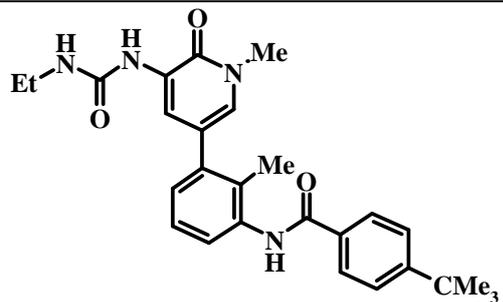
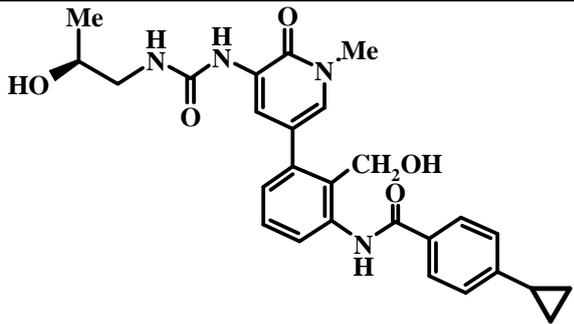
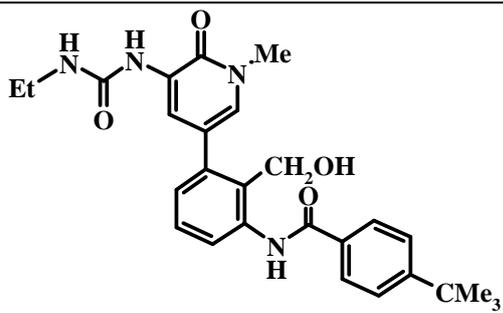
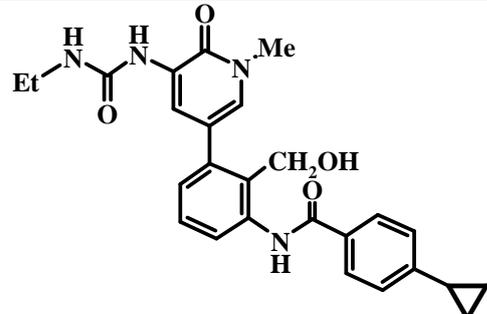
comp. n°	estructura	PM	EM	p.f.	IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> (μM)
II-6		474	475	185,0- 186,0	0,308
II-7		514	515	258,0- 259,0	0,867
II-8		508	509	219,0- 220,0	7,325
II-9		522	523	169,0- 170,0	1,24
II-10		446	447	286,0- 287,0	0,131

comp. n°	estructura	PM	EM	p.f.	IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> (μM)
II-11		450	451	254,0- 255,0	0,04
II-12		471	472		0,112
II-13		433	434	291,0- 292,0	0,096
II-14		449	450	262,0- 263,0	1,95
II-15		434	435		2,31

comp. n°	estructura	PM	EM	p.f.	IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> (μM)
II-16		503	504	164,0- 165,0	0,129
II-17		431	432	264,0- 265,0	0,666
II-18		476	477	220,0- 221,0	0,038
II-19		474	475		0,31
II-21		567	568		0,039

comp. n°	estructura	PM	EM	p.f.	IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> (μM)
II-22		517	518	194,0-195,0	0,029
II-23		443	444		9,93
II-27		432	433		0,131
II-28		448	449		0,23
II-29		426	427	125,0-126,0	1,405

comp. n°	estructura	PM	EM	p.f.	IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> (μM)
II-30		412	413	118,0- 119,0	4,37
II-31		485	486		14,85
II-42		457	458		0,681
II-45		416	417	251,0- 252,0	1,563
II-46		434	435		3,44

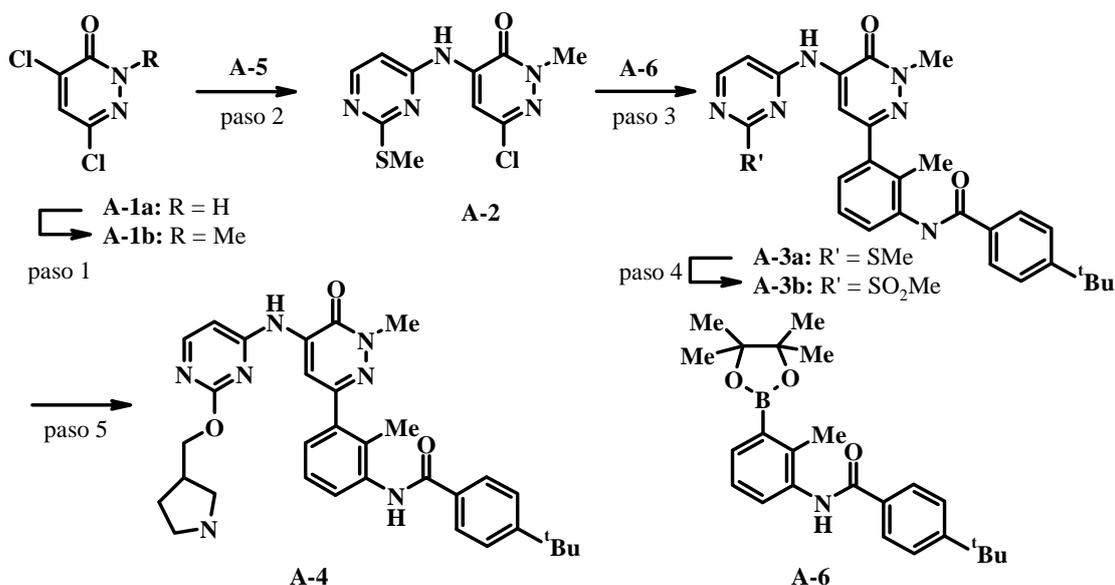
comp. n°	estructura	PM	EM	p.f.	IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> (μM)
II-47		426	427	113,0- 114,0	54,65
II-50		446	447		<0,01
II-54		490	491		0,068
II-56		476	477		<0,01
II-57		474	475	201,0- 203,0	<0,01

comp. nº	estructura	PM	EM	p.f.	IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> (µM)
II-61		463	464		-
II-65		478	479		0,015
II-77		460	461		0,04
II-78		537	538		0,214
II-79		537	538		0,16

comp. n°	estructura	PM	EM	p.f.	IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> (μM)
II-80		517	518		0,043
II-83		559	560		0,054
II-84		516	517		0,06
II-85		504	505		0,046
II-86		490	491		0,068

Los compuestos de la presente invención que son derivados 2-amino(hetero)aril-4-aryl-piridazinona (tabla I) se obtienen por un método de dos pasos, partiendo de una 4,6-dihalo-2-alquil-2H-piridazin-3-ona, p.ej., el compuesto A-1b. Por desplazamiento del resto 2-halo con una amina heterocíclica se consigue la introducción de la (hetero)aril-amina en la posición 6. La amina heterocíclica puede estar opcionalmente sustituida por otros grupos dentro del alcance de la invención o por un resto que pueda convertirse en los sustituyentes deseados. Por tanto, en el esquema A la pirimidina es la 2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilamina (A-5). El resto metilsulfanilo puede oxidarse a la sulfona correspondiente, que se desplaza fácilmente con nucleófilos en el paso siguiente. El resto fenilo 4-sustituido se introduce mediante una condensación de tipo Suzuki con un 4-halo-piridazinona y un derivado ácido borónico, por ejemplo la 4-(1,1-dimetiletil)-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-benzamida (A-6, CASRN 910235-65-3) que permite obtener el compuesto A-3a. Los expertos sabrán apreciar que se dispone de una gran variedad de ácidos borónicos, incluido el 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-nitro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (CASRN 68716-48-3) o el 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-3-nitro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (C-1, CASRN 910235-64-2) que pueden realizar la reducción del grupo nitro y la funcionalización de la amina resultante para obtener amidas, ureas y sulfonamidas. Otros derivados ácido borónico útiles se describen en los ejemplos que siguen. La transformación de los sustituyentes del fenilo puede efectuarse antes o después de la condensación de Suzuki. Por ejemplo, la condensación de Suzuki puede efectuarse con la 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (14a, CASRN 882678-96-8) o 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (14b), que pueden acilarse después del paso de condensación catalizada con paladio (ejemplo 5). La condensación con el ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético (CASRN 797755-05-6) permite la introducción del resto amina después de la condensación de Suzuki (ejemplo 8). Los compuestos de la presente invención con un resto 3H-quinazolin-4-ona (p.ej., I-8) pueden obtenerse partiendo del compuesto 38 que se obtiene por condensación sucesiva del ácido 4-tert-butil-antranílico con ortoformiato de trimetilo y el compuesto 14a para obtener el 38, que se emplea para la condensación de Suzuki. Los compuestos con un resto 2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona (p.ej., I-34) se obtienen por reducción de la correspondiente 3H-quinazolin-4-ona.

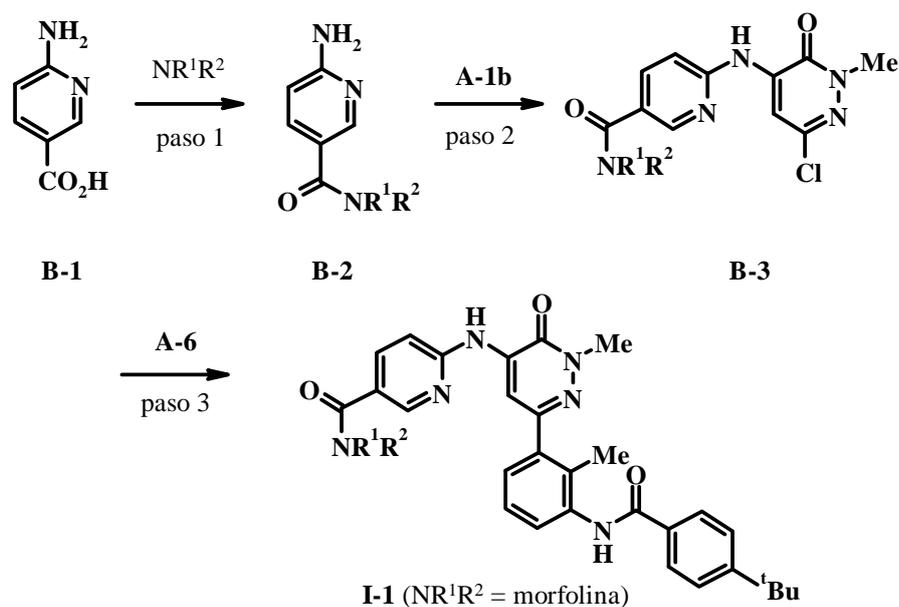
## ESQUEMA A



La reacción de Suzuki (Miyama y Suzuki, Chem. Rev. 95, 2457-2483, 1995; Suzuki, J. Organomet. Chem. 576, 147-168, 1999) es una condensación catalizada con paladio de un ácido borónico con un haluro o un triflato de arilo o de vinilo. Se postula que la reacción progresa gracias a un mecanismo de adición oxidante. Se cree que los compuestos de Pd (II) empleados como catalizadores se reducen "in situ" a la especie catalíticamente activa, el Pd (0). Los catalizadores típicos son el cloruro de bis-(tri-*o*-tolilfosfina)-paladio(II), (dba)<sub>3</sub>Pd<sub>2</sub>(0)/tris-*o*-tolilfosfina, (dba)<sub>3</sub>Pd<sub>2</sub>(0)/ tris-(2-furil)fosfina, (dba)<sub>3</sub>Pd<sub>2</sub>(0)/2,2'-bis-(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, Pd(0)(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(0)Cl<sub>2</sub>(dppf) o Pd(II)(OAc)<sub>2</sub>/1,3-bis-(trifenilfosfina)-propano. A menudo se efectúa la reacción en presencia de una base, por ejemplo el *tert*-butóxido sódico, la bis-(trimetilsilil)-amida de litio, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o TEA. Puede efectuarse la reacción en un gran número de disolventes orgánicos, incluidos el tolueno, THF, dioxano, DCE, DMF, DMSO y MeCN o de disolventes acuosos y en condiciones bifásicas. Las reacciones se llevan a cabo por ejemplo a una temperatura entre t.amb. y 150°C. A menudo se recurre a aditivos del tipo CsF, KF, TIOH, NaOEt y KOH para acelerar la condensación. Dado que hay numerosos componentes de la reacción de Suzuki, incluida la fuente de paladio, el ligando, los aditivos, el disolvente, la temperatura, etc., hasta ahora se han identificado numerosos métodos. En fechas recientes se han publicado condiciones generales útiles. Littke y col., J. Am. Chem. Soc. 122, 4020-4028, 2000, describen condiciones para la condensación cruzada de Suzuki con ácidos arilborónicos, de alto

rendimiento, a t.amb., empleando  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{tert-bu})_3$  y condiciones para la condensación cruzada de triflatos de arilo y vinilo empleando  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{C}_6\text{H}_{11})_3$  a t.amb. Wolf y col. (J. Am. Chem. Soc. 121, 9550-9561, 1999) describen condiciones eficientes para la condensación cruzada de Suzuki empleando  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/o$ -(di-tert-butilfosfino)bifenilo u  $o$ -(dodiclohexilfosfino)bifenilo. Los expertos podrán identificar un método satisfactorio sin perder tiempo en experimentaciones. La oxidación de un tiol a sulfona es muy fácil. Las oxidaciones del azufre se llevan a cabo habitualmente con una solución acuosa de peróxido de hidrógeno,  $\text{NaIO}_4$ , hipoclorito de tert-butilo, nitritos de acilo, perborato sódico, hidrogenopersulfato potásico y perácidos, por ejemplo el ácido peracético y el ácido metacloroperbenzoico. La exposición a dos o más equivalentes de oxidante produce la oxidación a sulfona. El desplazamiento de la sulfona con nucleófilos de oxígeno y nitrógeno permite obtener compuestos como los descritos en los ejemplos 1 y 2.

## ESQUEMA B



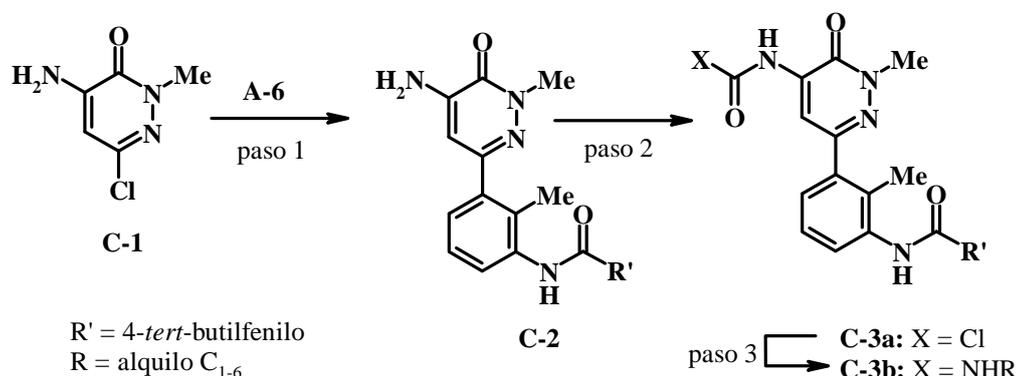
Los compuestos de la presente invención, en los que la piridazinona se ha sustituido por un resto 6-amino-nicotinamida, se obtienen poniendo en contacto el compuesto A-1 con un derivado 6-amino-nicotinamida, en el que la amida puede ser primaria, secundaria o terciaria, que puede obtenerse por condensación del ácido 6-amino-nicotínico con una amina apropiada (esquema B).

Se obtienen las amidas formando un ácido carboxílico activado, por ejemplo un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido simétrico o mixto, y haciendo reaccionar el derivado activado con una amina apropiada, en un disolvente del tipo DMF, DCM, THF, con o sin agua como co-disolvente, a temperaturas comprendidas entre  $0^\circ$  y  $60^\circ\text{C}$ , en general en presencia de una base del tipo  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DIPEA, TEA o piridina y similares para obtener la amida. Se convierten los ácidos carboxílicos en sus cloruros de ácido empleando reactivos estándar, que los expertos ya conocen, por ejemplo el cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro de fosforilo y similares. Estos reactivos pueden emplearse en presencia de una base, por ejemplo la DIPEA, TEA o piridina, en un disolvente inerte del tipo DCM o DMF.

Como alternativa se puede convertir un ácido carboxílico "in situ" en un ácido activado por diferentes procedimientos de condensación, que los expertos ya conocen. Se hacen reaccionar directamente estos ácidos activados con las aminas para obtener las amidas. Dicha activación por procedimientos de condensación de pépticos implican el uso de un agente activante, por ejemplo EDCl, DCC, HOBt, BOP, PyBrOP, HATU o el reactivo de Mukaiyama (p-toluenosulfonato de 2-fluor-1-metilpiridinio) y similares, con o sin una base del tipo NMM, TEA o DIPEA, en un disolvente inerte del tipo DMF o DCM, a temperaturas entre  $0^\circ$  y  $60^\circ\text{C}$ . Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de HATU o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) y TEA o DIPEA, en DMF, DCM o THF. Se ha revisado la acilación de las aminas (March, lugar citado, pp. 417-425; Benz, Synthesis of Amides and Related Compounds, en: Comprehensive Organic Synthesis, Winterfeldt, coord., vol. 6, Pergamon Press, Oxford 1991, pp. 381-411).

Los derivados ácido borónico empleados para el paso de condensación pueden contener también enlaces amida (véase p.ej. el esquema D) y estos pueden introducirse aplicando una metodología similar. Los expertos podrán apreciar que la elección del reactivo de condensación es un asunto de conveniencia.

## ESQUEMA C

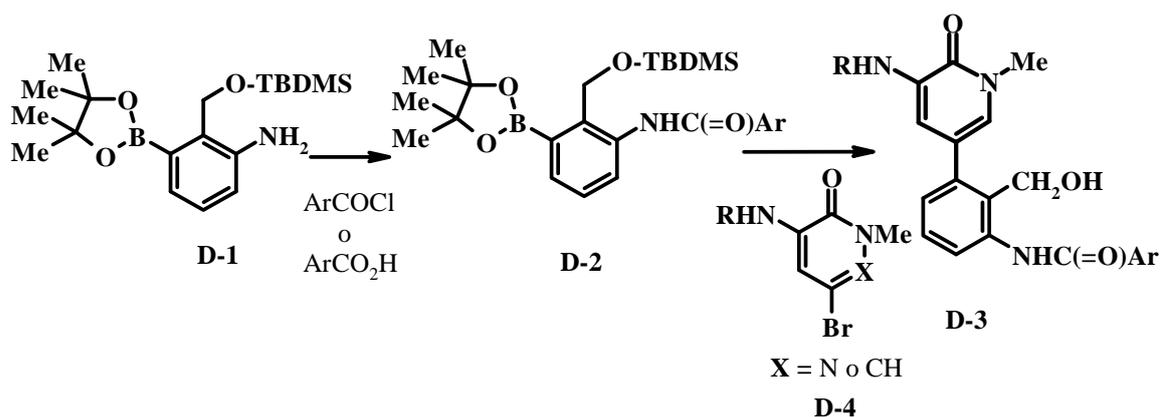


Los compuestos de la presente invención sustituidos en la posición 3 por un resto N-alquil-ureido pueden obtenerse a partir de la 4-amino-6-cloro-2-metil-2H-piridazin-3-ona (CASRN 3366-87-8). Por condensación de Suzuki del compuesto A-6 o de un dioxaborolano alternativo, y C-1 se obtiene el compuesto C-2, que se convierte en la urea C-3 por tratamiento sucesivo con fosgeno y una amina o por condensación directa con un isocianato. Como alternativa puede convertirse el grupo amino del compuesto 42b en una urea antes del paso de la condensación de Suzuki.

Los compuestos de la fórmula I, en la que X es CH (tabla II) se obtienen de modo similar a partir de una 1-alquil-3-amino-5-bromo-1H-piridin-2-ona (CASRN 910543-72-5) en la que R<sup>1</sup>-NH- es una urea o a partir de la 1-alquil-3,5-dibromo-1H-piridin-2-ona, en la que R<sup>1</sup>-NH- es una (hetero)aril-amina.

Los compuestos de la presente invención con un sustituyente hidroxi-metilo se obtienen por condensación de un derivado ácido borónico sustituido por un resto tert-butil-dimetil-silaniloximetilo y una piridona o piridazinona D-4 adecuadamente sustituida. En los ejemplos presentes se emplea el grupo protector TBDMS, pero los expertos sabrán apreciar que se pueden emplear otros grupos protectores de alcohol en lugar del grupo TBDMS. La condensación de Suzuki de la 2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina o de la 2-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-nitro-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano permite la incorporación de la cadena lateral amida en un estadio tardío de la síntesis.

## ESQUEMA D



**R** = heteroarilo, fenilo, alquilcarbamoilo o heteroalquilcarbamoilo opcionalmente sustituidos  
**Ar** = arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos

Los derivados de piridina 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 quinasas 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,

p.ej. 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. En el ejemplo 24 se describe un ensayo de inhibición enzimática para medir la inhibición de la actividad de la Btk por acción de los compuestos de la presente invención. En el ejemplo 25 se describe un ensayo funcional para medir la inhibición del flujo de  $Ca^{2+}$  mediado por la quinasa Btk.

Las quinasas desempeñan papeles importantes en los mecanismos de señalización que controlan los procesos celulares fundamentales, como son la proliferación, diferenciación y muerte (apoptosis). 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 los compuestos del invento para uso en 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 compuestos del invento para uso en 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 hidroxicloriguina. 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.

Todavía 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).

5 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).

15 Se ha asociado también la actividad de la Btk con algunas leucimas 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).

20 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.

30 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.

45 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.

50 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.

55 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-hidroxi-etanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido 4-clorobenenosulfónico, 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.

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.

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.

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.

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.

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.

Los ejemplos siguientes ilustran la obtención y la evaluación biológica de los compuestos comprendidos dentro del alcance de la invención. Estos ejemplos y obtención, que siguen, se facilitan para permitir a los expertos una mejor

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

#### Ejemplo 1

5 4-tert-butil-N-(2-metil-3-{1-metil-6-oxo-5-[2-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-pirimidin-4-ilamino]-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-benzamida (I-19, esquema A)

10 paso 1 - En atmósfera de nitrógeno se enfría a 0°C una solución de 4,6-dicloro-2H-piridazin-ona (A-1a, 3,9 g, 23 mmoles, CASRN 17285-37-9) en DMF anhidra (45 ml). A esta solución se le añade hidruro sódico (0,92 g, 23 mmoles, dispersión al 60 % en aceite mineral). Se calienta la mezcla a t.amb. y se agita durante 30 min, después se enfría a 10°C y se le añade por goteo durante 5 min el yoduro de metilo (3,2 g, 23 mmoles). Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 4 h, se diluye con agua (50 ml) y se extrae con EtOAc (100 ml). Se lava la fase orgánica tres veces con salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra con vacío, obteniéndose 4 g (100%) del compuesto A-1b, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

15 paso 2 - A una solución de la 2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilamina (A-5, 1,4 g, 9,8 mmoles, CASRN 2183-66-6) en DMF anhidra (14 ml) enfriada a 0°C y se le añade en atmósfera de nitrógeno el NaH (0,392 g, 609,8 mmoles, dispersión al 60 % en aceite mineral). Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 30 min. A la mezcla reaccionante resultante se le añade por goteo durante 5 min una solución del A-1b (0,872 g, 4,9 mmoles) en DMF (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h y después se diluye con agua (20 ml) y EtOAc (50 ml). Se lava la fase orgánica tres veces con salmuera. Se filtra el producto deseado, que precipita en una solución de EtOAc, y se seca con alto vacío, obteniéndose 1 g (71,4%) del compuesto A-2, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

20 paso 3 - A una suspensión del A-2 (0,2 g, 0,7 mmoles) y DME (8 ml) en un tubo de microondas se le añade una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,223 g, 2,1 mmoles) en agua (3 ml) y el A-6 (0,277 g, 0,70 mmoles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla, se le añade el Pd(0)(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,041 g, 0,035 mmoles), se sella el tubo y se calienta a 175°C en un aparato microondas durante 45 min. Después de enfriar, se reparte la mezcla reaccionante combinada entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 2% al 4% de MeOH), obteniéndose 0,4 g (55%) del compuesto I-12.

25 paso 4 - A una solución del I-12 (0,370 g, 0,719 mmoles) en MeOH (16 ml) y THF (10 ml) se le añade por goteo durante 5 min una solución de Oxone (0,884 g, 1,43 mmoles) en H<sub>2</sub>O (6 ml). Se agita la solución a t.amb. durante 4 h, después se le añade una segunda porción de Oxone (0,6 g, 0,97 mmoles) en H<sub>2</sub>O (4 ml) y se agita la mezcla durante 2 h más. Se diluye la mezcla reaccionante con H<sub>2</sub>O (50 ml) y se extrae con EtOAc (100 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra, se concentra y se seca con vacío, obteniéndose 0,380 g (96%) del compuesto I-13, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

30 paso 5 - A una solución del I-13 (0,100 g, 0,18 mmoles) en DMF (2 ml) se le añade el NaH (0,028 g, 60%, 0,72 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a t.amb. y se agita durante 30 min. A la solución resultante se le añade el pirrolidin-3-il-metanol (0,054 g, 0,535 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 4 h. A continuación se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante en una placa de CCF preparativa de SiO<sub>2</sub> revelando con MeOH al 10% en DCM, obteniéndose 0,025 g (26%) del compuesto I-19.

35 De manera similar se obtienen los compuestos I-17 y I-18, excepto que el pirrolidin-3-ol se reemplaza por metanol y por N,N-dimetilamino-etanol, respectivamente.

40 De modo similar puede obtenerse el compuesto I-45 excepto que en el paso 2 se reemplaza la 2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilamina por el 3-amino-1-metil-pirazol, en el paso 3 se reemplaza el A-6 por el 120 (Ar = 4-ciclopropil-fenilo) y se omiten los pasos 3 y 4. Estos compuestos no están cubiertos por las reivindicaciones.

#### Ejemplo 2

4-tert-butil-N-(3-{5-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-metil-fenil)-benzamida (I-22)

55 A una solución del I-13 (0,069 g, 0,12 mmoles) en DMF (2 ml) se le añade el pirrolidin-3-ol (0,032 g, 0,36 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h y después a 60°C durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se reparte entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo recuperado en una placa de CCF preparativa de SiO<sub>2</sub> revelando con MeOH al 5% en DCM, obteniéndose 0,028 g (42%) del compuesto I-22.

60 De modo similar se obtienen los compuestos siguientes, excepto que el pirrolidin-3-ol se reemplaza por la amina o el alcohol entre paréntesis: I-11 (N-metil-piperazina), I-14 (morfolina), I-20 (pirrolidin-3-il-metanol) y I-21 (pirrolidina). Estos compuestos no están cubiertos por las reivindicaciones.

#### Ejemplo 3

65 4-tert-butil-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-benzamida (I-1; esquema B)

5 paso 1 - A una solución de morfolina (9,00 g, 103 mmoles) en EtOH (400 ml) se le añaden el EDCI (10,0 g, 52,2 mmoles), HOBt (7,00 g 51,8 mmoles) y ácido 6-aminonicotínico (6,00 g, 43,4 mmoles). Después de agitar durante 18 h, se filtra el sólido resultante. Se tritura el sólido con una mezcla de MeOH (100 ml) y DCM (100 ml), obteniéndose 3,08 g del compuesto B-2 (NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> juntos son morfolina); EM (ESI) = 208,1 (M+H).

10 paso 2 - A una suspensión del B-2 (2,921 g, 14,11 mmoles, CASRN 827587-90-6) en DMF (50 ml) enfriada con hielo se le añade el NaH (847 mg, 21,2 mmoles, suspensión al 60 % en aceite mineral). Se agita la mezcla a t.amb. durante 30 min, se enfría de nuevo a 0°C y se le añade el A-1b (1,256 g, 7,056 mmoles). Pasadas 2 h se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y EtOAc. Se seca la fase EtOAc (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con MeOH al 2% en DCM, obteniéndose 0,732 g (2,09 mmoles) del compuesto B-3; EM (ESI) = 350,1 (M+H)<sup>+</sup>.

15 paso 3 - En un tubo de microondas, a una suspensión del B-3 (0,030 g, 0,085 mmoles) y A-6 (0,035 g, 0,089 mmoles) en DME (2 ml) se le añade una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,028 g, 0,27 mmoles) en H<sub>2</sub>O (0,5 ml). Después del burbujeo de nitrógeno a través de la mezcla se añade Pd(0)(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,01 g, 0,009 mmoles), se sella el tubo y se calienta a 175°C durante 30 min en un aparato de microondas. Se reparte la mezcla reaccionante entre H<sub>2</sub>O y EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO<sub>2</sub> revelando con MeOH al 5% en DCM, obteniéndose 0,034 g (69%) del compuesto I-1.

De modo similar se obtiene el I-2, excepto que en el paso 1 se reemplaza la morfolina por la 1-metil-piperazina, obteniéndose la (6-amino-piridin-3-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (CASRN 652138-83-5).

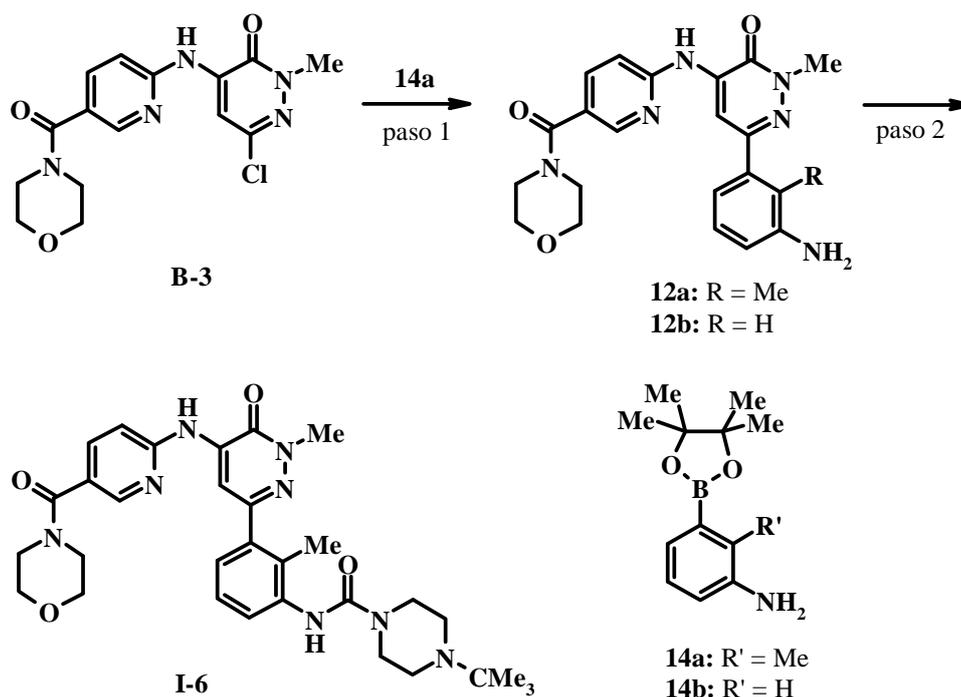
25 De modo similar se obtienen los compuestos I-3, I-4, I-9 y I-24, excepto que se omite el paso 1 y se emplean la 2-amino-piridina, 4-aminopirimidina, 6-amino-nicotinato de metilo (CASRN 36052-24-1) y 4-(4-aminobenzoil)-morfolina (CASRN 51207-86-4), respectivamente, en lugar del B-2 en el paso 2.

30 De modo similar se obtiene el I-25, excepto que en el paso 3 se reemplaza el A-6 por el 14b (CASRN 210907-84-9) que se acila a continuación con el ácido 4-tert-butil-benzoico después del paso de condensación de Suzuki.

35 Se obtiene el I-26 por condensación del 6-aminonicotinato de metilo (CASRN 36052-24-1) en lugar del B-2 en el paso 2. La condensación de Suzuki tiene lugar con hidrólisis concomitante del éster de metilo y se convierte el ácido carboxílico resultante en la amida por condensación mediada por BOP del ácido con la 4-hidroxi-piperidina en presencia de TEA y DMF. En este ejemplo se omite el paso 1.

De modo similar se obtiene el I-46, excepto que se reemplaza el A-6 por el 120 (Ar = 4-ciclopropil-fenilo) del modo descrito en el paso 5 del ejemplo 25. Estos compuestos no están cubiertos por las reivindicaciones.

40 Ejemplo 4  
(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-amida del ácido 4-tert-butil-piperazina-1-carboxílico (I-6)

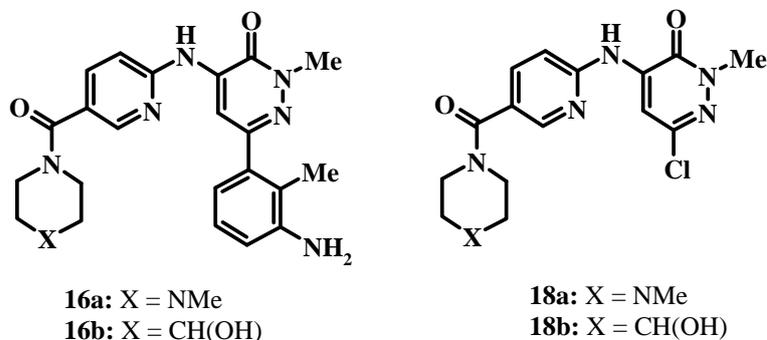


paso 1 - En un sintetizador de microondas se calienta a 170°C durante 12,5 min una solución del B-3 (149 mg, 0,426 mmoles), 14a (105 mg, 0,426 mmoles, CASRN 882678-96-8), Pd(0)(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (49 mg, 0,042 mmoles) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (135 mg, 1,28 mmoles) en DME (2 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). Se reparte la mezcla resultante entre EtOAc y agua. Se lava la fase de EtOAc con salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con MeOH al 4 % en DCM, obteniéndose 0,154 g (0,366 mmoles) del compuesto 12a; EM (ESI) = 421 (M+H)<sup>+</sup>.

paso 2 - A una suspensión del 12a (50 mg, 0,12 mmoles) en THF (4 ml) se le añade una solución de fosgeno (0,18 ml, 0,36 mmoles, 1,93 M en tolueno). Pasados 20 min se añade la 1-tert-butil-piperazina (85 mg, 0,60 mmoles) y se agita la solución resultante durante 15 min. Se reparte la mezcla resultante entre EtOAc y una solución acuosa diluida de NaHCO<sub>3</sub>. Se lava la fase de EtOAc con salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO<sub>2</sub> revelando con MeOH al 5% en DCM, obteniéndose 0,050 g (0,085 mmoles) del compuesto I-6; EM (ESI) = 589 (M+H)<sup>+</sup>.

De modo similar se obtiene el I-15, excepto que en el paso 2 se condensa el 12a con el ácido 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoico (86) realizando la condensación mediada por el BOP del modo descrito en el paso 2 del ejemplo 6.

El I-7 puede obtenerse de modo similar, excepto que en el paso 2 se condensa el 12 con el ácido 4-tert-butil-2-metoxi-benzoico efectuando una condensación mediada por el BOP del modo descrito en el paso 2 del ejemplo 6.

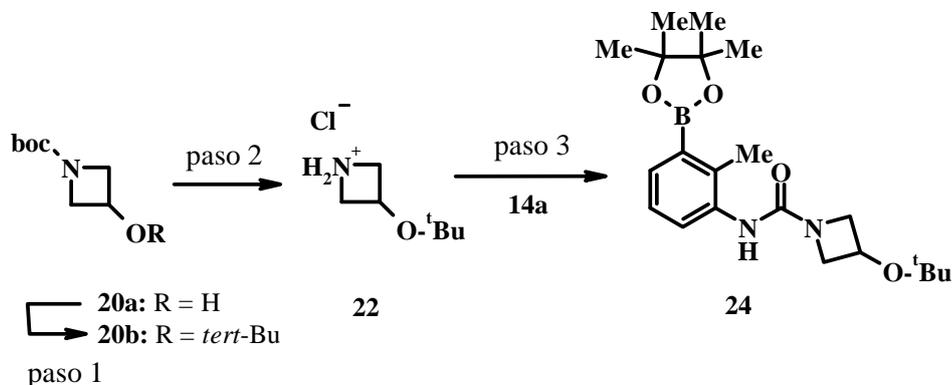


De modo similar se obtiene el I-5 partiendo del 18a que se convierte en el 16a y se condensa con el 86. Se obtiene la amina requerida 18a por condensación de la (6-amino-piridin-3-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (CASRN 652138-83-5) con el A-1b.

Se obtiene el I-30 por condensación del 12a con cloruro de 4-tert-butil-2-metoxi-benzoílo. Se obtiene el I-16 por desmetilación del I-30 mediada por el BBr<sub>3</sub>. Estos compuestos no están cubiertos por las reivindicaciones.

## Ejemplo 5

(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-amida del ácido 3-tert-butoxi-azetidina-1-carboxílico (I-10)



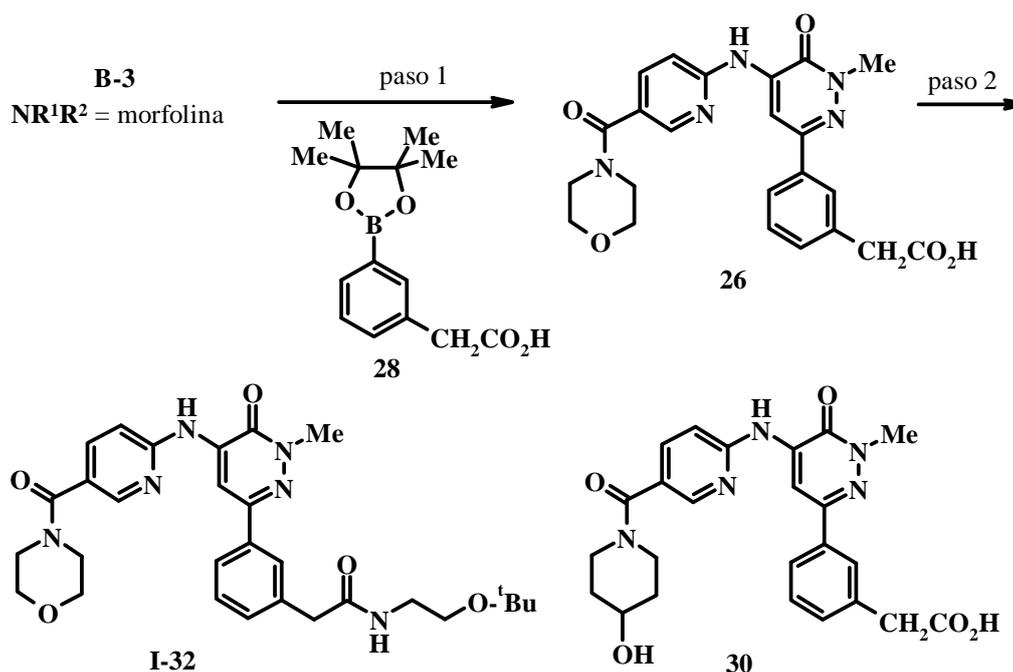
- 5 paso 1 - Se agita durante 16 h una solución del 20a (CASRN 141699-55-0, 1,313 g, 7,58 mmoles), ciclohexano (20 ml), DCM (10 ml), tricloroacetimidato de *tert*-butilo (5,4 ml, 30 mmoles) y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0,48 ml, 3,8 mmoles). Se añade  $\text{NaHCO}_3$  (2,5 g), se filtra la mezcla a través de CELITE® y se concentra el líquido filtrado hasta 2,52 g de un sólido aceitoso blanco. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de  $\text{SiO}_2$  eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (0-50% de EtOAc), obteniéndose 0,408 g (23%) del compuesto 20b en forma de aceite incoloro.
- 10 paso 2 - Se añade a 0-5°C una solución premezclada de MeOH (2 ml) y cloruro de acetilo (0,5 ml) a una solución del 20b (0,251 g, 1,09 mmoles) en MeOH (2 ml). Se calienta la solución incolora a t.amb. y se agita durante 4 h, se concentra, se extrae con éter de dietilo, obteniéndose el compuesto 22 en bruto en forma de sólido blanco, que se emplea sin más purificación.
- 15 paso 3 - Se añade fosgeno (al 20% en tolueno, 0,459 ml, 0,874 mmoles) a una solución del 14a (0,1697 g, 0,728 mmoles) y DIPEA (0,510 ml, 2,93 mmoles) en DCM (5 ml) enfriada a 0-5°C. Se agita la mezcla reaccionante durante 10 min y con una pipeta Pasteur se trasvasa a un matraz que contiene el 22 en bruto. Para enjuagar el matraz se emplea un total de 5 ml adicionales de DCM. Se agita la solución amarilla a 0-5°C durante 10 min, después se le añaden 4 g de  $\text{SiO}_2$  y se concentra la mezcla, formándose un polvo amarillo pálido. Se introduce  $\text{SiO}_2$  seco en la
- 20 parte superior de una columna de  $\text{SiO}_2$  y se eluye con un gradiente de EtOAc/hexano (50-100% de EtOAc), obteniéndose 0,226 g (80%) del compuesto 24 en forma de sólido blanco.

La síntesis del I-10 se completa por condensación del B-3 y el 24 del modo descrito anteriormente en el paso 3 del ejemplo 3. Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

25

## Ejemplo 6

N-(2-*tert*-butoxi-etil)-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-acetamida (I-32)



paso 1 - En un sintetizador de microondas se calienta a 170°C durante 12,5 min una solución del B-3 (256 mg, 0,732 mmoles), el 28 (192 mg, 0,732 mmoles), Pd(0)(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (84 mg, 0,073 mmoles) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (310 mg, 2,93 mmoles) en DME (2 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). Se reparte la mezcla resultante entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se ajusta el pH de la fase acuosa a aprox. 1 con HCl acuoso 6M, se filtra el sólido resultante, se lava con agua y se seca, obteniéndose 0,263 g (0,586 mmoles) del compuesto 26; EM (ESI) = 450,1 (M+H)<sup>+</sup>.

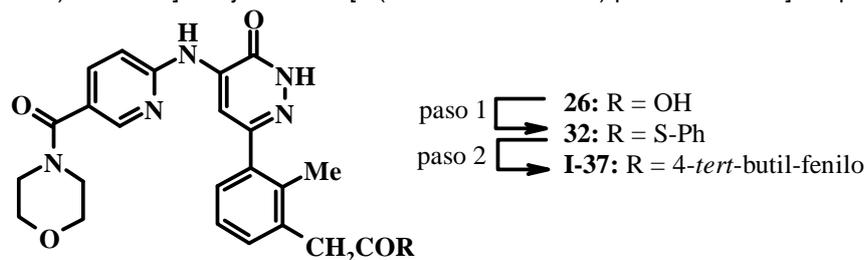
paso 2 - Al 26 (50 mg, 0,11 mmoles) y BOP (55 mg, 0,12 mmoles) se le añaden la DMF (2 ml), N,N-dimetilaminoetanol (0,017 g, 0,11 mmoles) y TEA (56 mg, 0,56 mmoles). Pasadas 4 h se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc y una solución acuosa diluida de NaHCO<sub>3</sub>. Se lava la fase de EtOAc con salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO<sub>2</sub> revelando con MeOH al 5% en DCM, obteniéndose 0,033 g (0,060 mmoles) del compuesto I-32; EM (ESI) = 549 (M+H)<sup>+</sup>.

Los siguientes se obtienen a partir del 26: se obtienen el I-29, I-33 y I-36 por condensación del 26 mediada por el EDCI con 1-amino-4,4-dimetil-3-hidroxipentano, 3-tert-butoxi-ciclobutilamina, pirrolidina y 2-tert-butoxi-etanol, respectivamente aplicando el método de condensación del EDCI descrito en el paso 2 del ejemplo 13, excepto que, como base, se añade un exceso de DIPEA. Se obtiene el I-35 por condensación del 28 catalizada con BOP con 3-isopropoxi-ciclobutilamina aplicando el método descrito en el paso 2, obteniéndose la 1-(3-tert-butoxi-azetidina-1-il)-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etanona, que se somete a una condensación de Suzuki con el B-3 (NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> = morfolina).

De modo similar se obtiene el I-31 a partir del 30 por condensación mediada por EDCI con 2,3-dihidro-1H-isoindol. Por condensación de Suzuki de la 5-cloro-3-[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-1H-piridin-2-ona y el 18 se obtiene el compuesto 30. Estos compuestos no están cubiertos por las reivindicaciones.

#### Ejemplo 7

6-[3-[2-(4-tert-butil-fenil)-2-oxo-etil]-fenil]-2-metil-4-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-2H-piridazin-3-ona (I-37)



paso 1 - Al 26 (163 mg, 0,362 mmoles) y BOP (160 mg, 0,362 mmoles) se le añaden la DMF (5 ml), TEA (125 mg, 1,23 mmoles) y tiofenol (40 mg, 0,36 mmoles). Después de agitar durante 18 h se reparte la solución resultante entre EtOAc y una solución acuosa diluida de NaHCO<sub>3</sub>. Se lava la fase de EtOAc con salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra

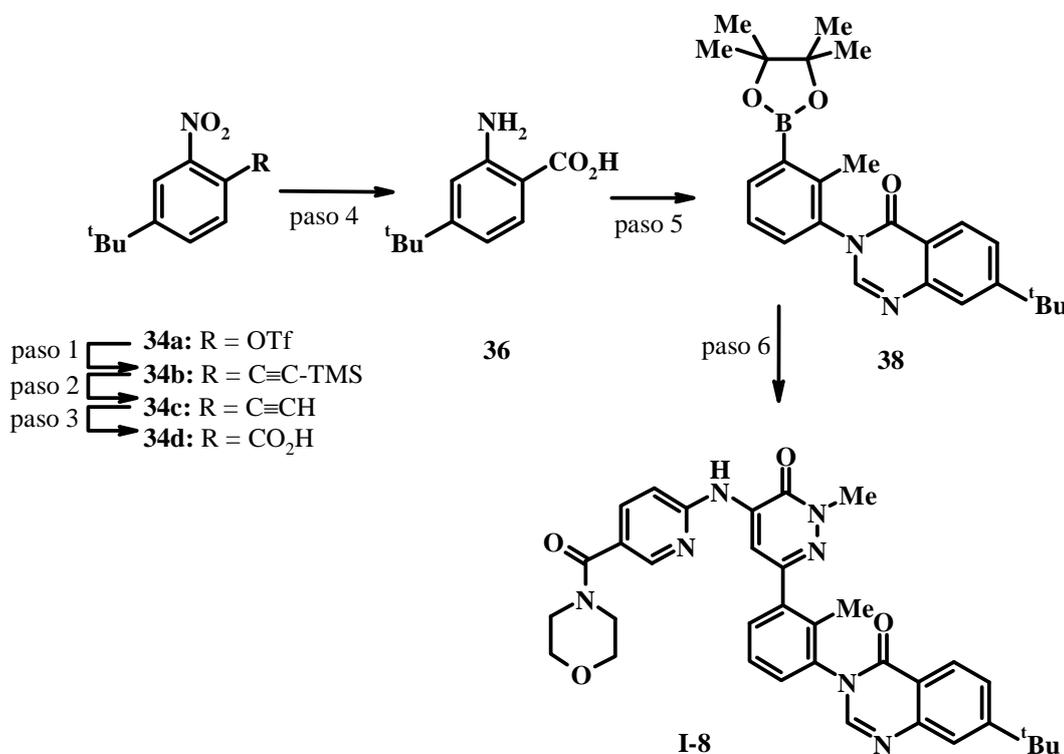
y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con (MeOH al 2% en DCM), obteniéndose 0,041 g (0,076 mmoles) del compuesto 32; EM (ESI) = 542,0 (M+H)<sup>+</sup>.

paso 2 - A una solución del 32 (40 mg, 0,074 mmoles), ácido 4-tert-butilfenilborónico (16 mg, 0,089 mmoles), tiofenocarboxilato de cobre (I) (17 mg, 0,089 mmoles) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,6 mg, 0,0017 mmoles) en THF (2 ml) se le añade una solución de fosfito de trietilo (1,2 mg, 0,072 mmoles) en THF (2 ml). Se calienta la mezcla resultante a 30°C en atmósfera de argón durante 18 h. Se reparte la mezcla entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se lava la fase de EtOAc con salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa, obteniéndose 0,004 g (0,007 mmoles) del compuesto I-37; EM (ESI) = 566 (M+H)<sup>+</sup>.

De manera similar se obtienen los compuestos de I-38 a I-44, excepto que la condensación con paladio del paso 2 se sustituye por un procedimiento de formación de amida del 26 con 1-metil-piperazina, 3-tert-butoxi-azetidina, 2H-isoindol, 1-isopropil-piperazina, 4-tert-butil-piperidina, 3,3-dimetil-butilamina, 1-acetil-piperazina, respectivamente. La condensación puede efectuarse por una condensación mediada por BOP del modo descrito en el paso 2 del ejemplo 6. Estos compuestos no están cubiertos por las reivindicaciones.

#### Ejemplo 8

7-tert-butil-3-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-3H-quinazolin-4-ona (I-8)



paso 1 - Al 34a (3,715 g, 11,35 mmoles), Cl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Pd(II) (336 mg, 0,478 mmoles), CuI (168 mg, 0,882 mmoles) se le añaden la DMF (45 ml), TEA (1,72 g, 17,0 mmoles) y trimetilsililacetileno (2,229 g, 22,70 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a 90°C en atmósfera de nitrógeno durante 15 min. Se reparte la mezcla entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se lava la fase de EtOAc con salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con DCM, obteniéndose 3,193 g (11,61 mmoles) del compuesto 34b.

paso 2 - Se agita una solución del 34b (3,167 g, 11,51 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,18 g, 23,0 mmoles) en MeOH (75 ml) durante 20 min. Se reparte la mezcla resultante entre EtOAc y agua. Se lava la fase de EtOAc con salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (EtOAc del 0 al 5% en hexanos), obteniéndose 1,910 g (9,398 mmoles) del compuesto 34c.

paso 3 - A una solución del 34c (1,662 g, 8,176 mmoles) en CCl<sub>4</sub> (20 ml), MeCN (20 ml) y H<sub>2</sub>O (40 ml) se le añaden sucesivamente el H<sub>2</sub>IO<sub>4</sub> (9,322 g, 40,89 mmoles) y Ru(III)Cl<sub>3</sub> (85 mg, 0,41 mmoles). Después de agitar durante 90 min se diluye la mezcla resultante con agua y se extrae con tres porciones de DCM. Se reúnen los extractos de DCM, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 1,924 g (19 mmoles) del compuesto 34d.

paso 4 – Se agita una suspensión del 34d (199 mg, 8,91 mmoles), Pd al 10% sobre C (40 mg) en EtOH (6 ml) en atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Se filtra la mezcla resultante y se concentra con vacío, obteniéndose 0,177 g (0,916 mmoles) del compuesto 36.

5 paso 5 - Se calienta a 105°C durante 30 min una solución del 36 (78 mg, 0,41 mmoles) en ortoformiato de trimetilo (2 ml). Se concentra la solución resultante con vacío. Se añade una solución del A-6 (100 mg, 0,41 mmoles) en tolueno (2 ml). Se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 1 h, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc al 15% en hexanos, obteniéndose 0,068 g (0,16 mmoles) del compuesto 38; EM (ESI) = 419,2 (M+H)<sup>+</sup>.

10 paso 6 - En un sintetizador de microondas se calienta a 170°C durante 12,5 min una solución del B-3 (56 mg, 0,16 mmoles, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> juntos son morfolina), el 38 (68 mg, 0,16 mmoles), Pd(0)(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (19 mg, 0,016 mmoles) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (52 mg, 0,49 mmoles) en DME (2 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). Se reparte la mezcla resultante entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se lava la fase de EtOAc con salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO<sub>2</sub> revelando con MeOH al 10% en DCM, obteniéndose 0,264 g (0,044 mmoles) del compuesto I-8; EM (ESI) = 606 (M+H)<sup>+</sup>. Este compuesto no está cubiertos por las reivindicaciones.

15

#### Ejemplo 9

7-tert-butil-3-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona (I-34)

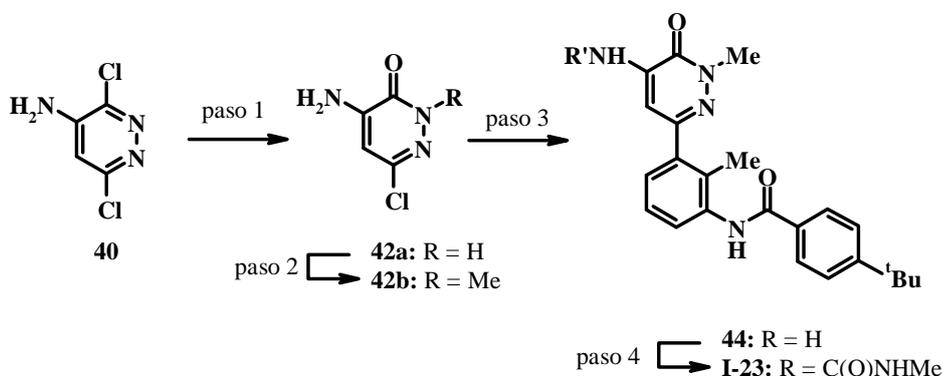
20 Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

A una mezcla del I-8 (11 mg, 0,018 mmoles) y NaBCNH<sub>3</sub> (1,3 mg, 0,019 mmoles) en 1 ml de MeOH se le añade 1 gota de HCl 2M en MeOH para ajustar el pH aprox. a 3. Después de agitar durante 45 min, se reparte la mezcla resultante entre EtOAc y una solución acuosa diluida de NaHCO<sub>3</sub>. Se lava la fase de EtOAc con salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO<sub>2</sub> revelando con MeOH al 5% en DCM, obteniéndose 6,5 mg (0,011 mmoles) del compuesto I-34; EM (ESI) = 608 (M+H)<sup>+</sup>.

25

#### Ejemplo 10

4-tert-butil-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(3-metil-ureido)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-benzamida (I-23)



paso 1 - Se mantiene en ebullición a reflujo durante 21 h una mezcla del 40 (0,127 g, 0,774 mmoles; CASRN 823-58-5) y una solución acuosa de NaOH al 4% (3 ml), después se enfría a t.amb. Se ajusta el pH a 4 con HOAc glacial y se reparte la mezcla entre H<sub>2</sub>O (20 ml) y EtOAc (30 ml). Se extrae la fase acuosa con EtOAc (30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran, obteniéndose 0,082 g (73%) del compuesto 42a en forma de sólido rosa, que se emplea sin más purificación.

35

paso 2 - Se trata una mezcla del 42a (0,082 g, 0,56 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,117 g, 0,845 mmoles) en DMF (3 ml) con yoduro de metilo (0,035 ml, 0,56 mmoles), se agita durante 42 h y se diluye con H<sub>2</sub>O (20 ml). Se extrae la mezcla dos veces con EtOAc (20 ml cada vez), se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 al 50% de EtOAc), obteniéndose 0,035 g (39%) del compuesto 42b en forma de sólido blanco mate.

40

paso 3 - Se agita una mezcla del 42b (0,035 g, 0,22 mmoles), A-6 (0,102 g, 0,26 mmoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,070 g, 0,66 mmoles) y Pd(0)(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,025 g, 0,022 mmoles) en DME (2 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) y se calienta a 170°C en un sintetizador de microondas durante 30 min. Se reparte la mezcla entre EtOAc (30 ml) y H<sub>2</sub>O (30 ml). Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 30 ml de EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 0 al 3% de MeOH), obteniéndose 0,079 g (92%) del compuesto 44 en forma de sólido blanco. Este material no es completamente puro, pero se emplea como está en el paso siguiente.

45

paso 4 - Se trata una solución del 44 (0,039 g, 0,100 mmoles) y DIPEA (0,044 ml, 0,25 mmoles) en DCM (2,5 ml) enfriada a 0-5°C con una solución de fosgeno al 20% en tolueno (0,25 ml, 0,55 mmoles). Se agita la mezcla durante 10 min, después se le añade una solución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano (1,0 ml, 2,0 mmoles). Se agita la mezcla durante 1 h, se trata con metanol y se adsorbe sobre SiO<sub>2</sub>. Se introduce el SiO<sub>2</sub> en la parte superior de una

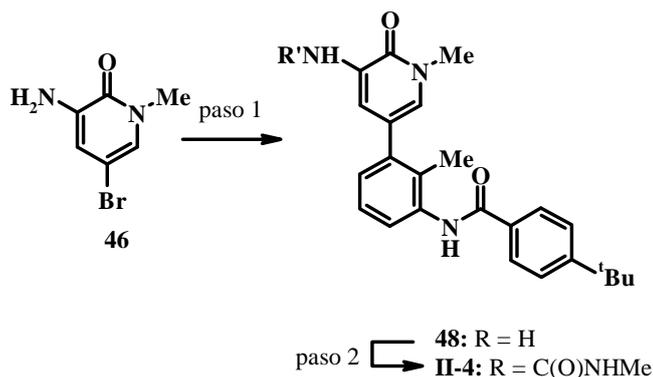
50

columna flash de SiO<sub>2</sub> y se eluye con un gradiente de MeOH/EtOAc (del 0 al 4% de MeOH), obteniéndose 0,039 g (87%) del compuesto I-23 impuro, en forma de sólido blanco. Se combina este sólido con el procedente de otros lotes y finalmente se purifica por completo con una segunda cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 2 al 3% de MeOH).

5 De modo similar se obtiene el I-27, excepto que en el paso 4 se reemplaza la solución de metilamina/THF por una solución de etilamina/THF. Este compuesto no está cubiertos por las reivindicaciones.

## Ejemplo 11

10 4-tert-butil-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(3-metil-ureido)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida (II-4)



15 paso 1 - Se agita una mezcla del 46 (0,248 g, 1,22 mmoles, CASRN 910543-72-5), A-6 (0,574 g, 1,46 mmoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,388 g, 3,66 mmoles) y Pd(0)(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,141 g, 0,122 mmoles) en DME (10 ml) y H<sub>2</sub>O (5 ml) y se calienta a 170°C en un sintetizador de microondas durante 30 min. Se reparte la mezcla entre EtOAc (100 ml) y H<sub>2</sub>O (100 ml). Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 100 ml de EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 0 al 4% de MeOH), obteniéndose 0,341 g (72%) del compuesto 48 en forma de sólido amarillo. Este material no es completamente puro, pero se emplea como está en el paso siguiente.

20 paso 2 - Se trata a 0-5°C una solución del 48 (0,136 g, 0,348 mmoles) y DIPEA (0,15 ml, 0,87 mmoles) en DCM (7 ml) con una solución de fosgeno al 20% en tolueno (0,19 ml, 0,42 mmoles). Se agita la mezcla durante 10 min, después se le añade una solución 2 M de metilamina en THF (0,87 ml, 1,8 mmoles). Se agita la mezcla durante 15 min, después se adsorbe sobre SiO<sub>2</sub>. Se purifica el producto en bruto mediante dos cromatografías a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo en primer lugar con un gradiente de MeOH/EtOAc (del 0 al 5 % de MeOH) y después (del 0 al 3% de MeOH), obteniéndose 0,101 g (65%) del compuesto II-4 en forma de sólido blanco.

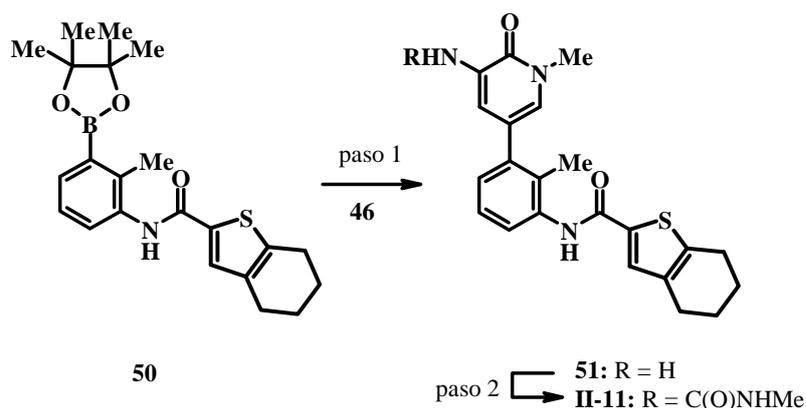
30 De modo similar se obtienen los compuestos II-5, II-6, II-7, II-8, II-9, II-16, II-18 y II-22, excepto que en el paso 2 se reemplaza la metil-amina por la etilamina, iso-propilamina, 2,2,2-trifluoretilamina, anilina, bencil-amina, N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-dimetil-etano-1,2-diamina, 3-dimetilamino-propan-1-ol y N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-dimetil-propano-1,3-diamina, respectivamente.

De modo similar se obtiene el II-27, excepto que en el paso 1 se reemplaza el A-6 por la 4-tert-butil-N-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida (49), que se obtiene por acilación de la 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina con cloruro de 4-tert-butil-benzoílo.

35 De modo similar se obtiene el II-13, excepto que en la condensación de Suzuki del paso 1 se reemplaza el A-6 por el 56. De modo similar se obtiene el II-21, excepto que en el paso 2 se reemplaza la metil-amina por la N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-dimetil-etano-1,2-diamina.

## Ejemplo 12

40 {2-metil-3-[1-metil-5-(3-metil-ureido)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (II-11)



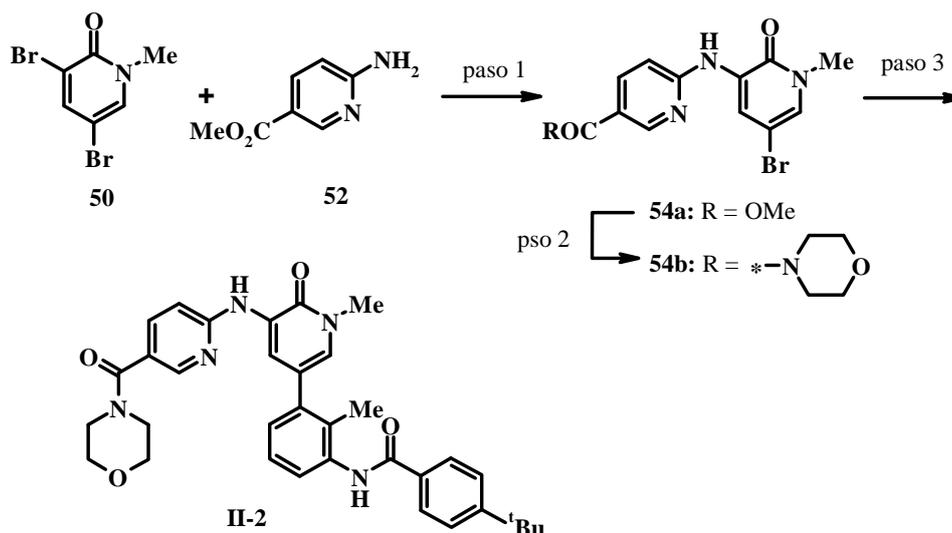
Se obtiene el compuesto II-11 por condensación de Suzuki del 46 y el 50 y posterior conversión de la amina en urea del modo descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 11. De modo similar se obtienen los compuestos II-10 y II-12 (el dioxaborolano 38 se describe en el ejemplo 8), excepto que se reemplaza el 50 por el 53 (ver más abajo) y el 38, respectivamente.

Se obtienen los dioxaborolanos requeridos por acilación del 14a (CASRN 882678-96-8) con el cloruro de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiefeno-2-carbonilo (CASRN 65361-26-4) y el cloruro de benzo[b]tiefeno-2-carbonilo (CASRN 39827-11-7).

[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido benzo[b]tiefeno-2-carboxílico (53)  
 A una solución del 14a (0,396 g, 1,7 mmoles) y TEA (0,355 ml, 2,55 mmoles) en THF (10 ml) se le añade una solución del cloruro de benzo[b]-tiefeno-2-carbonilo (0,334 g, 1,7 mmoles) en THF (2 ml). Se agita la suspensión blanca durante 1 h, después se le añade H<sub>2</sub>O (5 ml). Se reparte la mezcla entre EtOAc (30 ml) y H<sub>2</sub>O (30 ml) y se extrae la fase acuosa con EtOAc (30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran, formándose un sólido. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 15% de EtOAc), obteniéndose 0,399 g (60%) de la [2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido benzo[b]tiefeno-2-carboxílico (53) en forma de sólido blanco.

### Ejemplo 13

4-tert-butil-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-benzamida (II-2)



paso 1 - A una suspensión del 50 (0,80 g, 3,0 mmoles, CASRN 14529-54-5), 6-amino-nicotinato de metilo (el 52, 0,55 g, 3,6 mmoles, CASRN 36052-24-1) y tolueno (10 ml) se le añade BINAP (0,140 g, 0,22 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,137 g, 0,15 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,37 g, 4,2 mmoles). Se sella el matraz de vidrio y se calienta a 130°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con MeOH al 1% en DCM, obteniéndose 1,80 g del compuesto 54a.

paso 2 - A una solución del 54a (0,75 g, 2,22 mmoles) en EtOH (100 ml) se le añade NaOH 3 N (2,22 ml). Se calienta la solución a reflujo durante 2 h, se enfría, se concentra con vacío y se seca con alto vacío. Se disuelve el

residuo en DMF (50 ml), se le añaden el EDCI (1,28 g, 6,65 mmoles), HOBt (0,90 g, 6,66 mmoles) y morfolina (0,29 ml, 3,33 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante resultante a t.amb. durante una noche. Se diluye la solución con H<sub>2</sub>O (50 ml) y se agita durante una noche. Se extrae la mezcla reaccionante con DCM y se lavan los extractos orgánicos con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y salmuera. Se seca la solución de DCM (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con MeOH al 2% en DCM, obteniéndose 0,30 g del compuesto 54b.

paso 3 - En un sintetizador de microondas se calienta a 120°C durante 40 min una solución del 54b (0,110 g, 0,28 mmoles), A-6 (0,132 g, 0,33 mmoles), Pd(0)(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,032 g, 0,03 mmoles) en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 N (1 ml) y DME (1 ml). Se enfría la solución y se reparte entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se lava el extracto orgánico con salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con MeOH al 4% en DCM, obteniéndose 0,062 g del compuesto II-2.

De modo similar se obtienen los compuestos II-1 y II-25, excepto que en el paso 2 se reemplaza la morfolina por la 1-metil-piperazina y pirrolidin-3-ol, respectivamente.

De modo similar se obtiene el II-3, excepto que en el paso 1 se reemplaza el 6-amino-nicotinato de metilo por la 2-amino-piridina y se omite el paso 2.

De modo similar se obtiene el II-36, excepto que en el paso 3 se reemplaza el A-6 por el 60 (ver ejemplo 16). Se obtiene el II-34 por una condensación de Suzuki del 54b y 14a. Se acila la aril-amina resultante con cloruro de 4-tert-butil-3-metoxi-benzoilo, obteniéndose el II-34, que se desmetila con BBr<sub>3</sub>, obteniéndose el compuesto II-32.

De modo similar se obtiene el II-48, excepto que en el paso 3 se reemplaza el A-6 por el 60 (Ar = 4-dimetilamino-fenilo, ver ejemplo 16).

De modo similar se obtiene el II-95, excepto que en el paso 1 se reemplaza el 52 por la piridazin-3-ilamina y en el paso 3 se reemplaza el A-6 por el 120 (Ar = 4-ciclopropil-fenilo).

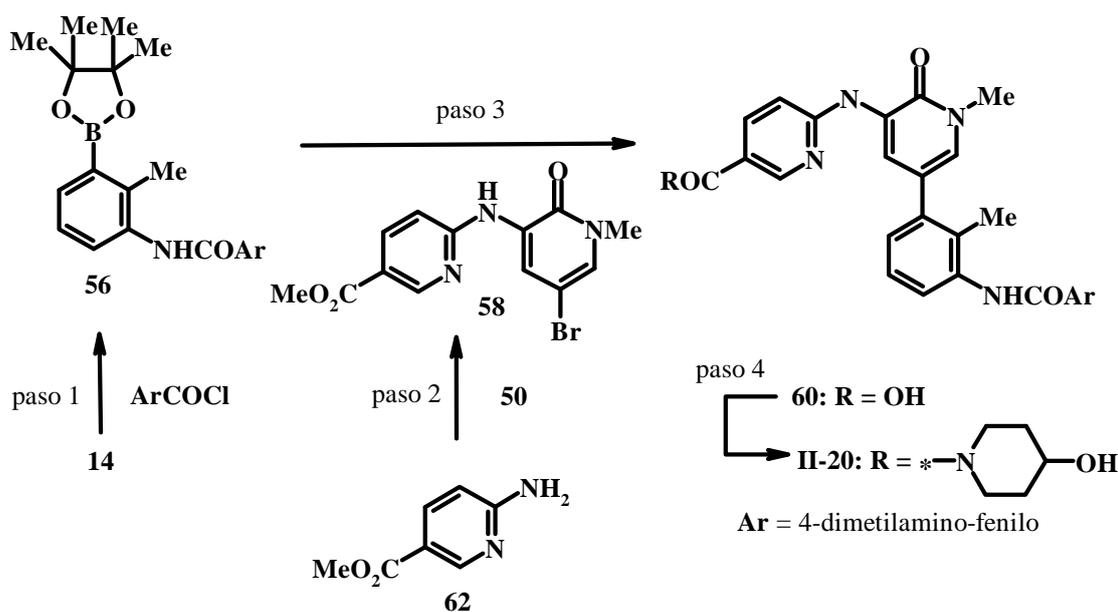
De modo similar se obtiene el II-94, excepto que en el paso 1 se reemplaza el 52 por la 3-amino-6-metil-piridazina y en el paso 3 se reemplaza el A-6 por el 120 (Ar = 4-ciclopropil-fenilo).

De modo similar se obtiene el II-98, excepto que en el paso 1 se reemplaza el 52 por la pirazin-2-ilamina y en el paso 3 se reemplaza la A-6 por el 120 (Ar = 4-ciclopropil-fenilo).

De modo similar se obtiene el II-103, excepto que en el paso 1 se reemplaza el 52 por la 6-morfolin-4-il-piridazin-3-ilamina y en el paso 3 se reemplaza el A-6 por el 120 (Ar = 4-ciclopropil-fenilo).

#### Ejemplo 14

4-dimetilamino-N-(3-{5-[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-metil-fenil)-benzamida (II-20)



paso 1 - A una solución del cloruro de 4-dimetilamino-benzoilo (1,49 g, 8,15 mmoles) y TEA (1,2 g, 12 mmoles) en DCM (60 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno el 14a (1,9 g, 8,15 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante

16 h, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de  $\text{SiO}_2$  eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10% al 50% de EtOAc), obteniéndose 2 g (66%) del compuesto 56.

5 paso 2 – Se hace burbujear argón a través de una suspensión del 50 (5 g, 18,7 mmoles) y el 62 (3,4 g, 22,5 mmoles) en tolueno (60 ml), se le añade el BINAP racémico (0,931 g, 1,5 mmoles) y después el  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,514 g, 0,56 mmoles) y tert-butóxido sódico (2,51 g, 26,18 mmoles). Se calienta la mezcla a  $120^\circ\text{C}$  durante 16 h. Después de enfriar se diluye la mezcla reaccionante con  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (150 ml cada vez). Se concentra la fase orgánica con vacío, se tritura el residuo con EtOAc y se filtra. Se lava el sólido con agua, MeOH y EtOAc y se seca, obteniéndose 6 g del compuesto 58, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

10 paso 3 – En un tubo de microondas, a una suspensión del 56 (0,562 g, 1,47 mmoles) y el 58 (0,5 g, 1,47 mmoles) en DME (10 ml) se le añade una solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,467 g, 4,41 mmoles) en  $\text{H}_2\text{O}$  (3 ml). Después del burbujeo de argón a través de la mezcla, se le añaden la  $\text{Pd}(0)(\text{PPh}_3)_4$  (0,085 g, 0,0735 mmoles), se sella el tubo y se calienta la mezcla reaccionante a  $175^\circ\text{C}$  durante 45 min en un aparato de microondas. Se reparte la mezcla reaccionante entre  $\text{H}_2\text{O}$  y EtOAc. Se acidifica la fase acuosa con HCl 4N hasta aprox. pH 5 y se extrae tres veces con EtOAc, obteniéndose 0,5 g (68%) del compuesto 60.

15 paso 4 – A una solución del 60 (0,1 g, 0,2 mmoles) en DMF anhidra (3 ml) mantenida en atmósfera de nitrógeno se le añade el BOP (0,088 g, 0,2 mmoles) y después la TEA (0,060 g, 0,6 mmoles) y piperidin-4-ol (0,02 g, 0,2 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 6 h. Pasado este tiempo, se diluye la mezcla con agua, se extrae con EtOAc, se lava con salmuera y se concentra con vacío. Se purifica el residuo en una placa de CCF preparativa tres veces, revelando con MeOH al 5% en DCM, obteniéndose 0,024 g (20%) del compuesto II-20 (rendimiento = 20%).

20 De modo similar se obtiene el II-33, excepto que en el paso 4 se emplea la 1-metil-piperazina en lugar del piperidin-4-ol.

25 De modo similar se obtiene el II-35, excepto que en el paso 3 se reemplaza el 56 por el 88 (ejemplo 21) y en el paso 4 se emplea la 1-metil-piperazina en lugar del piperidin-4-ol. De modo similar se obtiene el II-87, excepto que en el paso 1 se reemplaza el cloruro de 4-dimetilamino-benzoilo por el cloruro de 4-ciclopropil-benzoilo y en el paso 4 se emplea la 1-etil-piperazina en lugar de la 1-metil-piperazina.

30 De modo similar se obtiene el II-60, excepto que en el paso 3 se reemplaza el 56 por el 106 y en el paso 4 se reemplaza el piperidin-4-ol por la 4-dimetilamino-piperidina.

De modo similar se obtiene el II-99, excepto que en el paso 3 se reemplaza el 56 por el 106 y en el paso 4 se reemplaza el piperidin-4-ol por la pirrolidina.

35 De modo similar se obtiene el II-100, excepto que en el paso 3 se reemplaza el 56 por el 106 y en el paso 4 se reemplaza el piperidin-4-ol por la 3,3-difluorazetidina (CASRN 679431-52-8).

De modo similar se obtiene el II-101, excepto que en el paso 3 se reemplaza el 56 por el 106 y en el paso 4 se reemplaza el piperidin-4-ol por la azetidina. Este compuesto no está cubiertos por las reivindicaciones.

40 Ejemplo 15

{2-metil-3-[1-metil-5-(3-metil-ureido)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 1-metil-1H-indol-5-carboxílico (II-23)

45 paso 1 - Se añade en porciones a  $0^\circ\text{C}$  el hidruro sódico (1,71 g, 42,80 mmoles, al 60 % en aceite mineral) a una solución agitada de indol-5-carboxilato de metilo (5,0 g, 28,53 mmoles, CASRN 1670-81-1) en DMF durante un período de 30 min. Estando todavía a  $0^\circ\text{C}$  se añade el MeI (5,33 ml, 85,61 mmoles). Se agita la mezcla resultante a  $0^\circ\text{C}$  durante 60 min y después a t.amb. durante una noche. Se reparte la mezcla entre  $\text{H}_2\text{O}$  y EtOAc y se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, se secan ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtran y se concentran, obteniéndose 4,91 g del 1-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (53).

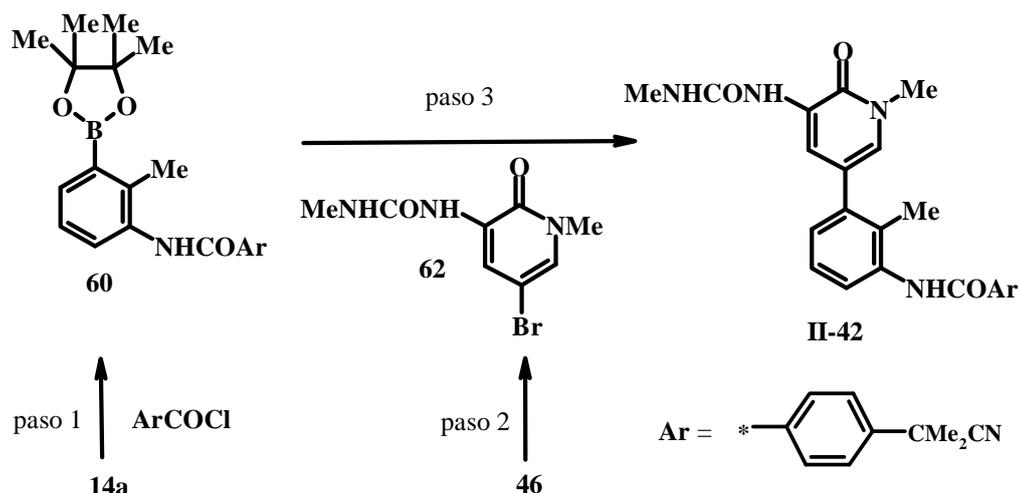
50 paso 2 - A una solución del 53 (4,90 g, 25,89 mmoles) en THF/ $\text{H}_2\text{O}$  se le añade NaOH 1N y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 60 min. Se enfría la mezcla reaccionante a  $0^\circ\text{C}$ , se acidifica con HCl 1N hasta aprox. pH = 3, se reparte la mezcla entre  $\text{H}_2\text{O}$  y EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se secan ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtran y se concentran, obteniéndose 4,25 g del ácido 1-metil-1H-indol-5-carboxílico (55).

55 paso 3 - A una solución del 55 (0,608 g, 3,474 mmoles, CASRN 186129-25-9) en DMF se le añaden el 14a (0,27 g, 1,158 mmoles), DIPEA (0,60 ml, 3,474 mmoles) y HATU (0,484 g, 1,274 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ , se lava la fase de EtOAc con salmuera, se seca ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de  $\text{SiO}_2$  eluyendo con EtOAc al 42% en hexano, obteniéndose 236 mg del compuesto 59.

60 La síntesis del II-23 se completa con una condensación de Suzuki del 59 y el 46 y un posterior tratamiento sucesivo con fosgeno y metilamina del modo descrito en el ejemplo 11.

Ejemplo 16

65 4-(ciano-dimetil-metil)-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(3-metil-ureido)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida (II-42)



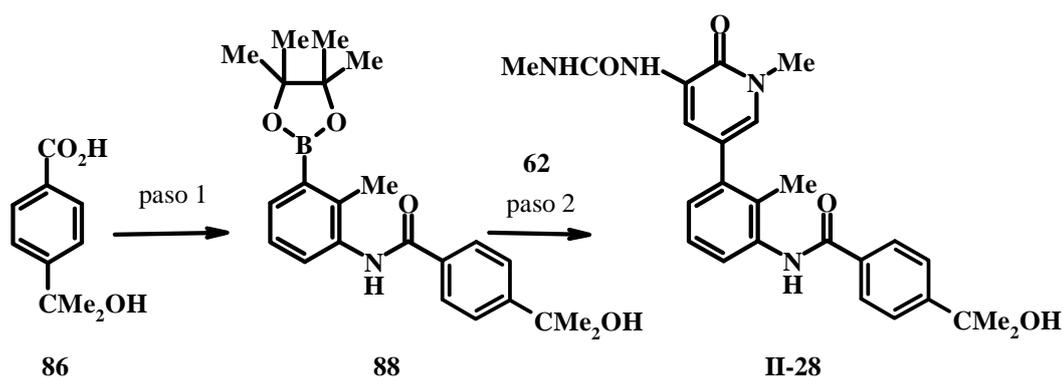
paso 1 – A una solución del ácido 4-(ciano-dimetil-metil)-benzoico (0,5 g, 2,64 mmoles, CASRN 129488-74-0) en DMF (15 ml) se le añaden el BOP (1,16 g; 2,64 mmoles), TEA (0,8 g; 7,92 mmoles) y el 14a (0,615 g, 2,64 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 16 h, después se diluye con EtOAc y se lava con salmuera. Se seca la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío. Se tritura el residuo con EtOAc y se filtra el sólido, obteniéndose 0,650 g (61%) del compuesto 60. Del líquido filtrado se recupera una cantidad adicional de producto impuro (0,3 g).

paso 2 - A una solución del 46 (0,5 g, 2,46 mmoles), DIPEA (0,952 g; 7,38 mmoles) en DCM (40 ml) enfriada a 0°C se le añade en atmósfera de nitrógeno el fosgeno (1,8 ml, 3,69 mmoles, al 20% en tolueno). Se agita la mezcla reaccionante durante 20 min y se le añade lentamente la metilamina (12 ml, 24,6 mmoles, solución 2M en THF). Se calienta la mezcla a t.amb. y se agita durante 5 h. Se filtra el producto, se lava con DCM y se seca con vacío, obteniéndose 0,8 g (99%, pureza: 80%) del compuesto 62, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

paso 3 – En un tubo de microondas, a una suspensión del 60 (0,153 g, 0,38 mmoles) y el 62 (0,125 g, 0,38 mmoles) en DME (3 ml) se le añade el Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,120 g, 1,14 mmoles) en H<sub>2</sub>O (1,5 ml). Se hace burbujear argón a través de la mezcla y se le añade la Pd(0)(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (22 mg, 0,019 mmoles), se sella el tubo y se calienta la mezcla a 175°C en un aparato microondas. Se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se concentra la fase orgánica, se filtra el precipitado y se lava con H<sub>2</sub>O (2 ml), MeOH (2 ml) y DCM (4 ml), después se seca, obteniéndose 0,058 g (33%) del compuesto II-42.

#### Ejemplo 17

4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(3-metil-ureido)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida (II-28)

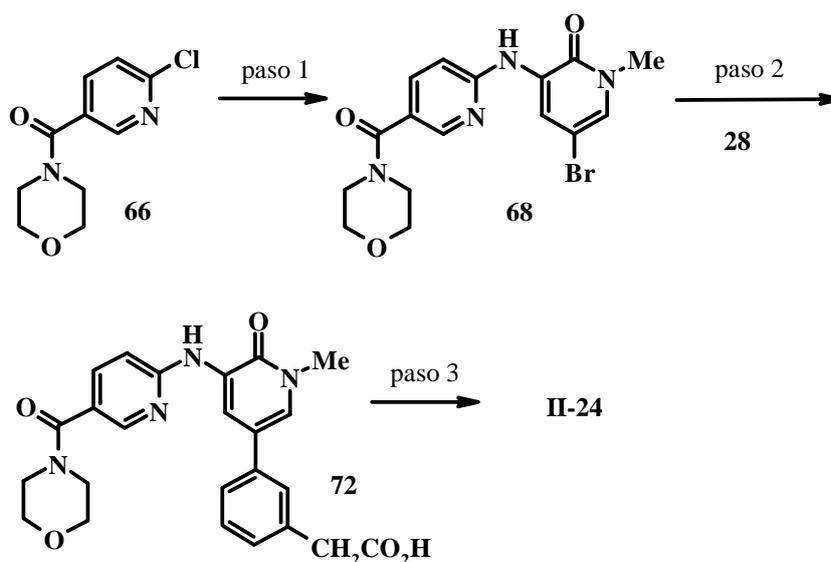


paso 1 - Se agita a t.amb. una solución del 86 (2,10 g, 11,653 mmoles) y el 14a en DMF (30 ml), se le añaden la DIPEA (5,53 ml, 31,78 mmoles) y HATU (4,43 g, 11,65 mmoles) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante una noche. Se reparte la mezcla entre H<sub>2</sub>O (150 ml) y EtOAc (150 ml). Se extrae la fase acuosa con 50 ml de EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan tres veces con H<sub>2</sub>O (50 ml cada vez), se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran, obteniéndose 2,90 g del compuesto 88.

La condensación de Suzuki del 88 y el 62 se lleva a cabo del modo descrito en el paso 3 del ejemplo 16.

#### Ejemplo 18

5-{3-[2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-etil]-fenil}-1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (II-24)



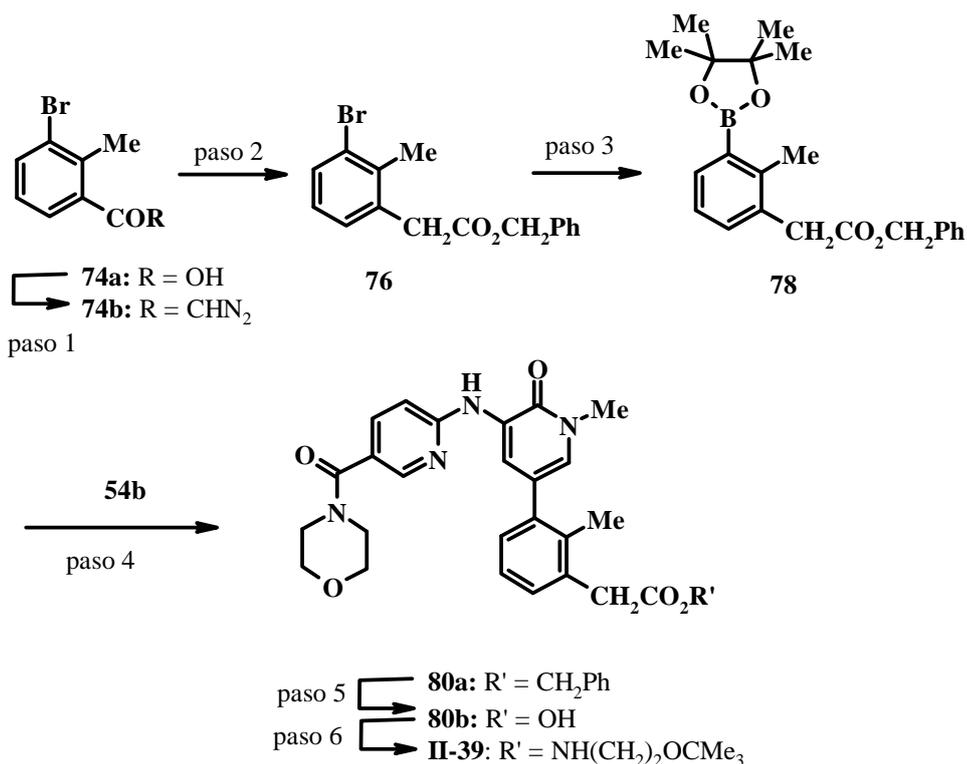
(6-cloro-piridin-3-il)-morfolin-4-il-metanona

- 5 A una solución de ácido 6-cloronicotínico (25,0 g, 142 mmoles) en DCM enfriada a 0°C se le añaden la morfolina (13,6 g, 156 mmoles) y la TEA (28,7 g, 284 mmoles). Después de agitar a 0°C durante 2 h, se lava la solución con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 29,5 g (130 mmoles) del compuesto 66; EM (ESI) = 227,1 (M+H)<sup>+</sup>.
- 10 paso 1 - A una solución enfriada a 0°C del 66 (14,00 g, 61,77 mmoles) y el 46 (12,54 g, 61,77 mmoles) en DMF (160 ml) se le añade hidruro sódico (del 95%, 3,12 g, 123,5 mmoles). Se calienta lentamente esta solución a t.amb., se agita durante 18 h y se vierte sobre 1,3 l de agua fría. Se añade EtOAc (3 ml), se filtra el precipitado resultante, se lava con agua y se seca con aire durante 3 d, obteniéndose 18,84 g (47,91 mmoles) del compuesto 68; EM (ESI) = 393,1 (M+H)<sup>+</sup>.
- 15 La condensación de Suzuki del 68 y el 28 se efectúa del modo descrito en el paso 1 del ejemplo 8, obteniéndose el compuesto 72 que se convierte en el II-24 con condensación con EDCI del 2,3-dihidro-1H-isoindol aplicando el método descrito en el paso 2 del ejemplo 14. Estos compuestos no están cubiertos por las reivindicaciones.

20 De modo similar se obtienen los compuestos II-26, II-40 y II-41, excepto que se emplean la 6,7-dihidro-5H-pirrololo-[3,4-b]piridina (CASRN 147739-88-6, 3-tert-butoxi-ciclobutilamina y 3-iso-propoxi-ciclobutilamina, respectivamente, en lugar del 2,3-dihidro-1H-isoindol.

Ejemplo 19

25 N-(2-tert-butoxi-etil)-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-acetamida (II-39)



paso 1 - A una solución del 74a (1,00 g, 4,65 mmoles) en DCM (15 ml) se le añaden el cloruro de oxalilo (649 mg, 5,12 mmoles) y 4 gotas de DMF. Pasados 40 min, se concentra la mezcla resultante con vacío. Se disuelve el residuo en tolueno (20 ml) y se le añade una solución de (trimetilsilil)diazometano (6,30 ml, 12,6 mmoles, 2,0 M en Et<sub>2</sub>O). Después de agitar durante 3 d, se reparte la solución entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 50 al 100% de EtOAc), obteniéndose 0,394 g del compuesto 74b; EM (ESI) = 238,9 (M-H).

paso 2 - En un sintetizador de microondas se calienta a 180°C durante 7 min una solución del 74b (115 mg, 0,479 mmoles) en alcohol bencílico (0,5 ml) y 2,4,6-colidina (0,5 ml). Se reparte la solución resultante entre EtOAc y HCl acuoso 1M. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc al 5% en hexanos, obteniéndose 0,072 g del compuesto 76: RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2,36 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,00 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,26-7,36 (m, 5H) y 7,49 ppm (d, J = 8 Hz, 1H).

paso 3 - A una solución del 76 (200 mg, 0,626 mmoles), bis-(pinacolato)diboro (191 mg, 0,752 mmoles), KOAc (184 mg, 1,88 mmoles) en DMSO (4 ml) se le añade una solución de [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) en DCM (15 mg, 0,018 mmoles) y se calienta la solución resultante a 80°C en atmósfera de argón durante 2 h. Se reparte la solución resultante entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc al 4% en hexanos, obteniéndose 0,094 g del compuesto 78; EM (ESI) = 389,2 (M+Na)<sup>+</sup>.

paso 4 - En un sintetizador de microondas se calienta a 170°C durante 10 min una solución del 54b (99 mg, 0,25 mmoles), el 78 (92 mg, 0,25 mmoles), Pd(0)(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (29 mg, 0,025 mmoles) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (80 mg, 0,75 mmoles) en DME (3 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). Se reparte la mezcla resultante entre EtOAc y agua. Se lava la fase de EtOAc con salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa, revelando con MeOH al 5% en DCM), obteniéndose 36 mg del compuesto 80a; EM (ESI) = 553,2 (M+H)<sup>+</sup>.

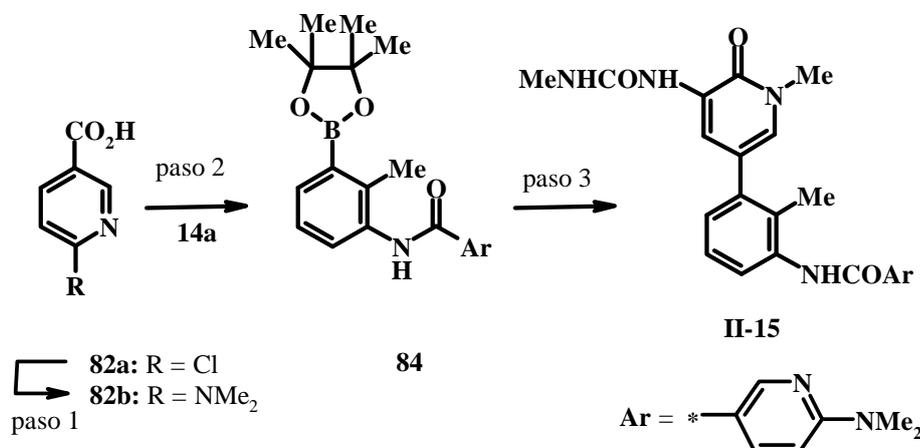
paso 5 - En atmósfera de H<sub>2</sub> se agita durante 2 h una suspensión del 80a (36 mg, 0,065 mmoles) y Pd al 10% sobre C (22 mg) en EtOH (15 ml). Se filtra la mezcla resultante y se concentra con vacío, obteniéndose 0,020 g del compuesto 80b; EM (ESI) = 463,1 (M+H)<sup>+</sup>.

paso 6 - A una solución del 80b (30 mg, 0,065 mmoles), BOP (29 mg, 0,066 mmoles) y clorhidrato de la 2-tert-butoxi-etilamina (10 mg, 0,065 mmoles, CASRN 335598-67-9) en DMF (2 ml) se le añade la TEA (33 mg, 0,33 mmoles). Se agita la solución a t.amb. durante 5 h y se reparte la mezcla resultante entre EtOAc y una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. Se lava la fase de EtOAc con salmuera, se seca MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO<sub>2</sub> revelando con MeOH al 5% en DCM), obteniéndose 0,0092 g del compuesto II-39; EM (ESI) = 562 (M+H)<sup>+</sup>.

De modo similar se obtiene el II-43, excepto que en el paso 6 se reemplaza el clorhidrato de la 2-tert-butoxi-etilamina por el 2,3-dihidro-1H-isoindol. Estos compuestos no están cubiertos por las reivindicaciones.

## Ejemplo 20

6-dimetilamino-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(3-metil-ureido)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-nicotinamida (II-15)



5 paso 1 – A una solución del 82a (1,0 g, 6,34 mmoles) en THF (15 ml) se le añade la Me<sub>2</sub>NH (6,35 ml, 12,69 mmoles; solución 2,0 M en THF), se agita la mezcla en un microondas y se calienta a 150°C durante 45 min. Se evapora el disolvente, obteniéndose 1,0 g del compuesto 82b, que se emplea para el paso siguiente.

10 paso 2 - Se agita a t.amb. una solución del 82b (0,60 g, 3,61 mmoles) y el 14a (0,280 g, 1,20 mmoles) en DMF (20 ml). Se le añaden sucesivamente la DIPEA (0,63 ml, 3,61 mmoles) y HATU (0,50 g, 1,32 mmoles) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante una noche. Se reparte la mezcla entre H<sub>2</sub>O y EtOAc. Se separa la fase acuosa y se extrae de nuevo con EtOAc (50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan tres veces con H<sub>2</sub>O (50 ml cada vez), se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (0-50% de EtOAc), obteniéndose 0,140 g del compuesto 84.

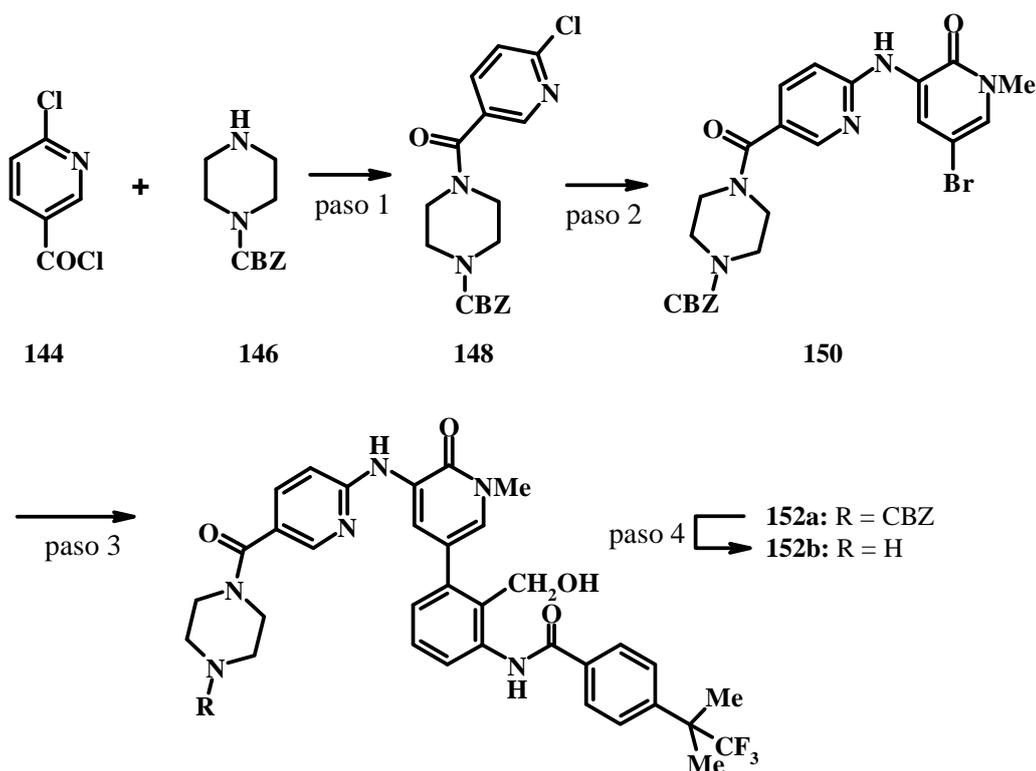
15 La condensación de Suzuki del 84 y el 62 se lleva a cabo del modo descrito en el paso 4 del ejemplo 17.

De modo similar se obtiene el compuesto II-19, excepto que en el paso 1 se reemplaza la dimetilamina por la piperidina.

20 De modo similar puede obtenerse el compuesto II-50, excepto que el 84 se reemplaza por la 4-tert-butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida y el 62 se reemplaza por la 1-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-metil-urea.

## Ejemplo 21

25 N-(2-hidroximetil-3-{1-metil-6-oxo-5-[5-(piperazina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-4-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-benzamida (II-81)



5 paso 1 - A una solución del 144 (2,16 g, 12,27 mmoles) y TEA (3,42 ml, 2 eq.) en DCM (50 ml) se le añade a 0°C el 146 (2,42 ml, 1 eq.), se agita la mezcla resultante y se calienta de 0°C a t.amb. durante una h. Se elimina el DCM a presión reducida a 55°C y se reparte el residuo entre EtOAc (200 ml) y agua (50 ml). Se lava sucesivamente la fase orgánica con agua (2 x 50 ml), una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml). Se seca la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra, obteniéndose 4,4 g del compuesto 148 en forma de aceite viscoso incoloro.

10 paso 2 - La condensación del 148 y el 46 puede efectuarse del modo descrito en el paso 1 del ejemplo 18, obteniéndose el compuesto 150.

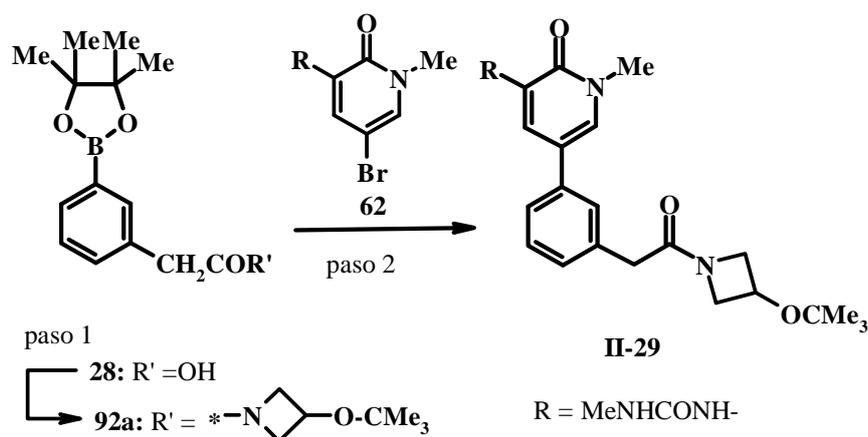
paso 3 - La condensación catalizada con paladio del 120 (Ar = 4-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-fenilo) y el 150 puede llevarse a cabo del modo descrito en el paso 5 del ejemplo 25, obteniéndose el compuesto 152a.

15 paso 4 - Se purga con gas nitrógeno durante cinco minutos una solución del 152a (73 mg, 0,093 mmoles) en EtOH (40 ml) y THF (10 ml) y después se le añade cuidadosamente Pd al 10% sobre carbón (50 mg). Se agita la mezcla resultante con una presión de hidrógeno de 1 atm (balón) a t.amb. durante unas 18 h. Se filtra la mezcla a través de un lecho de 3 cm de SOLKA-FLOC y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO<sub>2</sub> revelando con MeOH al 30% en DCM, obteniéndose 7 mg del compuesto II-81 en forma de polvo blanco mate.

20 De modo similar se obtiene el II-82, excepto que se formula el 152b con un equivalente de ácido fórmico mezclado con anhídrido. Estos compuestos no están cubiertos por las reivindicaciones.

#### Ejemplo 22

1-(5-{3-[2-(3-tert-butoxi-azetidín-1-il)-2-oxo-etil]-fenil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-metil-urea (II-29)



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado por condensación de Suzuki (paso 2) del 92a y el 62 aplicando el método descrito en el paso 1 del ejemplo 6. Se obtiene la amida 92a (paso 2) por condensación mediada por BOP del 28 y 3-tert-butoxi-azetidina aplicando el método descrito en el paso del ejemplo 6.

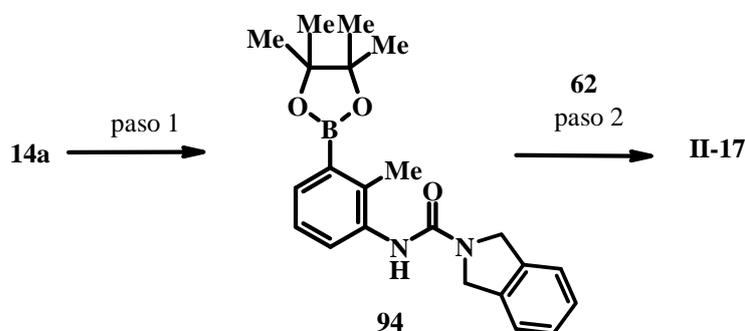
De modo similar se obtienen el II-30 (3-iso-propoxi-azetidina) y el II-31 (5,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-isoindol), excepto que en el paso 2 se reemplaza la 3-tert-butoxi-azetidina por la amina secundaria entre paréntesis.

10 De modo similar pueden obtenerse el II-45 y el II-46, excepto que en el paso 1 se condensa el 28 con 2H-isoindol y con 5-fluor-2H-isoindol, respectivamente.

De modo similar puede obtenerse el II-47, excepto que en el paso 1 se condensa el 28 con azetidina-3-il-propan-2-ol empleando el HATU del modo descrito en el ejemplo 21.

15

Ejemplo 23  
 {2-metil-3-[1-metil-5-(3-metil-ureido)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (II-17)



20

paso 1 - Se añade fosgeno (0,270 ml, 0,513 mmoles, al 20% en tolueno) a una solución del 14a (0,100 g, 0,43 mmoles) y TEA (0,150 ml, 1,08 mmoles) en DCM (6 ml) enfriada a 0-5°C. Se agita la mezcla reaccionante durante 10 min, después se le añade el 2,3-dihidro-1H-isoindol (0,122 ml, 1,08 mmoles). Se agita la mezcla marrón a 0-5°C durante 10 min. A la solución se le añaden 10 g de gel de sílice, SiO<sub>2</sub>, y se concentra la mezcla hasta formarse un polvo. Se introduce el sólido resultante en la parte alta de una columna de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (del 0 al 40% de EtOAc), obteniéndose 0,150 g (92%) del compuesto 94 en forma de sólido marrón oscuro, que se emplea sin más purificación.

25

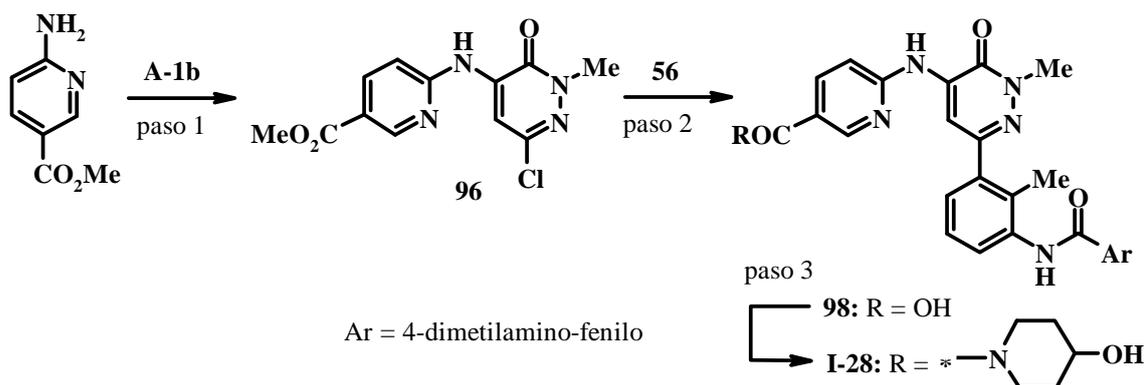
La condensación de Suzuki del 14a y el 94 se efectúa aplicando el método descrito en el paso 1 del ejemplo 6, obteniéndose el compuesto II-17.

30

De modo similar se obtiene el II-14, excepto que en el paso 1 se reemplaza el 2,3-dihidro-1H-isoindol por el 5-fluor-2,3-dihidro-1H-isoindol (CASRN 57584-71-1).

35

Ejemplo 24  
 4-dimetilamino-N-(3-{5-[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-metil-fenil)-benzamida (I-28)



paso 1 – A una solución de 6-amino-nicotinato de metilo (0,234 g, 1,53 mmoles) en DMF (4 ml) enfriada a 0°C se le añade el NaH (61,2 mg, dispersión al 60 % en aceite mineral), se calienta la solución a t.amb. y se agita durante 0,5 h. Se enfría de nuevo la solución resultante a 0°C, se le añade una solución del A-1b (0,137 g, 0,76 mmoles) en DMF (1 ml) y se agita la solución resultante a t.amb. durante 4 h. Se diluye la solución con EtOAc y salmuera, formándose un sólido insoluble que se filtra y se seca, obteniéndose 0,140 g del compuesto 96.

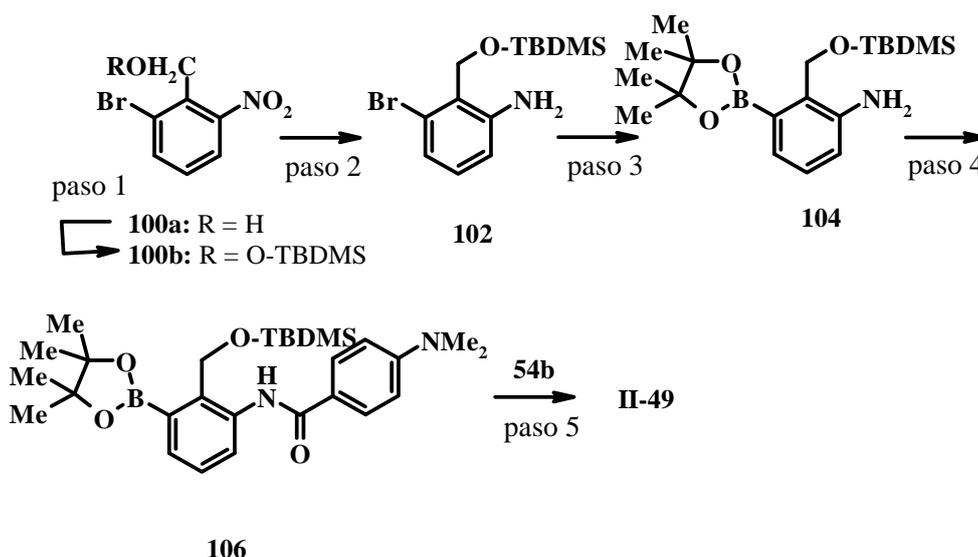
paso 2 – A una suspensión del 96 (0,140 g, 0,47 mmoles) y el 56 (0,1809 g, 0,47 mmoles) en un tubo de microondas que contiene DME (5 ml) se le añade una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en agua (2 ml). Se purga el tubo con N<sub>2</sub>, se le añade Pd(0)(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,050, 0,047 mmoles), se sella el tubo y se calienta a 175°C durante 45 min en un microondas. Se enfría la mezcla resultante a t.amb. y se reparte entre EtOAc y salmuera. Durante el procedimiento de condensación se hidroliza el éster, se acidifica la solución acuosa de salmuera con HCl 2N y se extrae con EtOAc. Se extrae la solución acuosa con EtOAc, se reúnen los extractos, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran, obteniéndose 0,060 g del compuesto 98.

paso 3 – A una solución del 98 (0,060 g, 0,12 mmoles) y BOP (0,053 g, 0,12 mmoles) en DMF (3 ml) se le añaden la 4-hidroxi-piperidina (0,012 g, 0,21 mmoles) y la TEA (0,036 g, 0,36 mmoles) y se agita la solución resultante a t.amb. durante 8 h. Se reparte la solución entre EtOAc y salmuera. Se seca la fase de EtOAc (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO<sub>2</sub> revelando con MeOH al 5% en DCM y se eluye, obteniéndose el compuesto I-28. Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

#### Ejemplo 25

4-dimetilamino-N-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-benzamida (II-49)

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.



paso 1 - A una solución del anterior 100a (1,1 g, 4,74 mmoles, CASRN 861106-91-4) en DCM (10 ml) se le añaden sucesivamente el t-BuMe<sub>2</sub>SiCl (0,86 g, 5,69 mmoles) y la TEA (0,8 ml, 5,69 mmoles). Se agita la mezcla resultante a t.amb. hasta que finalice la reacción. Se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc (150 ml) y agua (100 ml). Se

## ES 2 444 144 T3

seca la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 50% de EtOAc), obteniéndose 1,5 g del compuesto 100b.

5 paso 2 - Se calienta a 70°C durante 2 h una mezcla del 102b (1,5 g, 6,46 mmoles), polvo de hierro (1,08 g, 19,4 mmoles) y cloruro amónico (1,73 g, 32,3 mmoles) en EtOH (25 ml) y agua (25 ml). Se filtra la mezcla y se extrae con EtOAc (100 ml). Se seca la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra, obteniéndose 0,87 g del compuesto 102.

10 paso 3 - Se calienta a 70°C durante una noche una mezcla del 102 (0,87 g, 2,76 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (10 mg, 0,012 mmoles), pinacol-diborano (0,84 g, 3,31 mmoles), KOAc (0,974 g, 9,94 mmoles) en DMSO (4 ml). Se reparte la mezcla entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Se seca la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 30% de EtOAc), obteniéndose 0,090 g del compuesto 104.

15 paso 4 - A una mezcla del 104 (90 mg, 0,248 mmoles) y cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoílo (45 mg, 0,248 mmoles) en DCM (3 ml) se le añade por goteo la TEA (54 µl, 0,372 mmoles). Se agita la solución resultante a t.amb. durante 0,5 h y se purifica por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 50% de EtOAc), obteniéndose 100 mg del compuesto 106.

20 paso 5 - En un microondas se calienta a 170°C durante 0,5 h una mezcla del anterior 106 (100 mg, 0,196 mmoles), el 54b (77 mg, 0,196 mmoles), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (10 mg, 0,009 mmoles) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (62 mg, 0,588 mmoles) en DME (1,5 ml) y agua (1,5 ml). Se reparte la mezcla resultante entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Se seca la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en una placa de CCF preparativa de SiO<sub>2</sub> revelando con MeOH al 8% en DCM, obteniéndose 0,035 g del compuesto II-49 en forma de sólido blanco; EM = 583 (M+1)<sup>+</sup>.

25 De modo similar puede obtenerse el II-52, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoílo por el cloruro de 4-(1-fluor-1-metil-etil)-benzoílo. Este último se obtiene a partir del ácido 4-(1-fluor-1-metil-etil)-benzoico (CASRN 477219-30-0) por la metodología estándar.

30 De modo similar se obtiene el II-53, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoílo por el cloruro de 4-(1-fluor-ciclopropil)-benzoílo. Este último se obtiene a partir del ácido 4-(1-fluor-ciclopropil)-benzoico (CASRN 946118-80-5) por la metodología estándar.

35 De modo similar se obtiene el II-74, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoílo por el cloruro de 4-triclorometil-benzoílo.

De modo similar se obtiene el II-75, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoílo por el cloruro de 4-(1-cloro-ciclopropil)-benzoílo.

40 De modo similar se obtiene el II-55, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoílo por el cloruro de 4-trifluorometil-benzoílo (CASRN 329-15-7).

De modo similar se obtiene el II-58, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoílo por el cloruro de 4-tert-butil-benzoílo (CASRN 329-15-7).

45 De modo similar se obtiene el II-64, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoílo por el cloruro de 4-(1-fluor-ciclopropil)-benzoílo y en el paso 5 se reemplaza el 54b por la 5-bromo-1-metil-3-(piridin-2-ilamino)-1H-piridin-2-ona.

50 De modo similar puede obtenerse el II-59, excepto que en el paso 5 se reemplaza el 54b por la 5-bromo-1-metil-3-(piridin-2-ilamino)-1H-piridin-2-ona, que se obtiene del modo descrito en el paso 1 del ejemplo 13, en el que se reemplaza el 6-amino-nicotinato de metilo por la 2-amino-piridina.

55 De modo similar se obtiene el II-62, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoílo por el cloruro de 4-ciclopropil-benzoílo (CASRN 76274-96-77).

De modo similar se obtiene el II-63, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoílo por el cloruro de 4-bromo-benzoílo.

60 De modo similar se obtiene el II-66, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoílo por el cloruro de 4-(1-metoxi-1-metil-etil)-benzoílo. Este último se obtiene a partir del ácido 4-(1-metoxi-1-metil-etil)-benzoico (CASRN 50604-11-0) por la metodología estándar.

65 De modo similar se obtiene el II-67, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoílo por el cloruro de benzoílo.

De modo similar se obtiene el II-68, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoílo por el cloruro de 4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluorometil-etil)-benzoílo (CASRN 62480-31-3).

5 De modo similar se obtiene el II-69, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoílo por el cloruro de 4-etinil-benzoílo (CASRN 62480-31-3).

De modo similar se obtiene el II-96, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoílo por el cloruro de 4-(ciano-dimetil-metil)-benzoílo (CASRN 129488-75-1).

10 De modo similar se obtiene el II-89, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoílo por el ácido 4-pentafluortio-benzoico y se efectúa la condensación del ácido carboxílico al 104 con HATU del modo descrito en el paso 1 del ejemplo 21.

15 De modo similar se obtiene el II-76, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoílo por el ácido trimetilsilil-benzoico (CASRN 15290-29-6) y se efectúa la condensación del ácido carboxílico al 104 con HATU del modo descrito en el paso 1 del ejemplo 21.

20 De modo similar se obtiene el II-97, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoílo por el ácido 4-piperidin-1-il-benzoico (CASRN 22090-24-0) y se efectúa la condensación del ácido carboxílico al 104 con HATU del modo descrito en el paso 1 del ejemplo 21.

25 Se obtiene el II-90 por condensación catalizada con paladio del 50 y 2-amino-6-etoxi-piridina (CASRN 768-42-3) que se efectúa del modo descrito en el paso 1 del ejemplo 13, obteniéndose la 5-bromo-3-(6-etoxi-piridin-2-ilamino)-1-metil-1H-piridin-2-ona (105). Se efectúa la condensación del 105 con el 120 (Ar es 4-ciclopropil-fenilo) del modo descrito en el paso 5 del presente ejemplo.

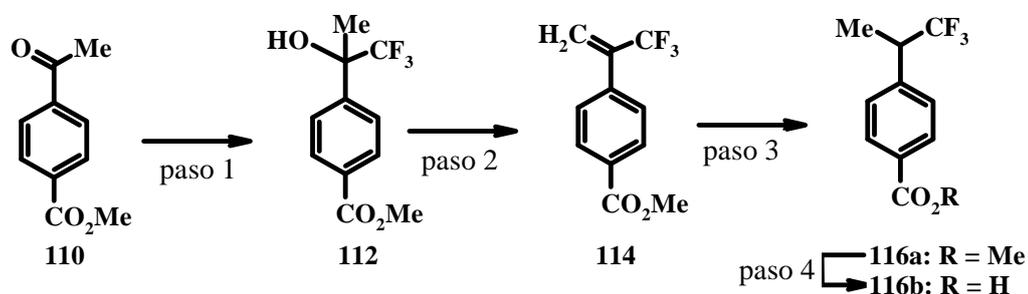
30 Se obtiene el II-91 por condensación catalizada con paladio del 50 y la 6-amino-2-etil-2H-piridazin-3-ona (CASRN 50500-52-2) que puede efectuarse del modo descrito en el paso 1 del ejemplo 13, obteniéndose la 6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-2-etil-2H-piridazin-3-ona (107). Se efectúa la condensación del 107 con el 120 (Ar es 4-ciclopropil-fenilo) del modo descrito en el paso 5 del presente ejemplo.

35 Se obtiene el II-93 por condensación del 42b y 2-bencil-6-cloro-2H-piridazin-3-ona, que puede efectuarse del modo descrito en el paso 1 del ejemplo 10, obteniéndose la 2-bencil-6-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-2H-piridazin-3-ona (109). Se efectúa la condensación del 109 con el 120 (Ar es 4-ciclopropil-fenilo) del modo descrito en el paso 5 del presente ejemplo.

40 De modo similar se obtiene el II-102, excepto que en el paso 5 se reemplaza el 106 por la [2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico que puede obtenerse tratando sucesivamente el 104 con fosgeno y 2,3-dihidro-1H-isoindol con arreglo al procedimiento del paso 1 del ejemplo 23. Estos compuestos no están cubiertos por las reivindicaciones.

#### Ejemplo 26

N-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-benzamida (II-51)



45 paso 1 - A una solución del 110 (4 g, 22,4 mmoles) en THF (120 ml) se le añade el trimetil-trifluorometil-silano (9,5 g, 67 mmoles). Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade lentamente una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (67 ml, 66,7 mmoles, 1M en THF). Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 16 h. Se diluye la mezcla con EtOAc y se lava con salmuera. Se seca la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 15% al 35% de EtOAc), obteniéndose 5 g (91,7%) del compuesto 112.

55 paso 2 - A una solución del 112 (1 g, 4 mmoles) en THF (6 ml) enfriada a 0°C se le añaden la piridina (0,9 g, 12 mmoles) y SOCl<sub>2</sub> (1,4 g, 12 mmoles) y después el DMAP (20 mg). Se calienta la mezcla a 50°C durante 2 h con

agitación. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se diluye con EtOAc, se lava con salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10% al 30% de EtOAc), obteniéndose 0,4 g (43,4%) del compuesto 114.

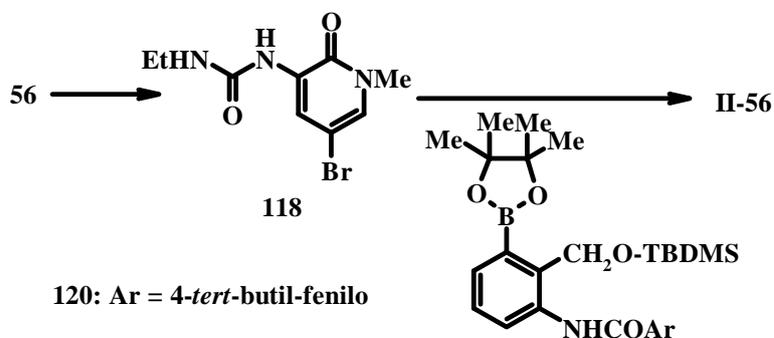
5 paso 3 – Se agita a t.amb. con una presión atmosférica de H<sub>2</sub> una suspensión del 114 (0,150 g, 0,65 mmoles) en MeOH (50 ml) y Pd al 10% sobre C (20 mg). Pasadas 4 h se filtra el Pd y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose 100 mg (66%) del compuesto 116a.

10 paso 4 – A una solución del 116a (100 mg, 0,43 mmoles) en MeOH (4 ml) se le añade una solución de LiOH monohidratado (65,1 mg, 1,55 mmoles) en agua (1 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante 16 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se disuelve el residuo en agua (3 ml), se acidifica a un pH de aprox. 2 con HCl 3N y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 93 mg (99%) del compuesto 116b.

15 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 25 puede obtenerse el II-51, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoilo por el 116b y se efectúa la condensación del 116 a 104 con HATU del modo descrito en el paso 1 del ejemplo 21. Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

#### Ejemplo 27

4-tert-butil-N-{3-[5-(3-etil-ureido)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-benzamida (II-56)



20 Se obtiene la urea (118) a partir del 46 por el procedimiento del paso 2 del ejemplo 16, excepto que se reemplaza la metil-amina por la etil-amina. La condensación del 120 y el 118 catalizada con paladio se efectúa del modo descrito en el paso 5 del ejemplo 25.

25 De modo similar se obtiene el II-65, excepto que se efectúa la condensación de Suzuki con el 120 (Ar = 4-(1-fluorociclopropil)-fenilo).

30 De modo similar puede obtenerse el II-54, excepto que se reemplaza el 118 por la 1-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-((S)-2-hidroxi-propil)-urea que puede obtenerse a partir del 46 y (S)-1-amino-propan-2-ol por el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 16 y se efectúa la condensación de Suzuki con el 120 (Ar = 4-ciclopropil-fenilo).

35 De modo similar se obtiene el II-57, excepto que se reemplaza el 120 por la N-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-4-ciclopropil-benzamida (120, Ar = 4-ciclopropil-fenilo).

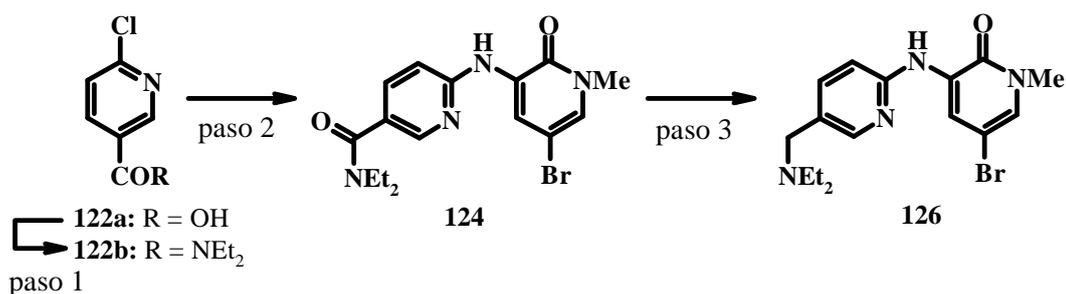
De modo similar se obtiene el II-61, excepto que se reemplaza el 120 por la N-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-4-dimetilamino-benzamida (120, Ar = 4-dimetilamino-fenilo).

40 De modo similar se obtiene el II-77, excepto que se reemplaza el 120 por la N-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-4-ciclopropil-benzamida (120, Ar = ciclopropil-fenilo).

45 De modo similar se obtienen los compuestos II-78, II-79, II-80, II-83, II-84, I-85 y II-86, excepto que se obtienen las ureas requerida sustituyendo la metilamina por la 2-piridin-2-il-etilamina (CASRN 2706-56-1), 2-piridin-3-il-etilamina (CASRN 20173-24-4), N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-dimetil-propano-1,3-diamina (CASRN 109-55-7), 3-morfolin-4-il-propilamina (CASRN 123-00-2), C-(tetrahydro-furan-2-il)-metilamina (CASRN 4795-29-3), 1-amino-butan-2-ol (CASRN 13552-21-1) y 1-amino-propan-2-ol, respectivamente, en el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 16.

#### Ejemplo 28

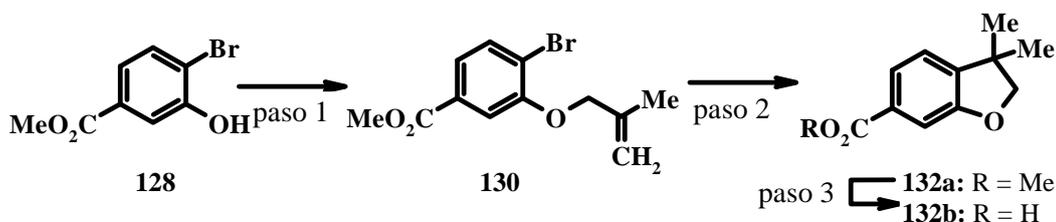
50 N-{3-[5-(di-etilaminometil-piridin-2-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-4-(1-fluorociclopropil)-benzamida (II-70)



Se efectúa el paso 1 convirtiendo el 122a en el correspondiente cloruro de ácido, que después se pone en contacto con la dietil-amina, obteniéndose el 122b. Tratando la 3-amino-5-bromo-1-metil-1H-piridin-2-ona con hidruro sódico en DMF del modo descrito en el paso 1 del ejemplo 18 y añadiendo después el 122b se obtiene el compuesto 124 que se reduce al 126 por tratamiento con diborano-THF. La condensación del 126 y el 120 (Ar = 1-fluor-ciclopropil-fenilo) catalizada con paladio se efectúa del modo descrito en el paso 5 del ejemplo 25. Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

#### 10 Ejemplo 29

(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-amida del ácido 3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofurano-6-carboxílico (II-71)



15 paso 1 - A una suspensión agitada del 128 (5,01 g, 21,7 mmoles) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,5 g, 32,5 mmoles) en DMF (15 ml) se le añade por goteo el 3-bromo-2-metilproeno (2,93 g, 21,7 mmoles) y se mantiene la suspensión resultante a t.amb. con agitación vigorosa durante una noche. Se diluye la mezcla con EtOAc al 20% en hexanos (100 ml), se filtra y se concentra con vacío, formándose un aceite transparente. Se purifica el residuo por cromatografía a través de  $\text{SiO}_2$  eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 8% de EtOAc), obteniéndose 5,8 g (94%) del compuesto 130

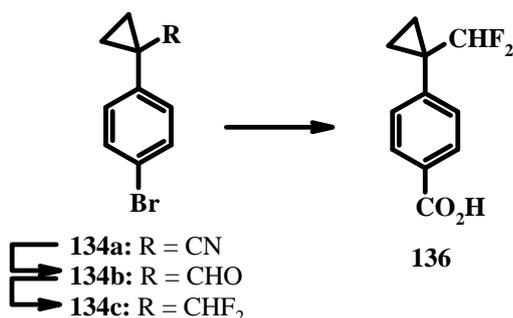
20 paso 2 - Se añade el AIBN sólido (150 mg) en una porción a una solución del 130 (2,32 g, 8,14 mmoles) e hidruro de tributil-estaño (2,84 g, 9,76 mmoles) en benceno desgasificado (75 ml) y se calienta la solución a  $100^\circ\text{C}$  en atmósfera de  $\text{N}_2$  durante 32 h. Se elimina el benceno con vacío y se disuelve el residuo en  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml). Se añade KF acuoso (del 10% p/v, 150 ml) y se agita vigorosamente la mezcla bifásica durante 3,5 h. Se separan las fases y se lava la fase orgánica sucesivamente con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (25 ml) y salmuera (25 ml), se seca ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtra y se concentra, formándose un aceite amarillo. Se purifica el residuo por cromatografía a través de  $\text{SiO}_2$  eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 8% de EtOAc), obteniéndose 1,65 g (99%) del compuesto 132a en forma de aceite transparente.

25 paso 3 - Se añade LiOH acuoso (1 N, 21 ml) a una solución del 132a (1,45 g, 7,03 mmoles) en MeOH (42 ml) y se mantiene la solución a t.amb. durante 4 h. Se ajusta el pH de la mezcla reaccionante a 2,0 por adición de HCl 2 N y se extrae esta suspensión con EtOAc (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (25 ml), se secan ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 1,34 g (99%) del compuesto 132b en forma de sólido blanco amorfo, que se emplea sin más purificación.

35 Se efectúa la obtención del II-71 de modo similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 25, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoílo por el 132b y se efectúa la condensación a 104 con HATU del modo descrito en el paso 1 del ejemplo 21. Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

#### 40 Ejemplo 30

4-(1-difluorometil-ciclopropil)-N-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-benzamida (II-72)



paso 1 - A una solución del 134a (0,8 g, 3,6 mmoles, 124276-67-1) en tolueno (8 ml) enfriada a  $-50^{\circ}\text{C}$  se le añade por goteo el DIBAH (4,4 ml, 4,4 mmoles, solución 1 M en tolueno) manteniendo la temperatura por debajo de  $-40^{\circ}\text{C}$ .  
 5 Después de agitar durante 1 h a  $-40^{\circ}\text{C}$  se interrumpe la reacción con HCl 6 M (3 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante 30 min. Se diluye la mezcla con EtOAc, se separa la fase orgánica y se lava sucesivamente con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se concentra, obteniéndose 0,67 g (83%) del compuesto 134b, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

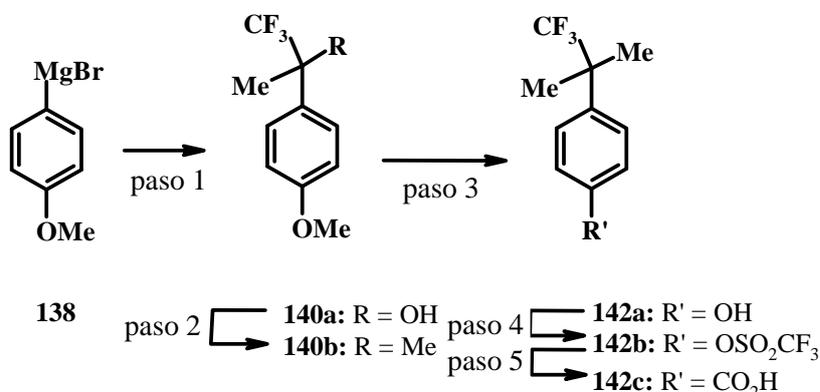
paso 2 - A una solución del 134b (0,56 g, 2,5 mmoles) en DCM (6 ml) se le añade por goteo en atmósfera de nitrógeno una solución de DAST (0,40 g, 2,5 mmoles) en DCM (1,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h, se enfría con un baño de hielo y se trata cuidadosamente con agua-hielo (4 ml). Se diluye la mezcla resultante con EtOAc, se lava sucesivamente la fase orgánica con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de  $\text{SiO}_2$  eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 10% de EtOAc), obteniéndose 0,208 g (rendimiento = 33%) del compuesto 134c.  
 10

paso 3 - A una solución de n-BuLi en pentano (0,5 ml, 1 mmol, solución 2M) se le añade el THF (8 ml) y se enfría la solución a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se le añade una solución del compuesto 134c (0,208 g, 0,84 mmol) en THF (1 ml). Se agita la mezcla a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 20 min y se hace burbujear  $\text{CO}_2$  gaseoso a través de la solución durante 0,5 h. Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb., se trata con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4 ml) y se extrae con éter. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se concentran con vacío. Se disuelve el residuo en una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) y se extrae con EtOAc al 10% en hexano. Se acidifica la fase acuosa a pH de aprox. 2 con HCl 3N y se extrae la solución acidificada con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 0,040 g (22%) del compuesto 136.  
 15

Después se efectúa la obtención del II-72 de modo similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 25, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p,N,N-dimetilamino-benzoilo por el 136 y se efectúa la condensación a 104 con HATU del modo descrito en el paso 1 del ejemplo 21. Este compuesto no está cubiertos por las reivindicaciones.  
 25

### Ejemplo 31

N-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-4-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-benzamida (II-73)



paso 1 - A una solución 1,0 M de bromuro de 4-metoxifenil-magnesio en THF (50 ml) se le añade a  $0^{\circ}\text{C}$  por goteo y con agitación una solución de 1,1,1-trifluoroacetona (6,11 ml, 1,3 eq.) en THF (50 ml). Una vez finalizada la adición se retira la mezcla reaccionante del baño de hielo y se agita a t.amb. durante una noche. La reacción ha finalizado según análisis por CCF, se reparte la solución entre EtOAc (300 ml) y HCl 1M (100 ml) y se agita la mezcla durante 10 min. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con salmuera (1 x 100 ml). Finalmente se seca la fase EtOAc  
 35

(MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc al 5% en hexano, obteniéndose 2,181 g del compuesto 140a en forma de aceite incoloro transparente.

5 paso 2 - A una solución del 140a (2,181 g, 9,90 mmoles) en DCM (33 ml) enfriada a -78°C se le añade con jeringuilla el TiCl<sub>4</sub> (2,17 ml, 2 eq.) y se agita la mezcla resultante a -78°C durante 1,5 h. Se añade lentamente con jeringuilla una solución de dimetil-cinc en heptano (39,6 ml, 4 eq., 1,0 M) manteniendo la temperatura en -78°C y se calienta la mezcla resultante a t.amb. durante unas 3,5 h. Finalmente se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo triturado (500 g) y se agita vigorosamente durante unos 20 min. Se añade DCM (300 ml), se reparte la mezcla y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con DCM (2 x 200 ml), se reúnen los extractos de DCM, se lavan con salmuera (2 x 200 ml), se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 1% al 5% de EtOAc), obteniéndose 1,002 g del compuesto 140b en forma de polvo blanco.

15 paso 3 - A una solución del 140b (735 mg, 3,37 mmoles) en DCM (50 ml) enfriada a -78°C se le añade a -78°C con agitación el BBr<sub>3</sub> (0,955 ml, 3 eq.) y se agita la mezcla resultante a -78°C durante 30 min, después se retira el baño de hielo seco y se agita la solución a t.amb. durante 3,5 h. El análisis por CCF indica que se ha consumido por completo el material de partida. Se añade cuidadosamente agua (15 ml) a la mezcla agitando vigorosamente, después se añade NaOH 2N (10 ml) con agitación y se acidifica la solución a pH de aprox. 2 con HCl 4N. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con DCM (2 x 50 ml), se reúnen los extractos de DCM, se lavan con salmuera (1 x 50 ml), se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran, obteniéndose 0,711 g del compuesto 142a en forma de polvo parduzco.

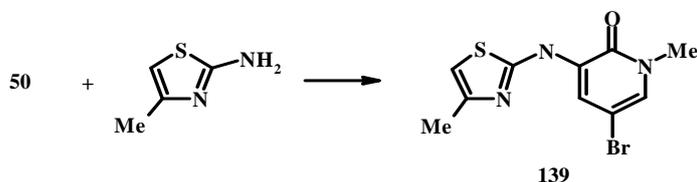
25 paso 4 - A una solución del 142a (702 mg, 3,44 mmoles) en piridina (3,5 ml) enfriada a 0°C se le añade por goteo con agitación el anhídrido tríflico (0,64 ml, 1,1 eq.) mediante una jeringuilla y se calienta la mezcla resultante a t.amb. durante una noche continuando la agitación. Se añade EtOAc (100 ml) y se lava la mezcla sucesivamente con Cu(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> 1M (4 x 20 ml), agua (2 x 20 ml) y salmuera (1 x 25 ml), se seca la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. Se purifica la mezcla reaccionante en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 1% al 3% de EtOAc), obteniéndose 0,927 g del compuesto 142b en forma de aceite incoloro.

30 paso 5 - En un matraz de microondas de 5 ml se introducen el 142b (410 mg, 1,22 mmoles), dppf (68 mg, 0,1 eq.), Pd(II)(OAc)<sub>2</sub> (28 mg, 0,1 eq.), piridina (0,45 ml), molibdeno-hexacarbonilo (161 mg, 0,5 eq.) y agua (3,9 ml). Se irradia la mezcla a 150°C durante 20 min, después se reparte la mezcla entre EtOAc (120 ml) y HCl 4 N. Se concentra la fase de EtOAc, se le añaden NaOH 2N (75 ml) y éter (75 ml), se separan las fases y se reparten. Finalmente se añade EtOAc (75 ml) y se acidifica la mezcla agitada a 0°C hasta pH de aprox. 2 con HCl concentrado. Se lava la fase de EtOAc con salmuera (2 x 50 ml), se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra, obteniéndose 0,169 g del compuesto 142c en forma de polvo ligeramente castaño.

40 Después se lleva a cabo la obtención del II-73 de modo similar a los procedimientos descritos en el ejemplo 25, excepto que en el paso 4 se reemplaza el cloruro de p-N,N-dimetilamino-benzoilo por el 142c y se efectúa la condensación a 104 con HATU del modo descrito en el paso 1 del ejemplo 21. Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

#### Ejemplo 32

45 4-ciclopropil-N-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(4-metil-tiazol-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida (II-92)

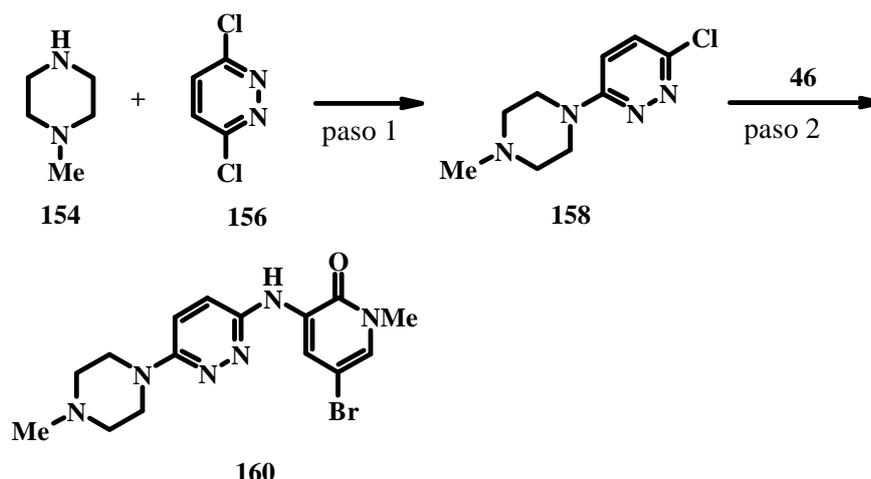


50 En un vial sellable se introduce el 50 (0,05 g, 0,19 mmoles), 4-metil-tiazol-2-ilamina (0,03 g, 1,2 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,004 g, 0,1 eq.), Xantphos (0,02 g, 0,2 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,05 g, 2 eq.) y 1,4-dioxano (0,5 ml). Se purga la mezcla con argón, se sella el vial y se calienta a 95°C durante 5 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se filtra a través de CELITE, se lava con DCM y se purifica en una placa de CCF preparativa de SiO<sub>2</sub> revelando con MeOH al 3% en DCM, obteniéndose 55 mg del compuesto 139 en forma de sólido verde oscuro.

55 Se efectúa la condensación del 139 y el 120 (Ar = 4-ciclopropil-fenilo) para obtener el II-92 del modo descrito en el paso 5 del ejemplo 25. Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

#### Ejemplo 33

4-ciclopropil-N-(2-hidroximetil-3-[1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-benzamida (II-104)



paso 1 - En un tubo sellado se calienta a 110°C durante 3 h una mezcla del 154 (1,5 g, 15 mmoles) y el 156 (2,23 g, 15 mmoles) en tolueno seco (10 ml). Se enfría la mezcla precipitada a t.amb., se disuelve en metanol y se carga en seco sobre SiO<sub>2</sub> granulado. Se purifica la mezcla reaccionante en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con MeOH al 7% en DCM, obteniéndose 1,3 g del compuesto 158 en forma de sólido blanco mate.

paso 2 - Se purga con argón una mezcla heterogénea del 46 (0,1 g, 0,49 mmoles), el 158 (0,16 g, 1,5 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (32 mg, 0,07 eq.), Xantphos (31 mg, 0,1 eq.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,32 g, 2 eq.) en dioxano (1,5 ml). Se sella el vial se calienta la mezcla sobre un baño de aire a 95°C durante 18 h. Se enfría la mezcla, se reparte entre EtOAc y H<sub>2</sub>O, se concentra y se purifica en una placa de CCF preparativa de SiO<sub>2</sub> con MeOH al 6% en DCM, obteniéndose 39 mg del compuesto 160 en forma de sólido verde oscuro.

Se efectúa la condensación del 160 con el D-2 (Ar = 4-ciclopropil-fenilo) por el procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 25. Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

#### Ejemplo 34

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

Este ensayo es una captura del producto fosforilado radiactivo P<sup>33</sup> por filtración. Las interacciones de la Btk, el sustrato peptídico SH<sub>2</sub> 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 μm de 96 hoyos (Millipore). Las concentraciones que aquí se indican son concentraciones finales del ensayo: compuestos 10-100 μM en DMSO (Burdick y Jackson), enzima Btk 5-10 nM (marcada con His, de longitud completa), sustrato peptídico 30 μM (biotina-Aca-AAAEIYGEI-NH<sub>2</sub>), ATP 100 μM (Sigma), imidazol 8 mM (Sigma, pH = 7,2), glicerina-2-fosfato 8 mM (Sigma), EGTA 200 μM (Roche Diagnostics), MnCl<sub>2</sub> 1 mM (Sigma), MgCl<sub>2</sub> 20 mM (Sigma), 0,1 mg/ml de BSA (Sigma), DTT 2 mM (Sigma), ATP P<sup>33</sup> 1 μCi (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 IC<sub>50</sub> 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 μM 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, MnCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub>, 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.

## ES 2 444 144 T3

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

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

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

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

7) se transfieren 40 µl de tampón de ensayo a 150 µl 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 µl de NaCl

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

c. 1 x 250 µl de H<sub>2</sub>O

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

10) se añaden 50 µl de Microscint-20 y se cuenta el P<sup>33</sup> 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 IC<sub>50</sub> a partir de la actividad porcentual, empleando un modelo sigmoidal de respuesta a dosis en un sitio:

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

x = concentración del compuesto, y = actividad en %, A = min, B = máx, C = IC<sub>50</sub>, D = 1 (pendiente de Hill)

Ejemplo 35

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.

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 10<sup>6</sup>/ml en frascos de cultivo de tejidos. El día del ensayo se cuentan las células y se ajustan a una concentración de 1 x 10<sup>6</sup>/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% CO<sub>2</sub>) 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 10<sup>6</sup> 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 10<sup>5</sup> 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 Ca<sup>2+</sup> 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:

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).

Tampón FLIPR: HBSS (Invitrogen, n° de cat. 141175-079), CaCl<sub>2</sub> 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:

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<sup>-4</sup> M, 1,00 x 10<sup>-5</sup>, 3,16 x 10<sup>-6</sup>, 1,00 x 10<sup>-6</sup>, 3,16 x 10<sup>-7</sup>, 1,00 x 10<sup>-7</sup>, 3,16 x 10<sup>-8</sup>.

Ensayo y análisis:

- 5 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 Molecular Devices y un programa informático de exportación estadística. Se determina la IC<sub>50</sub> empleando un ajuste de curva no lineal (programa GraphPad Prism). En la tabla III se recogen resultados representativos.

Compuesto	FLIPR de células B de Ramos [IC <sub>50</sub> (µM)]
I-2	0,0,0747
I-8	0,205
I-32	0,032
I-17	0,415
II-13	0,552
II-48	0,222
II-2	0,067
II-56	0,004
II-58	0,015

Ejemplo 36

Artritis en ratas inducida por colágeno (rCIA)

- 10 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 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, diariamente (QD) o dos veces al día (BID).

- 20 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:

Puntuación:

- 25 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.  
 30 4= artritis severa de toda la pata y los dedos.

- 35 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.

Ejemplo 37

Composiciones farmacéuticas

Composición para la administración oral (A)

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

- 40 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.

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%

- 5 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.

Composición la administración oral (C)

Ingrediente	cantidad
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.

10 Formulación parenteral (D)

Ingrediente	cantidad
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.

15 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.

20 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

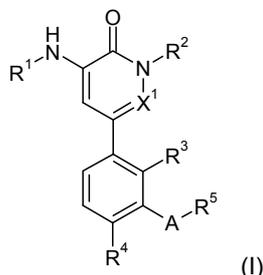
Las características descritas en la descripción anterior o en las reivindicaciones que siguen, expresada en formas específicas o en términos de un medio para llevar a la práctica la función descrita, o un método o proceso para conseguir el resultado descrito, si procede, pueden utilizarse por separado o en cualquier combinación de tales características para realizar la invención en las diversas formas de la misma.

5

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.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I, en la que:



5 en la que

$X^1$  es CH o N;

$R^1$  es  $C(=O)NHR^6$ , en donde

10  $R^6$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , heteroalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , piridinil-alquilo  $C_{1-3}$ , fenilo o fenil-alquilo  $C_{1-3}$ , dicho fenilo está opcionalmente sustituido por alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , heteroalcoxi  $C_{1-6}$ , halógeno,  $CONR^aR^b$  o  $CO_2R^g$ ;

15  $R^a$  y  $R^b$  (i) se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , heteroalquilo  $C_{1-6}$ , (alcoxi  $C_{1-3}$ )-alquilo  $C_{1-3}$ , carboxi-alquilo  $C_{1-3}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  o heterociclilo; (ii) juntos son  $(CH_2)_mX^2(CH_2)_2$ , en el que m es el número 2 ó 3 y  $X^2$  es O,  $S(O)_n$  o  $NR^8$  y n es un número de cero a dos y  $R^8$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$  o acilo  $C_{1-3}$ ; o (iii) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son piperidinilo o pirrolidinilo, dichos piperidinilo o pirrolidinilo están opcionalmente sustituidos por hidroxilo, alcoxi  $C_{1-3}$ , hidroxialquilo  $C_{1-3}$ ;

20  $R^g$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^2$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^3$  y  $R^4$  son con independencia hidrógeno, halógeno, amino, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  o ciclopropilo;

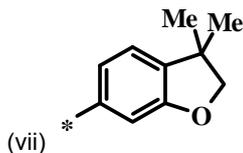
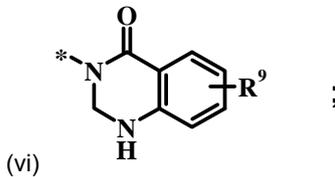
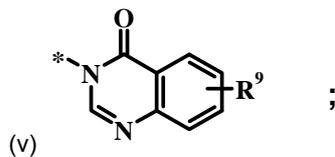
$R^5$  es

25 (i) fenilo,

(ii) heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilo, tiofenilo, 1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridin-5-ilo y (alquil  $C_{1-3}$ )-indolilo opcionalmente sustituido por uno o dos alquilo  $C_{1-6}$  o halógeno;

30 (iii) azetidín-1-ilo, pirrolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, azepán-1-ilo o 2,3-dihidro-1H-isoindolín-2-ilo, o 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina;

(iv)  $NR^cR^d$ , en el que  $R^c$  y  $R^d$  juntos son  $(CH_2)_oX^2(CH_2)_p$ , en el que o y p son con independencia el número 1 ó 2, y  $X^2$  tiene el significado definido anteriormente, o  $R^c$  y  $R^d$  con independencia son hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$  o hidroxialquilo  $C_{1-10}$ ;



35 en los que  $R^9$  es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;  
dichos anillos fenilo, heteroarilo, azetidín-1-ilo, pirrolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, azepán-1-ilo o 2,3-dihidro-1H-isoindolín-2-ilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre el grupo formado por (a) halógeno, (b) alquilo  $C_{1-6}$ , (b) alquenoilo  $C_{2-6}$ , (c) alquinoilo  $C_{2-6}$ , (d) haloalquilo  $C_{1-6}$ , (e) heteroalquilo  $C_{1-6}$ , (f) cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  y halógeno, (g) (alcoxi  $C_{1-6}$ )-alquilo, (h) hidroxilo, (i)  $NR^eR^f$ , en el que  $R^e$  y  $R^f$

40

son (i) con independencia hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o (ii) juntos son (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>X<sup>3</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, en el que m es el número 2 ó 3 y X<sup>3</sup> es CH<sub>2</sub>, O, S(O)<sub>n</sub> o NR<sup>8</sup> y n es un número de cero a dos y R<sup>8</sup> tiene el significado definido anteriormente; (j) alcoxi C<sub>1-6</sub>, (k) trialkilsililo, (l) ciano-alquilo C<sub>1-6</sub> y (m) SF<sub>5</sub>;

- 5 A es -NHC(=O)-, C(=O)NH-, NHC(=O)NH, CH<sub>2</sub>C(=O), CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> o si R<sup>5</sup> es (v) o (vi), A está ausente;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es C(=O)NHR<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>; y A es NHC(=O).
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>5</sup> es (v) o (vi).
- 15 4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A es CH<sub>2</sub>C(=O) y R<sup>5</sup> es (i), (ii), (iii) o (iv).
5. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un estado inflamatorio y/o autoinmune.
- 20 6. El uso según la reivindicación 5 en donde el estado el artritis reumatoide.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, en mezcla con por lo menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.