

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 642**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2008 E 08861971 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2229390**

54 Título: **Nuevos derivados de imidazo[1,2-a]piridina e imidazo[1,2-b]piridazina**

30 Prioridad:

14.12.2007 US 13762

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

26.05.2014

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

DEWDNEY, NOLAN JAMES;

LOU, YAN y

SOTH, MICHAEL

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 462 642 T3

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

DESCRIPCIÓN

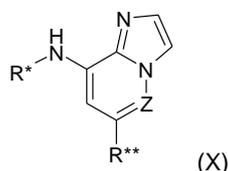
Nuevos derivados de imidazo[1,2-a]piridina e imidazo[1,2-b]piridazina

- 5 La presente invención se refiere al uso de nuevos derivados de imidazo[1,2-a]piridina e imidazo[1,2-b]piridazina, 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 imidazo[1,2-a]piridina e imidazo[1,2-b]piridazina aquí descritos son útiles para el tratamiento de la artritis.
- 10 Las proteína-quinatas 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-quinatas fosforilan proteínas del resto fenólico de los restos tirosina de las proteínas. El grupo de las tirosina-quinatas incluye miembros que controlan el crecimiento, la migración y diferenciación de las células. Una actividad anormal de las quinatas puede intervenir en un gran número de enfermedades humanas,
- 15 incluidos los cánceres y las enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Debido a que las proteína-quinatas se hallan entre los reguladores clave de la señalización celular, constituyen una diana cuando se pretende modular la función celular con inhibidores de quinatas 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 quinatas, los inhibidores selectivos y eficaces de la actividad de las quinatas son también útiles para la investigación de procesos
- 20 de señalización celular y para la identificación de otras dianas de interés terapéutico.
- Existen indicios suficientes de que las células B desempeñan un papel clave en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Las terapias basadas en proteínas que reducen los niveles de células B, por ejemplo el Rituxan, son eficaces contra las enfermedades autoinflamatorias originadas por autoanticuerpos, por ejemplo la
- 25 artritis reumatoide [Rastetter y col., Annu. Rev. Med. 55, 477, 2004]. Por consiguiente, los inhibidores de las proteína-quinatas que tienen un papel en la activación de las células B podrían ser una terapia útil para las patologías mediadas por las células B, por ejemplo la producción de autoanticuerpos.
- La señalización con el receptor de células B (BCR) controla un abanico de respuestas de las células B, incluidas la proliferación y diferenciación de las células maduras que producen anticuerpos. 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
- 30 membranas y situada inmediatamente después del BCR. Se ha constatado que la falta de Btk bloquea la señalización del BCR y, por ello, la inhibición de la Btk podría ser una estrategia terapéutica útil para bloquear los procesos patológicos mediados por las células B.
- La Btk forma parte del grupo Tec de las tirosina-quinatas 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
- 35 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.
- 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
- 40 artritis en ratones (Pan y col., Chem. Med. Chem. 2, 58-61, 2007).
- 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
- 45 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).
- 50 La US 2007/083044 A1 proporciona una nueva clase de compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina amino-sustituidos como inhibidores de proteína-quinatas y/o punto de control, métodos para la preparación de estos compuestos,
- 55
- 60
- 65

composiciones farmacéuticas que incluyen uno o mas de estos compuestos, métodos de preparación de formulaciones farmacéuticas que incluyen uno o mas de estos compuestos, y métodos de tratamiento, prevención, inhibición o mejora de una o mas enfermedades asociadas con las proteina-quinasas o punto de control utilizando estos compuestos o composiciones farmacéuticas.

5

En un primer aspecto la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula X



en la que:

Z es carbono o nitrógeno,

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

en los que:

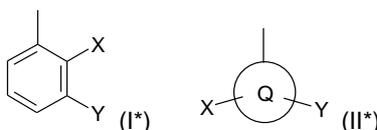
R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano o halo-alquilo C₁₋₆;

15 R² es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NH, -S(=O)₂; O, NR³ o alquilo C₁₋₆;

R³ es H o R⁴;

R⁴ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril- alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano, alquilo C₁₋₆-sulfonilo, heterocicloalquilo o halo-alquilo C₁₋₆;

20 R** es un grupo de la fórmula I* o II*



Q es pirrolilo, cicloalquilo o cicloalquenilo;

X es O-hidroximetilo;

Y es H, -R⁵-R⁶, -R⁶ o -R⁵-R⁶-R⁷;

25 R⁵ es -NHC(=O), -NHC(=O)NR⁵, -(CH₂)_nC(=O)NR⁵, -NH o -(CH₂)_nC(=O); en el que n es el número 0, 1 ó 2; y R⁵ es H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o hidroxilo-alquilo C₁₋₆;

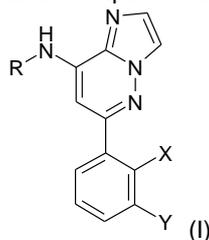
R⁶ es alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, amido, amido-alquilo C₁₋₆, ciano y trialquilsilanilo; y

30 R⁷ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo, o está opcionalmente conectado a un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, de modo que los dos anillos formen un sistema de anillos fusionados bicíclico espirocíclico, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, inhibidor de la Btk:



en la que:

R es H, -R¹, -R¹-R²-R³ o -R²-R³;

45 R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano o halo-alquilo C₁₋₆;

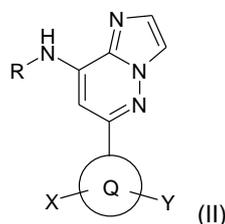
R² es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NH, o -S(=O)₂;

- R^3 es H o R^4 ;
 R^4 es alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano o halo-alquilo C_{1-6} ;
 5 X es o-hidroximetilo;
 Y es H, $-R^5-R^6$, $-R^6$ o $-R^5-R^6-R^7$;
 R^5 es $-NHC(=O)$ o $-(CH_2)_nC(=O)$;
 n es el número 0, 1 ó 2;
 R^6 es alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo y está
 10 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano o trialquilsilanilo; y
 R^7 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} ,
 15 halógeno, nitro, amino, oxo, ciano o trialquilsilanilo, o está opcionalmente conectado a un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, de modo que los dos anillos forman un sistema bicíclico fusionado o espirocíclico, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo;
 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, inhibidor de la Btk, en la que:

- R es H, $-R^1$, $-R^1-R^2-R^3$ o $-R^2-R^3$;
 R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , hidroxilo,
 25 alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano o halo-alquilo C_{1-6} ;
 R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NH$ o $-S(=O)_2$;
 R^3 es H o R^4 ;
 R^4 es alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está
 30 opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano o halo-alquilo C_{1-6} ;
 Y es H, $-R^5-R^6$, $-R^6$ o $-R^5-R^6-R^7$;
 R^5 es $-NHC(=O)$ o $-(CH_2)_nC(=O)$;
 n es el número 0, 1 ó 2;
 R^6 es alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo,
 35 cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano o trialquilsilanilo;
 R^7 es un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo fusionado con un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, de tal manera que los dos anillos forman un sistema bicíclico y está opcional-
 40 mente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano o trialquilsilanilo; y
 Q es cicloalquilo o cicloalquenoilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 La presente invención proporciona también un compuesto de la fórmula II, inhibidor de la Btk:



en la que:

- R es H, $-R^1$, $-R^1-R^2-R^3$ o $-R^2-R^3$;
 R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , hidroxilo,
 50 alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano o halo-alquilo C_{1-6} ;
 R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NH$ o $-S(=O)_2$;
 R^3 es H o R^4 ;
 R^4 es alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está
 55 opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano o halo-alquilo C_{1-6} ;
 X es o-hidroximetilo;
 Y es H, $-R^5-R^6$, $-R^6$ o $-R^5-R^6-R^7$;
 R^5 es $-NHC(=O)$ o $-(CH_2)_nC(=O)$;

n es el número 0, 1 ó 2;

R⁶ es alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano y trialquilsilanilo;

R⁷ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo, o está opcionalmente conectado a un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, de modo que los dos anillos forman un sistema bicíclico fusionado o espirocíclico, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo; y

Q es pirrolilo, cicloalquilo o cicloalquenilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula II, inhibidor de la Btk, en la que:

R es H, -R¹, -R¹-R²-R³ o -R²-R³;

R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano o halo-alquilo C₁₋₆;

R² es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NH o -S(=O)₂;

R³ es H o R⁴;

R⁴ es alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano o halo-alquilo C₁₋₆;

Y es H, -R⁵-R⁶, -R⁶ o -R⁵-R⁶-R⁷; X es o-hidroximetilo;

R⁵ es -NHC(=O) o -(CH₂)_nC(=O);

n es el número 0, 1 ó 2;

R⁶ es alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo, o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano y trialquilsilanilo;

R⁷ es un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo fusionado con un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, de tal manera que los dos anillos forman un sistema bicíclico y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano y trialquilsilanilo; y

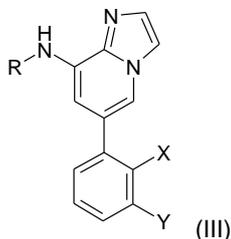
Q es cicloalquilo o cicloalquenilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Q es pirrolilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Q es ciclohexilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Q es ciclohexenilo.

La presente invención proporciona también un compuesto de la fórmula III, inhibidor de la Btk:



en la que:

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

R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano o halo-alquilo C₁₋₆;

R² es -C(=O) o -C(=O)NH;

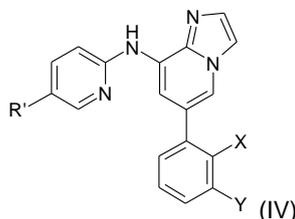
R³ es H o R⁴;

R⁴ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano, alquilo C₁₋₆-sulfonilo, heterocicloalquilo o halo-alquilo C₁₋₆;

X o-hidroximetilo;

- Y es H, $-R^5-R^6$, $-R^6$ o $-R^5-R^6-R^7$;
 R^5 es $-NHC(=O)$, $-NHC(=O)NR^5$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^5$, $-NH$ o $-(CH_2)_nC(=O)$;
n es el número 0, 1 ó 2; y
 R^5 es H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} ;
5 R^6 es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , alquino C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo, o heterocicloalquilalquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano o trialquilsilanilo; y
10 R^7 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo, o está opcionalmente conectado a un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, de modo que los dos anillos forman un sistema bicíclico fusionado o espirocíclico, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo
15 formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona además un compuesto de la fórmula IV, inhibidor de la Btk:



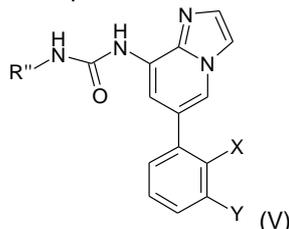
- 20 en la que:
 R' es $-R^2-R^3$ o $-R^3$;
 R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NH$, $-S(=O)_2$, O, NR^3 o alquilo C_{1-6} ;
 R^3 es H o R^4 ;
25 R^4 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano, alquilo C_{1-6} -sulfonilo, heterocicloalquilo o haloalquilo C_{1-6} ;
X es o-hidroximetilo;
30 Y es H, $-R^5-R^6$, $-R^6$ o $-R^5-R^6-R^7$;
 R^5 es $-NHC(=O)$, $-NHC(=O)NR^5$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^5$, $-NH$ o $-(CH_2)_nC(=O)$;
n es el número 0, 1 ó 2;
 R^5 es H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} ;
 R^6 es alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo y está
35 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, amido, amido alquilo C_{1-6} , ciano, alquilo C_{1-6} -sulfonilo y trialquilsilanilo; y
 R^7 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes
40 elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo, o está opcionalmente conectado a un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, de modo que los dos anillos forman un sistema bicíclico fusionado o espirocíclico, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo
45 formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula IV, inhibidor de la Btk, en la que:

- 50 R' es $-R^2-R^3$ o $-R^3$;
 R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NH$, $-S(=O)_2$, O, NR^3 o alquilo C_{1-6} ;
 R^3 es H o R^4 ;
 R^4 es alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, y está
55 opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano, heterocicloalquilo o haloalquilo C_{1-6} ;
Y es H, $-R^5-R^6$, $-R^6$ o $-R^5-R^6-R^7$; X es o-hidroximetilo;
 R^5 es $-NHC(=O)$ o $-(CH_2)_nC(=O)$;

- n es el número 0, 1 ó 2; y
 R⁶ es alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo, o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano y trialquilsilanilo; y
 R⁷ es un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo fusionado con un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, de tal manera que los dos anillos forman un sistema bicíclico y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano y trialquilsilanilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona además un compuesto de la fórmula V, inhibidor de la Btk:



- en la que:
 R'' es H o R⁴;
 R⁴ es alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, alquilo C₁₋₆-sulfonilo, ciano, heterocicloalquilo o halo-alquilo C₁₋₆;
 X es o-hidroximetilo;
 Y es H, -R⁵-R⁶, -R⁶ o -R⁵-R⁶-R⁷;
 R⁵ es -NHC(=O), -NHC(=O)NH, -(CH₂)_nC(=O)NH o -(CH₂)_nC(=O);
 n es el número 0, 1 ó 2; y
 R⁶ es alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo, o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano y trialquilsilanilo; y
 R⁷ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo, o está opcionalmente conectado a un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, de modo que los dos anillos forman un sistema bicíclico fusionado o espirocíclico, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula V, inhibidor de la Btk, en la que:

- R'' es R³;
 R³ es H o R⁴;
 R⁴ es alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano, heterocicloalquilo o halo-alquilo C₁₋₆;
 Y es H, -R⁵-R⁶, -R⁶ o -R⁵-R⁶-R⁷; X es hidroximetilo;
 R⁵ es -NHC(=O) o -(CH₂)_nC(=O);
 n es el número 0, 1 ó 2; y
 R⁶ es alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo, o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano y trialquilsilanilo;
 R⁷ es un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo fusionado con un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, de tal manera que los dos anillos forman un sistema bicíclico y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano y trialquilsilanilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula III, inhibidor de la Btk, R es -R¹-R²-R³ y R¹ es heteroarilo.

En una variación de la anterior forma de ejecución, el heteroarilo es piridina.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula III, inhibidor de la Btk, R^2 es $-C(=O)$.

5 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula III, inhibidor de la Btk, R^3 es R^4 y R^4 es heterocicloalquilo.

En una variación de la anterior forma de ejecución, el heterocicloalquilo es morfolina.

10 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula IV, inhibidor de la Btk, R' es $-R^2-R^3$ y R^2 es $-C(=O)$.

En una variación de la anterior forma de ejecución, R^3 es R^4 y R^4 es heterocicloalquilo.

15 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, inhibidor de la Btk, R' es N, Y es $-R^5-R^6$ y R^5 es $-C(=O)NH$.

En una variación de la anterior forma de ejecución, R^6 es fenilo.

20 En una variación de la anterior forma de ejecución, el fenilo está sustituido por p-t-Bu.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula III, inhibidor de la Btk, Y es $-R^5-R^6$ y R^5 es $-C(=O)NH$.

En una variación de la anterior forma de ejecución, R^6 es fenilo.

25 En una variación de la anterior forma de ejecución, el fenilo está sustituido por p-t-Bu.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula IV, inhibidor de la Btk, dicho Y es $-R^5-R^6$ y R^5 es $-C(=O)NH$.

30 En una variación de la anterior forma de ejecución, R^6 es fenilo.

En una variación de la anterior forma de ejecución, el fenilo está sustituido por p-t-Bu.

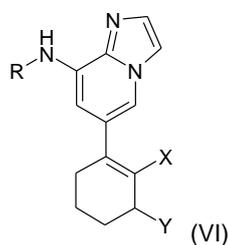
35 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula IV, inhibidor de la Btk, Y es $-R^5-R^6$ y R^5 es $-C(=O)NH$.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula V, inhibidor de la Btk, Y es $-R^5-R^6$ y R^5 es $-C(=O)NH$.

En una variación de la anterior forma de ejecución, R^6 es fenilo.

40 En una variación de la anterior forma de ejecución, el fenilo está sustituido por p-t-Bu.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula VI, inhibidor de la Btk:



45 en la que:

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

R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano o halo-alquilo C_{1-6} ;

R^2 es $-C(=O)$ o $-C(=O)NH$;

50 R^3 es H o R^4 ;

R^4 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano, alquilo C_{1-6} -sulfonilo, heterocicloalquilo o halo-alquilo C_{1-6} ;

55 X es o-hidroximetilo;

Y es H, $-R^5-R^6$, $-R^6$ o $-R^5-R^6-R^7$;

R^5 es $-NHC(=O)$, $-NHC(=O)NR^5$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^5$, $-NH$ o $-(CH_2)_nC(=O)$;

n es el número 0, 1 ó 2; y

R⁵ es H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;

R⁶ es alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo, o heterocicloalquilalquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano y trialquilsilanilo; y

R⁷ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo, o está opcionalmente conectado a un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, de modo que los dos anillos forman un sistema bicíclico fusionado o espirocíclico, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención proporciona además el compuesto de la fórmula I que se elige entre el grupo formado por:

4-ciclopropil-N-{2-hidroximetil-3-[8-(3-metil-ureido)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-benzamida;

4-ciclopropil-N-{3-[8-(3-etil-ureido)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-hidroximetil-fenil}-benzamida;

4-ciclopropil-N-{2-hidroximetil-3-[8-(3-propil-ureido)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-benzamida

4-ciclopropil-N-{2-hidroximetil-3-[8-(3-isobutil-ureido)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-benzamida;

4-ciclopropil-N-{2-hidroximetil-3-[8-(3-isopropil-ureido)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-benzamida;

4-ciclopropil-N-(2-hidroximetil-3-[8-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil)-benzamida;

4-ciclopropil-N-{2-hidroximetil-3-[8-(isoxazol-3-ilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-benzamida;

4-ciclopropil-N-{2-hidroximetil-3-[8-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-benzamida; y

4-ciclopropil-N-{3-[8-(4,6-dimetil-piridin-2-ilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-hidroximetil-fenil}-benzamida.

El invento proporciona también el compuesto de la fórmula IV

{6-[6-(2-hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona;

La invención proporciona además el compuesto de la fórmula V que se elige entre el grupo formado por:

4-ciclopropil-N-{3-[8-(3-etil-ureido)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-hidroximetil-fenil}-benzamida;

4-ciclopropil-N-{3-[8-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-hidroximetil-fenil}-benzamida; y

4-ciclopropil-N-{2-hidroximetil-3-[8-(3-metil-ureido)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-fenil}-benzamida.

En un aspecto el presente invento proporciona el uso de compuestos de las fórmulas X y I-VI inhibidores de la Btk para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un estado inflamatorio y/o autoinmune.

En un aspecto el presente invento proporciona el uso de compuestos de las fórmulas X y I-VI inhibidores de la Btk para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una artritis.

En un aspecto el presente invento proporciona el uso de compuestos de las fórmulas X y I-VI inhibidores de la Btk para la preparación de un medicamento para inhibir la proliferación de células B.

En un aspecto el presente invento proporciona el uso de compuestos de las fórmulas X y I-VI inhibidores de la Btk para la preparación de un medicamento para inhibir la actividad de la Btk, en donde el compuesto inhibidor de la Btk exhibe una IC₅₀ de 50 micromolar o menos en un ensayo bioquímico in vitro de actividad de la Btk.

En un aspecto, el presente invento proporciona el uso anterior, en donde el compuesto inhibidor de la Btk exhibe una IC₅₀ de 100 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico de actividad de la Btk.

En un aspecto, el presente invento proporciona el uso anterior, en donde el compuesto exhibe una IC₅₀ de 10 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico de actividad de la Btk.

En un aspecto, el presente invento proporciona el uso de un compuesto anti-inflamatorio en combinación con cualquiera de los compuestos inhibidores de la Btk anteriores de fórmulas X y I-VI para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria.

En un aspecto, el presente invento proporciona el uso de un compuesto anti-inflamatorio en combinación con cualquiera de los compuestos inhibidores de la Btk anteriores de fórmulas X y I-VI para la preparación de un medicamento para el tratamiento de artritis.

En un aspecto el presente invento proporciona el uso de compuestos de las fórmulas X y I-VI inhibidores de la Btk para la preparación de un medicamento para tratar un linfoma o una leucemia de células BCR-ABL⁺.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene uno cualquiera de los compuestos de las fórmulas X y I-VI, inhibidores de la Btk, mezclado por lo menos con un vehículo excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 Los compuestos de las fórmulas X y I-VI inhiben la tirosina-quinasa de Bruton (Btk). La activación de la Btk por quinazas anteriores (upstream) se traduce en la activación de la fosfolipasa-C γ , que, a su vez, estimula la liberación de los mediadores proinflamatorios. Los compuestos de las fórmulas X y I-VI son útiles para el tratamiento de la artritis y otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Los compuestos de las fórmulas X y I-VI son útiles, por tanto, para el tratamiento de la artritis. Los compuestos de las fórmulas X y I-VI son útiles para inhibir la Btk en las
10 células y para modular el desarrollo de las células B. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de las fórmulas X y I-VI mezclados con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

15 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.

20 Los compuestos de las fórmulas X y I-VI inhiben la tirosina-quinasa de Bruton (Btk). La activación de la Btk por quinazas anteriores (upstream) se traduce en la activación de la fosfolipasa-C γ , que, a su vez, estimula la liberación de los mediadores proinflamatorios. Los compuestos de las fórmulas X y I-VI, que en particular incorporan cadenas laterales de 2-amino-piridina o de urea en la posición 8 de los sistemas de anillo imidazopiridina e imidazopiridazina, presentan una actividad inhibidora inesperadamente grande, si se compara con los análogos que tienen otras cadenas laterales. Los compuestos de las fórmulas X y I-VI, en las que en especial X es o-hidroximetilo, presentan
25 una actividad inhibidora inesperadamente mayor. Los compuestos de las fórmulas X y I-VI son útiles para el tratamiento de la artritis y otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Los compuestos de las fórmulas X y I-VI son útiles, por tanto, para el tratamiento de la artritis. Los compuestos de las fórmulas X y I-VI son útiles para inhibir la Btk en las células y para modular el desarrollo de las células B. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de las fórmulas X y I-VI mezclados con vehículos, excipientes o
30 diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Tal como se emplea aquí, el término “un” o “una” entidad indica una entidad 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.
35

La expresión “tiene el significado definido antes” indica la definición más amplia de cada grupo que se indica aquí. 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.
40

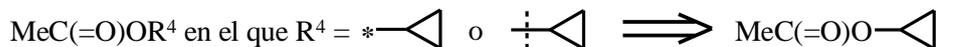
Tal como se emplean en esta descripción, ya sea en una frase transitiva, ya sea en el cuerpo de la reivindicación, los términos “comprende(n)” y “comprender” deberán interpretarse como provistos de un significado abierto. Es decir, los términos deberán interpretarse como sinónimos de las frases “tienen 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.
45

50 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.
55

Si cualquier variable (p.ej., R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Q, X, Y o A) aparece más de una vez en cualquier resto o fórmula que represente y describa a los compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en las demás apariciones. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente son permisibles si tales compuestos dan lugar a compuestos estables.
60

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:



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

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

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

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

25 Los compuestos de la fórmula I-VI 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 alifáticas, como pueden ser el acetaldehído, predomina la forma ceto, mientras que en los fenoles predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos habituales incluyen a los tautómeros ceto/enol ($-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}- \leftrightarrow -\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-$), amida/ácido imídico ($-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}- \leftrightarrow -\text{C}(\text{OH})=\text{N}-$) y amidina ($-\text{C}(=\text{NR})-\text{NH}- \leftrightarrow -\text{C}(\text{NHR})=\text{N}-$). Los dos últimos son especialmente frecuentes en los anillos heteroarilo y heterocíclico y la presente invención abarca todas las formas tautómeras de estos compuestos.

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

45 Las definiciones aquí descritas pueden completarse para formar combinaciones químicamente relevantes, por ejemplo “heteroalquilarilo”, “haloalquilheteroarilo”, “arilalquilheterocíclico”, “alquilcarbonilo”, “alcoxialquilo” y similares. Cuando el término “alquilo” se emplea como sufijo después de otro término, por ejemplo en “fenilalquilo” o “hidroxialquilo”, esto se efectúa para indicar un resto alquilo, ya definido antes, que está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el otro grupo que se nombra específicamente. Así p.ej. “fenilalquilo” indica un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes fenilo e incluye, por tanto, al bencilo, feniletilo y bifenilo. Un “alquilaminoalquilo” es un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilamino. “Hidroxialquilo” incluye al 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetil), 3-hidroxipropilo, etcétera. Por consiguiente, tal como se emplea aquí, el término “hidroxialquilo” define un subgrupo de restos heteroalquilo que se definen a continuación. El término -(ar)alquilo indica un alquilo sin sustituir o un resto aralquilo. El término (hetero)arilo o (het)arilo indica un resto arilo o un resto heteroarilo.

60 Tal como se emplea aquí, el término “acilo” indica un grupo de la fórmula $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, en la que R es hidrógeno o alquilo C1-6, aquí definido. Tal como se emplea aquí, el término “alquilcarbonilo” indica un grupo de la fórmula $\text{C}(=\text{O})\text{R}$, en la que R es alquilo aquí definido. Tal como se emplea aquí, el término acilo C₁₋₆ indica un resto $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, en que tiene 6 átomos de carbono. Tal como se emplea aquí, el término “arilcarbonilo” indica un grupo de la fórmula

C(=O)R, en la que R es un resto arilo; tal como se emplea aquí, el término “benzofilo” indica un resto “arilcarbonilo”, en el que R es fenilo.

5 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 C1-6” indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Tal como se emplea aquí, “alquilo C₁₋₁₀” 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.

10 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 alquileno, que se define en esta descripción, dando por supuesto que el punto de unión del resto fenilalquilo se halla en el resto alquileno. Los ejemplos de restos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a: bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo. Los términos “arilalquilo” o “aralquilo” se interpretan de modo similar, excepto que R' es un resto arilo. Los términos “(het)arilalquilo” o “(het)aralquilo” se interpretan de modo similar, excepto que R' es opcionalmente un resto arilo o a heteroarilo.

20 Tal como se emplea aquí, el término “alquileno” indica un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de 1 a 10 átomos de carbono (p.ej., (CH₂)_n) o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado, de 2 a 10 átomos de carbono (p.ej., -CHMe- o -CH₂CH(i-Pr)CH₂-), a menos que se indique otra cosa. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas de un resto alquileno no estarán unidas al mismo átomo. Los ejemplos de restos alquileno incluyen, pero no se limitan a: metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.

25 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 C1-6” indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo es “alquilo C1-6” ya definido anteriormente. Tal como se emplea aquí, “alcoxi C₁₋₁₀” indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo es alquilo C₁₋₁₀.

35 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 alquileno ya definido antes, dando por supuesto que el punto de unión del resto alcoxialquilo estará en el resto alquileno. Alcoxi-alquilo C₁₋₆ 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 C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆ 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.

40 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.

45 Tal como se emplean aquí, los términos “alquilsulfonilo”, “(alquilo C1-6)-sulfonilo” y “arilsulfonilo” indican un grupo de la fórmula -S(=O)₂R, en la que R es alquilo y arilo, respectivamente y alquilo y arilo tienen los significados definidos antes. Tal como se emplea aquí, el término “heteroalquilsulfonilo” indica un resto grupo de la fórmula -S(=O)₂R, en la que R es “heteroalquilo”, aquí definido.

50 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 C₃₋₇” indica un cicloalquilo formado por 3 - 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

55 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, triazolínilo, tiadiazolilo y oxadiazolínilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más, con preferencia uno o dos sustituyentes, elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi C1-6, alquilio, haloalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, nitro, alcocarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquil-carbonilamino y arilcarbonilamino. Los ejemplos de restos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a: quinolinilo, iso-

quinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo y bencisotiazolilo. Los restos 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.

5 Tal como se emplea aquí, el término "heterocicloalquilo" o "heterociclo" indica un resto cíclico saturado monovalente, que consta de uno o más anillo, con preferencia uno o dos anillos, de tres a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o más heteroátomos al anillo (elegidos entre N, O y S(O)₀₋₂), y que puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más, con preferencia uno o dos sustituyentes elegidos entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo C1-6, alcoxi C1-6, haloalcoxi C1-6, 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, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidino, tiazolidino, isoxazolidino, morfolinilo, piperazino, piperidino, tetrahidropirano, tiomorfolino, quinuclidino e imidazolino.

15 Las abreviaturas más empleadas incluyen: acetilo (Ac), azo-bisisobutirilonitrilo (AIBN), atmósferas (atm), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), tert-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), 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-butilo-aluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-iso-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil-acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), dimetiléter del etilenglicol (DME), 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 (Et₂O), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC), iso-propanol (IPA), hexametil-disilazano de litio (LiHMDS), metanol (MeOH), punto de fusión (p.f.), MeSO₂- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (EM), éter de metilo y t-butilo (MTBE), N-bromosuccinimida (NBS), N-carboxianhídrido (NCA), N-clorosuccinimida (NCS), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), iso-propilo (i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pir), temperatura ambiente (RT o t.amb.), tert-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et₃N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO), triflato o CF₃SO₂- (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), 1,1'-bis-2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa fina (CCF), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional, que incluye los prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-), terciario (tert-) y neo tiene sus significados habituales cuando se aplica a un resto alquilo (Rigaudy y Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC, 1979, Pergamon Press, Oxford).

45 En las tablas siguientes 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.

50 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

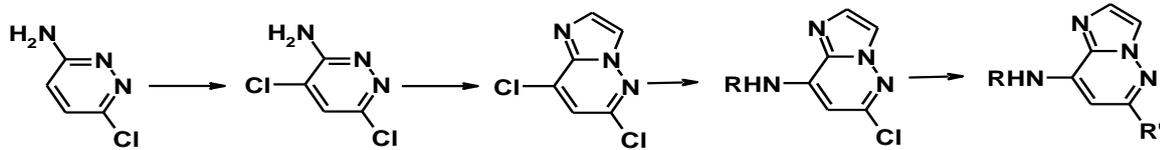
Tabla X

nº	estructura		EM	p.f.
I-38		4-ciclopropil-N-(2-hidroximetil-3-[8-(3-metil-ureido)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil)-benzamida		
I-39		4-ciclopropil-N-(3-[8-(3-etil-ureido)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-hidroximetil-fenil)-benzamida		
I-40		4-ciclopropil-N-(2-hidroximetil-3-[8-(3-propil-ureido)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil)-benzamida		
I-41		4-ciclopropil-N-(2-hidroximetil-3-[8-(3-isobutil-ureido)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil)-benzamida		
I-42		4-ciclopropil-N-(2-hidroximetil-3-[8-(3-isopropil-ureido)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil)-benzamida		
I-43		4-ciclopropil-N-(2-hidroximetil-3-[8-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil)-benzamida		
I-44		4-ciclopropil-N-(2-hidroximetil-3-[8-(isoxazol-3-ilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil)-benzamida		
I-45		4-ciclopropil-N-(2-hidroximetil-3-[8-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil)-benzamida		
I-46		4-ciclopropil-N-(3-[8-(4,6-dimetil-piridin-2-ilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-hidroximetil-fenil)-benzamida		

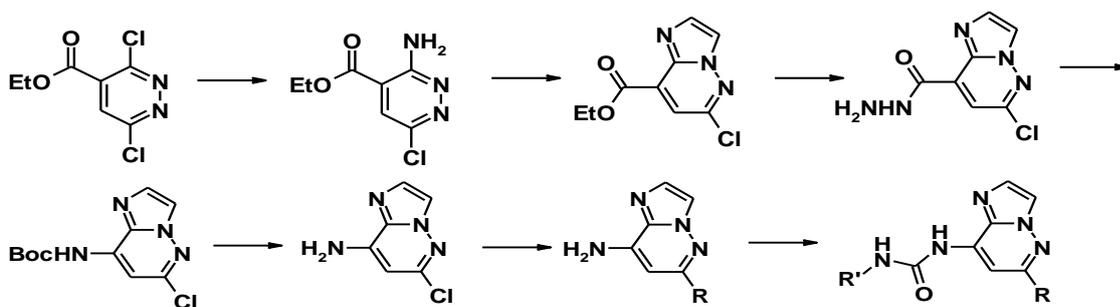
Tabla Y

nº	estructura	nombre	EM	p.f.
I-206		{6-[6-(2-hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona		
I-215		4-ciclopropil-N-(3-[8-(3-etil-ureido)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-hidroximetil-fenil)-benzamida		
I-216		4-ciclopropil-N-(3-{8-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-hidroximetil-fenil)-benzamida		
I-217		4-ciclopropil-N-(2-hidroximetil-3-[8-(3-metil-ureido)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-fenil)-benzamida		

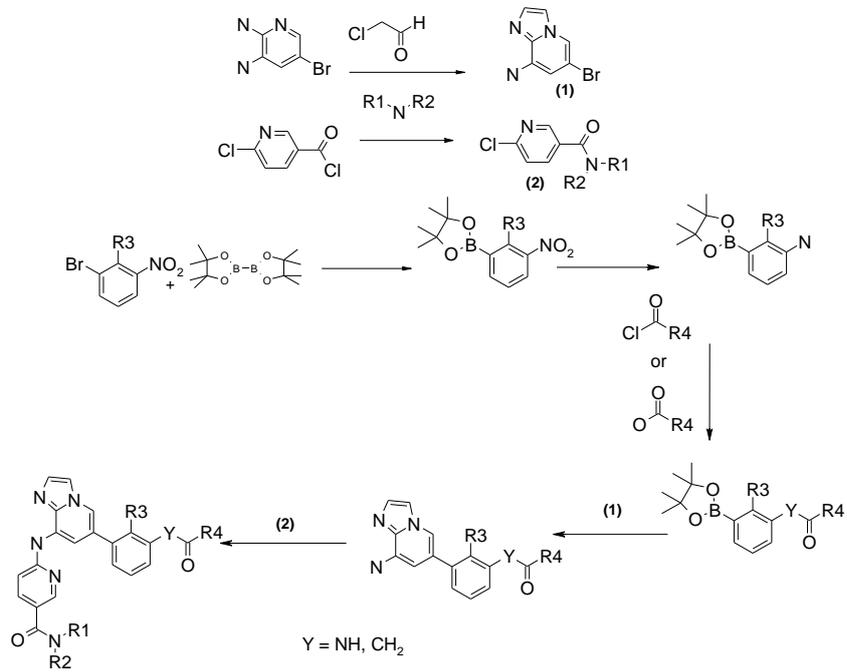
Esquema representativo 1



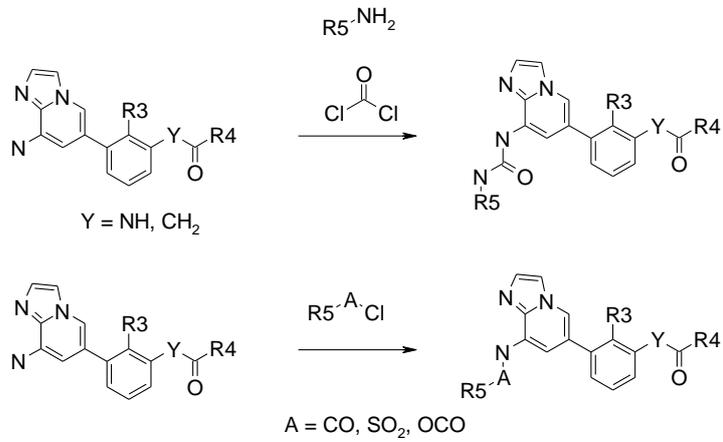
Esquema representativo 2



Esquema representativo 3

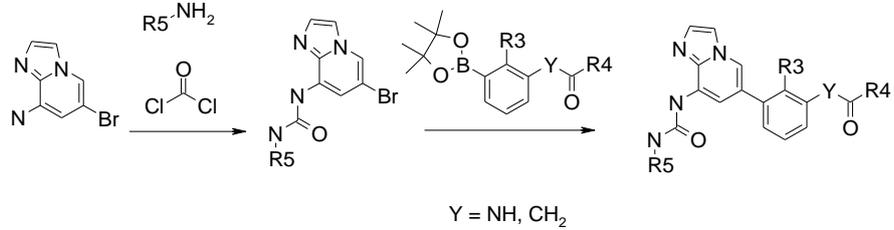


Esquema representativo 4

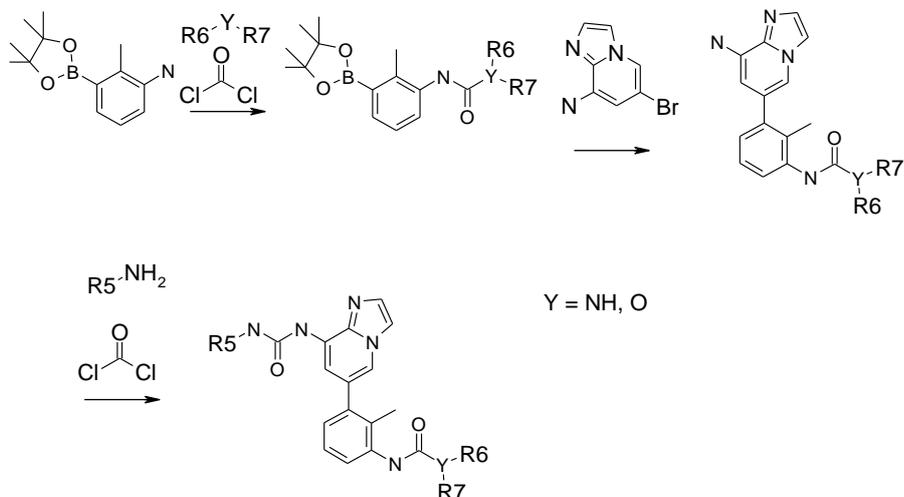


5 o

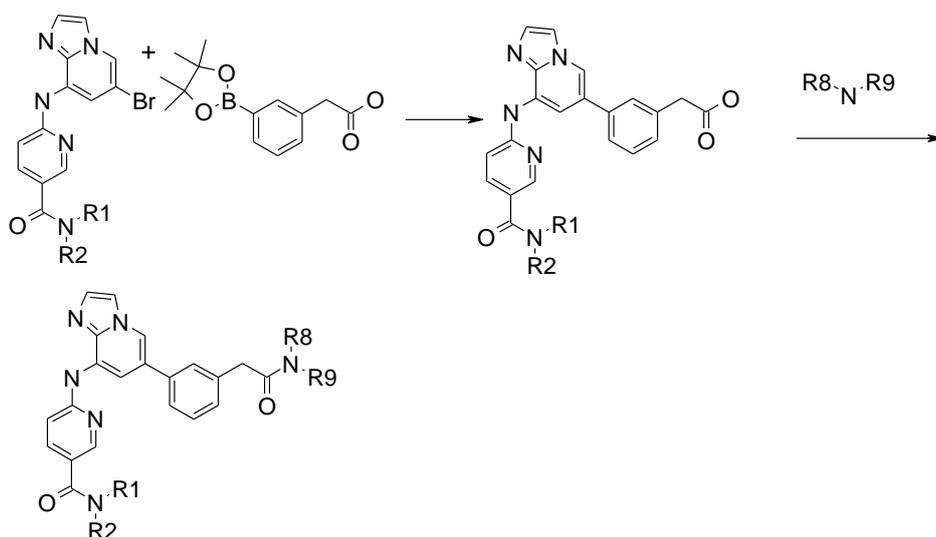
Esquema representativo 5



Esquema representativo 6

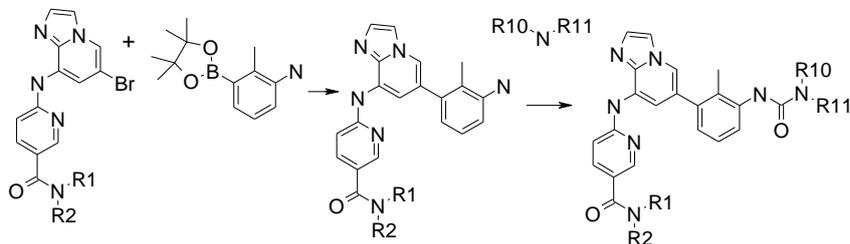


Esquema representativo 7



5

Esquema representativo 8



10

15

Los derivados de pirimidina y 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.

Las quinasas desempeñan papeles importantes en los mecanismos de señalización que controlan los procesos celulares fundamentales, como son la proliferación, diferenciación y muerte (apóptosis). Una actividad anormal de quinasas 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 el uso para la preparación de un medicamento 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 incluye aquí el uso de por lo menos un compuesto químico, que se administra en combinación con un agente antiinflamatorio para la preparación de un medicamento. 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, fenoprofeno calcio, ketoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica y hidroxycloquinina. Los ejemplos de NSAID incluyen además a los inhibidores específicos de COX-2 como son el celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y/o etoricoxib.

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

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

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

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

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

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

- Se ha descubierto además que los inhibidores de la BTK son útiles como agentes quimiosensibilizadores y, de este modo, son útiles en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen la apoptosis. Los ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos, que pueden utilizarse en combinación con inhibidores de BTK quimiosensibilizadores incluyen a los inhibidores de la topoisomerasa I (camptotecina o topotecan), los inhibidores de la topoisomerasa II (p.ej. daunomicina y etoposido), los agentes alquilantes (p.ej. ciclofosfamida, melfalan y BCNU), los agentes dirigidos a la tubulina (p.ej. taxol y vinblastina), y los agentes biológicos (p.ej. anticuerpos tales como el anticuerpo anti-CD20, el IDEC 8, las inmunotoxinas y las citoquinas).
- Se ha asociado también la actividad de la Btk con algunas leucemias que expresan el gen de fusión bcr-abl resultante de la translocación de partes de los cromosomas 9 y 22. Esta anomalía se observa habitualmente en la leucemia mielógena crónica. La Btk se fosforila constitutivamente por la quinasa de bcr-abl que inicia en sentido descendente (downstream) las señales de supervivencia que soslayan la apoptosis de las células bcr-abl (Feldhahn y col., J. Exp. Med. 201(11), 1837-1852, 2005).
- Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación oral y de excipientes. La administración oral puede realizarse en formas del tipo tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran por otras vías, incluida la continua (goteo intravenoso), tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que incluye un agente mejorador de la penetración), bucal, nasal, administración por inhalación y mediante supositorio, entre otras vías de administración. El modo preferido de administración es generalmente el oral, utilizando un régimen conveniente de dosis diarias, que puede ajustarse con arreglo a la severidad de la enfermedad y a la respuesta del paciente al ingrediente activo.
- Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales utilizables farmacéuticamente, junto con uno o varios excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, pueden integrarse a una forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias pueden contener los ingredientes convencionales en proporcionales convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del ingrediente activo, proporcionada al intervalo de dosis diarias que se pretende administrar. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación prolongada o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para el uso oral; o en la forma de supositorios para la administración rectal o vaginal; o en la forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral. Una preparación típica contiene del 5% al 95% de compuesto o compuestos activos (p/p). El término "preparación" o "forma de dosificación" puede incluir formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y el experto en la materia sabrá apreciar que un ingrediente activo puede formar parte de diferentes preparaciones en función del órgano o tejido que son objeto del tratamiento, de la dosis deseada y de los parámetros farmacocinéticos.
- El término "excipiente" empleado en esta descripción significa un compuesto que es útil para fabricar la composición farmacéutica, es por lo general seguro, no tóxico y no molesto en sentido biológico ni en otros sentidos e incluye tanto los excipientes aceptables para uso veterinario como los de uso farmacéutico humano. Los compuestos de esta invención pueden administrarse solos, pero en general se administrarán mezclados con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables, que se elegirán teniendo en cuenta la vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica estándar.
- La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para la fabricación de una composición, que es seguro en general, no tóxico y no molesto en sentido biológico ni en ningún otro sentido e incluye que es aceptable tanto para el uso farmacéutico humano como para el veterinario.
- 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 bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftaleno-sulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanfor-sulfónico, ácido 4-metilbicyclo[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.

5 Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos (oblas 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
10 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,
15 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
20 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.

25 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,
30 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
35 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.

40 Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epi-
dermis 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
45 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.

50 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.

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

60 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspen-
siones 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.
65 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, C1-6es 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 permite a los expertos una mejor comprensión y puesta en práctica de la presente invención.

EjemplosEjemplo 1

5 En un tubo sellado se agita a 125°C durante 1 h una mezcla de 3-amino-6-cloro-piridazina (2,10 g, 16,2 mmoles) y 16 ml de cloruro de tionilo, se deja enfriar, se trasvasa a un matraz y se concentra, formando un aceite anaranjado. Se enfría el matraz a 0-5°C. Se añaden metanol (80 ml), después 20 ml de trietilamina, después 40 g de gel de sílice. Se concentra la mezcla formándose un sólido marrón. Por cromatografía de columna (EtOAc 0 -> 33% en hexanos, que permite obtener un material todavía impuro; después una segunda columna, también EtOAc 0 ->33% en hexanos) se obtienen 0,308 g (12%) de la 3-amino-4,6-dicloro-piridazina en forma de sólido anaranjado.

Ejemplo 2

10 Se agita a 80°C durante 20 h una mezcla de 3-amino-4,6-dicloropiridazina (0,315 g, 1,92 mmoles), 3 ml de isopropanol y 0,5 ml de una solución de cloroacetaldehído al 50 % en agua, después se concentra para eliminar el isopropanol. Se trata la mezcla amarilla resultante con 10 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con dos porciones de 10 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, formándose un aceite amarillo. Por cromatografía de columna (EtOAc 0 -> 33% en hexanos) se obtienen 0,313 g (87%) de la 6,8-dicloro-imidazo[1,2-b]piridazina en forma de sólido ligeramente amarillo.

Ejemplo 3

20 Se trata a 0-5°C una mezcla de 6,8-dicloro-imidazo[1,2-b]piridazina (0,048 g, 0,26 mmoles) y (6-amino-piridin-3-il)-morfolin-4-il-metanona (0,059 g, 0,28 mmoles) en 1 ml de N,N-dimetilformamida con hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (0,037 g, 0,92 mmoles). Se agita la mezcla burbujeante amarilla a 0-5°C durante 5 min, después a t.amb. durante 20 h. Se le añade una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 ml), después 5 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo. Se separan los sólidos insolubles por filtración y se separan las fases del líquido filtrado. Se lava sucesivamente la fase orgánica con dos porciones de 5 ml de agua y 5 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose 0,048 g (52% en bruto) de la [6-(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)-piridin-3-il]-morfolin-4-il-metanona en forma de sólido blanco, que se emplea sin más purificación.

Ejemplo 4

30 En un microondas con atmósfera de N₂ se agita a 170°C durante 3 h una mezcla de la [6-(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)-piridin-3-il]-morfolin-4-il-metanona en bruto (0,048 g, 0,133 mmoles), 4-tert-butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida (0,087 g, 0,23 mmoles), carbonato potásico (0,056 g, 0,41 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,016 g, 0,014 mmoles), 1 ml de tolueno, 0,25 ml de etanol y 0,25 ml de agua. Se añade más Pd(PPh₃)₄ (0,025 g, 0,021 mmoles) y se agita la mezcla en el microondas a 170°C durante 1 h más. Se reparte la mezcla entre 5 ml de agua y 5 ml de acetato de etilo y se extrae la fase acuosa con 5 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose 0,126 g de un aceite amarillo. Por cromatografía de columna (1ª columna: MeOH 0 -> 10% en CH₂Cl₂; 2ª columna: MeOH 0 -> 5% en EtOAc) se obtienen 0,008 g (10%) de la 4-tert-butil-N-(2-metil-3-[8-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil)-benzamida en forma de sólido blanco mate.

Se obtiene la 4-tert-butil-N-(2-metil-3-[8-(tiazol-2-ilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil)-benzamida de modo similar al descrito para la 4-tert-butil-N-(2-metil-3-[8-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil)-benzamida. Ambos compuestos no están cubiertos por las reivindicaciones.

Ejemplo 5

45 Se trata una solución de 2-aminopiridina (0,388 g, 4,12 mmoles) en 8 ml de N,N-dimetilformamida con hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (0,167 g, 4,18 mmoles) y se agita la solución ligeramente burbujeante, de color amarillo pálido, durante 30 min, en este tiempo se convierte en una solución turbia de color amarillo oscuro. Con pipeta Pasteur se introduce esta solución en un matraz que contiene la 6,8-dicloro-imidazo[1,2-b]piridazina (0,310 g, 1,65 mmoles), se agita la solución anaranjada turbia durante 16 h y después se reparte entre 80 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl y 80 ml de éter. Se lava sucesivamente la fase orgánica con dos porciones de 40 ml de agua y 40 ml de una solución acuosa saturada de NaCl; se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose un sólido amarillo pálido. Por cromatografía de columna (EtOAc 0 -> 33% en hexanos) se obtienen 0,141 g (35%) de la (6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-piridin-2-il-amina en forma de sólido blanco.

Ejemplo 6

60 En atmósfera de N₂ se agita en un microondas a 170°C durante 3 h una mezcla de (6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-piridin-2-il-amina (0,063 g, 0,26 mmoles), 2 ml de tolueno, 0,5 ml de etanol, ácido ciclohexen-1-il-borónico (0,065 g, 0,51 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,032 g, 0,027 mmoles) y 0,36 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato potásico. Se reparte la mezcla entre 10 ml de una solución de NaOH al 10 % y 10 ml de diclorometano. Se sigue extrayendo la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose 0,093 g de un aceite amarillo pálido. Por cromatografía de columna (EtOAc 0 -> 33% en hexanos) se obtienen 0,050 g (66%) de la (6-ciclohex-1-enil-imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-piridin-2-il-amina en forma de sólido blanco.

Se obtienen la (6-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-piridin-2-il-amina y la [6-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-8-il]-piridin-2-il-amina de modo similar al descrito para la (6-ciclohex-1-enil-imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-piridin-2-il-amina. Estos compuestos no están cubiertos por las reivindicaciones.

5

Ejemplo 7

En un matraz de dos bocas, con varilla agitadora, tubo para conexión al vacío y entrada de N₂ y un balón lleno de hidrógeno se introducen la (6-ciclohex-1-enil-imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-piridin-2-il-amina (0,016 g, 0,056 mmoles), 1 ml de metanol y 0,019 g de paladio al 10% sobre carbón (Aldrich). Se somete el matraz a vacío, se rellena con hidrógeno, se agita la mezcla negra durante 2 d, se filtra a través de Celite 521 y se concentra, arrastrando con hexanos, obteniéndose 0,013 g de la (6-ciclohexil-imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-piridin-2-il-amina en forma de sólido marrón contaminado con aprox. un 8% de material de partida. Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

10

Ejemplo 8

En un tubo sellable se introducen el 3,6-dicloro-piridazina-4-carboxilato de etilo (4,37 g, 19,8 mmoles), 80 ml de dioxano y trietilamina (5,6 ml, 40 mmoles) y se sella. Se hace burbujear rápidamente amoníaco a través de un tubo de dispersión durante 2 minutos. Se cierra el tubo y se agita la solución amarilla a 100°C durante 2 d, después se deja enfriar. Se trasvasa la mezcla a un matraz, empleando para los enjuagues el éter de dietilo, y se concentra, formándose un sólido amarillo. Se reparte el sólido entre 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 100 ml de acetato de etilo. Inicialmente hay un sólido sin disolver en la fase acuosa que eventualmente desaparece durante las extracciones con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran, obteniéndose 3,93 g (99% en bruto) del 3-amino-6-cloro-piridazina-4-carboxilato de etilo en forma de sólido amarillo, que se emplea sin más purificación.

15

20

25

Ejemplo 9

Se agita a 80°C durante 4 h una mezcla del 3-amino-6-cloro-piridazina-4-carboxilato de etilo en bruto (3,93 g, 19,5 mmoles), 90 ml de isopropanol y 20 ml de una solución de cloroacetaldehído del 50 %, después se concentra para eliminar el isopropanol. Se reparte el líquido anaranjado resultante entre 100 ml de éter y 100 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se lava sucesivamente la fase orgánica con 100 ml de agua y 100 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose 5,00 g (113% en bruto) del 6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina-8-carboxilato de etilo en forma de líquido anaranjado, que se emplea sin más purificación.

30

Ejemplo 10

A una solución del 6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina-8-carboxilato de etilo en bruto (5,00 g, 22 mmoles) en 40 ml de etanol se le añaden a 0-5°C 10 ml de hidrazina hidratada. Precipita inmediatamente un sólido amarillo. Pasados 15 min a 0-5°C se aísla el sólido filtrando en un embudo Buchner, se enjuaga bien con etanol enfriado con hielo (250 ml en total) y se seca con succión de aire y después con vacío. Precipita una pequeña cantidad de sólido adicional del líquido filtrado, que se aísla y se seca de modo similar a la primera recolección. Se aíslan en total 2,38 g (57% de los tres pasos) de la hidrazida del ácido 6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina-8-carboxílico en forma de sólido amarillo.

35

40

Ejemplo 11

En un tubo sellado y en atmósfera de N₂ se agita a 100°C durante 3 h una mezcla de la hidrazida del ácido 6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina-8-carboxílico (2,09 g, 9,88 mmoles), 50 ml de tert-butanol y 2,5 ml de nitrito de tert-butilo y después se deja enfriar. Se trasvasa la mezcla turbia anaranjada a un matraz, empleando diclorometano para los enjuagues, y se concentra, formándose un residuo aceitoso anaranjado. Por cromatografía de columna (EtOAc 20 -> 40% en hexanos) se obtienen 1,59 g (60%) del (6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-carbamato de tert-butilo en forma de sólido espumoso amarillo.

45

50

Ejemplo 12

Se agita durante 5 h una solución del (6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-carbamato de tert-butilo (1,59 g, 5,91 mmoles) en 30 ml de diclorometano y 15 ml de ácido trifluoroacético y después se concentra, formándose un aceite amarillo, que se trata (lentamente) con 50 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se aísla el sólido no disuelto por filtración en un embudo Buchner, enjuagando bien con agua y secando por succión de aire a través del material y después con vacío, de este modo se obtienen 1,10 g (102% en bruto) de la 6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamina en forma de sólido amarillo, que se emplea sin más purificación.

55

Ejemplo 13

Referencia de las condiciones de la reacción de Suzuki: Billingsley y Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 129, 3358-3366, 2007.

60

En un tubo sellado se agita a 100°C durante 2 d una mezcla de 6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamina (0,048 g, 0,29 mmoles), 4-tert-butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida (0,169 g, 0,444 mmoles), fosfato potásico (0,120 g, 0,567 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,024 g, 0,058 mmoles), acetato de paladio (0,007 g, 0,03 mmoles), 0,5 ml de n-butanol y 0,2 ml de agua. Se reparte la mezcla turbia anaranjada resultante entre 5 ml de acetato de etilo y 5 ml de agua, y se extrae la fase acuosa con 5 ml de

65

acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite anaranjado. Por cromatografía de columna (EtOAc 60 -> 100% en hexanos) se obtienen 0,026 g (23%) de la N-[3-(8-amino-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metil-fenil]-4-tert-butil-benzamida en forma de sólido amarillo. Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

5

Ejemplo 14

A una solución de la N-[3-(8-amino-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metil-fenil]-4-tert-butil-benzamida (0,019 g, 0,047 mmoles) y diisopropiletilamina (0,021 ml, 0,12 mmoles) en 1 ml de diclorometano se le añade en una vez a 0-5°C una solución de fosgeno al 20 % en tolueno (0,030 ml, 0,057 mmoles). Se agita la solución turbia amarilla durante 10 min, después con una pipeta Pasteur se hace burbujear a través de ella la etilamina gaseosa durante 2 min. Se añade gel de sílice (3 g) y se concentra la mezcla, formándose un polvo amarillo pálido. Por cromatografía de columna (EtOAc 66% -> 100% en hexanos) se obtienen 0,013 g (58%) de la 4-tert-butil-N-{3-[8-(3-etil-ureido)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida en forma de sólido blanco. Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

10

15

De manera similar a la descrita para la 4-tert-butil-N-{3-[8-(3-etil-ureido)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida se obtienen:

4-tert-butil-N-{3-[8-(3-isopropil-ureido)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida,
 4-tert-butil-N-{2-metil-3-[8-(3-metil-ureido)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-benzamida,
 4-tert-butil-N-{3-[8-(3-tert-butil-ureido)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida,
 4-tert-butil-N-{3-[8-(3-(2-hidroxi-etil)-ureido)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida,
 1-metil-3-(6-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-urea,
 1-(6-{3-[2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-oxo-etil]-fenil}-imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-3-metil-urea y
 1-metil-3-[6-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-8-il]-urea.

20

25

Estos compuestos no están cubiertos por las reivindicaciones.

Ejemplo 15

Se disuelve la 2,3-diamino-5-bromopiridina (10,0 g, 45,86 mmoles) en 80 ml de IPA y se le añade cloroacetaldehído al 50 % en peso en H_2O (6,51 ml, 50,45 mmoles). Se mantiene la mezcla resultante en ebullición a reflujo durante 24 h. Se enfría la mezcla y se filtra. Se seca la torta, obteniéndose 9,10 g de la 6-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-8-ilamina.

30

Ejemplo 16

A una solución de 2-bromo-6-nitrotolueno (12,08 g, 55,91 mmoles) y bis(pinacolato)diboro (15,61 g, 61,50 mmoles) en 120 ml de dioxano se le añade el acetato potásico (16,46 g, 167,74 mmoles) y 1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno (3,09 g, 5,59 mmoles) y [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) (4,56 g, 559 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 5 horas.

35

Se filtra la mezcla a través de Celite y después se reparte entre agua y acetato de etilo. Se sigue extrayendo la fase acuosa con 150 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con tres porciones de 150 ml de agua, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran. Por cromatografía de columna (EtOAc 0-12% en hexano) se obtienen 4,0 g del 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-3-nitro-fenil-[1,3,2]dioxaborolano).

40

Ejemplo 17

A una solución del 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-3-nitro-fenil-[1,3,2]dioxaborolano (3,58 g, 12,91 mmoles) en etanol se le añaden 350 mg de Pd/C. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. con presión de hidrógeno (balón) durante 6 horas. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se concentra, obteniéndose 3,12 g de la 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-fenilamina.

45

Ejemplo 18

Se añade en porciones una solución de cloruro de 4-tert-butilbenzoilo (2,68 g, 13,63 mmoles) en 40 ml de CH_2Cl_2 a una solución de 4-tert-butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-fenil]-benzamida (3,37 g, 13,63 mmoles) y trietilamina (2,85 ml, 20,45 mmoles). Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 40 horas. Se añade agua, se extrae la mezcla con CH_2Cl_2 , se seca con $MgSO_4$ y se concentra, obteniéndose 5,15 g de la 4-tert-butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-fenil]-benzamida.

50

55

Ejemplo 19

En un microondas se agita a 170°C durante 20 min una mezcla de 6-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-8-ilamina (0,72 g, 3,43 mmoles), 4-tert-butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-fenil]-benzamida (1,0 g, 2,54 mmoles), $Pd(PPh_3)_4$ (0,29 g, 0,25 mmoles) en 5 ml de Na_2CO_3 1M y 10 ml de dimetiléter del etilenglicol. Se filtra la suspensión resultante a través de Celite, después se reparte entre 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo y se sigue extrayendo la fase acuosa con 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran, formándose un residuo. Por cromatografía de columna (MeOH 0-6% en CH_2Cl_2) se obtienen 0,685 g de la N-[3-(8-amino-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metil-fenil]-4-tert-butil-benzamida.

60

Ejemplo 20

A una solución del ácido 6-cloro-nicotínico (1,11 g, 7,04 mmoles) en CH₂Cl₂ se le añade a 0°C el EDCI (2,70 g, 14,08 mmoles) y HOBt y se agita la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos. Después se le añade la morfolina (2,46 ml, 28,17 mmoles), se retira el baño de hielo y la reacción finaliza en 15 minutos. Se añade agua, se extrae la mezcla con CH₂Cl₂, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose 1,55 g de la (6-cloro-piridin-3-il)-morfolin-4-il-metanona.

Ejemplo 21

En un microondas se agita a 200°C durante 100 min una mezcla de N-[3-(8-amino-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metil-fenil]-4-tert-butil-benzamida (0,69 g, 1,73 mmoles), (6-cloro-piridin-3-il)-morfolin-4-il-metanona (1,17 g, 5,19 mmoles), t-butoxido sódico (0,23 g, 2,42 mmoles), acetato de Pd(II) (19 mg, 0,08 mmoles) y 2-(diciclohexil-fosfino)bifenilo.

Se reparte la suspensión resultante entre 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo, y se sigue extrayendo la fase acuosa con 25 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, formándose un residuo. Por cromatografía de columna (MeOH 0-5% en EtOAc) se obtienen 0,056 g de la 4-tert-butil-N-(2-metil-3-{8-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-fenil)-benzamida.

Ejemplo 22

A la N-[3-(8-amino-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metil-fenil]-4-tert-butil-benzamida (53 mg, 0,133 mmoles) en diclorometano (5 ml) se le añade a 0°C la diisopropiletilamina (60 µl, 2,5 eq.) y se agita la mezcla resultante durante 5 minutos. Después se añade a 0°C con agitación una solución de fosgeno al 20% en tolueno (84 µl, 1,2 eq.) de una vez y se agita la solución resultante a 0°C durante 5 minutos. A continuación se hace burbujear la etilamina gaseosa a través de la solución durante unos 2 minutos. Se añade más solución de fosgeno (0,25 ml) a 0°C y se agita durante 5 minutos más. Finalmente se hace burbujear de nuevo la etilamina gaseosa a través de la solución durante unos 2 minutos. Se añaden a la mezcla reaccionante acetato de etilo (35 ml) y agua (25 ml). Se reparten las fases, se sigue lavando la fase orgánica con salmuera (1X25 ml) y finalmente se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se purifica este producto en bruto por cromatografía de capa fina preparativa, eluyendo con metanol al 5% en diclorometano, obteniéndose la 4-tert-butil-N-{3-[8-(3-etil-ureido)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-metil-fenil}-benzamida en forma de sólido espumoso (17 mg) ((M+H)⁺ = 470). Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 23

A la N-[3-(8-amino-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metil-fenil]-4-tert-butil-benzamida (120 mg, 0,3 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade la diisopropiletilamina (0,13 ml, 2,5 eq.). Se enfría la mezcla resultante a 0°C y se le añade con agitación una solución de fosgeno al 20% en tolueno (0,94 ml, 6 eq.) y se agita esta solución a 0°C durante 30 minutos. A continuación se le añade una solución 2,0M de metilamina en THF (3 ml, 20 eq.) y se agita la mezcla resultante de 0°C a t.amb. durante una noche. Al día siguiente se elimina el disolvente a 55°C a presión reducida y después se añaden acetato de etilo (35 ml) y agua (25 ml). Se reparten y se separan las fases, se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se purifica el material en bruto por cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con acetona al 50% en hexanos, obteniéndose la 4-tert-butil-N-{2-metil-3-[8-(3-metil-ureido)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-fenil}-benzamida en forma de polvo blanco mate (47 mg), ((M+H)⁺ = 456). Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 24

A la N-[3-(8-amino-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metil-fenil]-4-tert-butil-benzamida (185 mg, 0,414 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade la diisopropiletilamina (0,24 ml, 3 eq.). Se enfría la mezcla resultante a 0°C y con agitación se le añade el cloruro de acetilo (31 µl, 0,95 eq.) y se agita la mezcla resultante de 0°C a t.amb. durante una noche. Al día siguiente se elimina el disolvente a 55°C a presión reducida y al residuo se le añaden acetato de etilo (35 ml) y agua (25 ml). Se concentra la fase orgánica. Se le añaden THF (5 ml) y NaOH 1N (5 ml) y se agita vigorosamente a t.amb. durante una noche para hidrolizar la bis-amida en cuestión. Al día siguiente se añaden acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml), después HCl 1N hasta pH = 2 y se agita vigorosamente durante 10 minutos. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con salmuera (1X50 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de capa fina, eluyendo con metanol al 5% en diclorometano, obteniéndose la N-[3-(8-acetilamino-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metil-fenil]-4-tert-butil-benzamida en forma de polvo blanco mate (31 mg), ((M+H)⁺ = 441). Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

De manera similar se obtienen:

6-[3-(4-tert-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-carbamato de metilo y 4-tert-butil-N-[3-(8-metanosulfonilamino-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metil-fenil]-benzamida empleando el cloroformiato de metilo y el cloruro de metanosulfonilo, respectivamente, en lugar del cloruro de acetilo. Estos compuestos no están cubiertos por las reivindicaciones.

Ejemplo 25

A la 6-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-8-ilamina (1,045 g, 4,93 mmoles) en THF (100 ml) se le añade la diisopropiletilamina (1,7 ml, 2,5 eq.) y se enfría la mezcla resultante a 0°C. Con agitación se le añade una solución de fosgeno al 20% en tolueno (3,11 ml, 1,2 eq.) y se agita la mezcla resultante a 0°C durante 20 minutos. Seguidamente se le añade una solución 2,0M de metilamina en THF (24,6 ml, 10 eq.) y se agita la mezcla resultante de 0°C a t.amb.

durante una noche. Al día siguiente se elimina el disolvente a 55°C a presión reducida y se añaden acetato de etilo (175 ml) y agua (50 ml). Se agita la mezcla resultante vigorosamente durante 10 minutos y después se separan las fases. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose la 1-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)-3-metil-urea en forma de polvo espumoso blanco mate (1,074 g).

5

Ejemplo 26

En un reactor de 5 ml para microondas se cargan la 1-(6-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-3-metil-urea (85 mg, 0,317 mmoles), 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida (125 mg, 1 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (37 mg, 0,1 eq.), carbonato sódico 1M (1 ml) y dimetoxietano (2 ml). Dentro del reactor de microondas se irradia la mezcla reaccionante a 150°C durante 10 minutos. Después se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml). Se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua (4X50 ml), y después se lava con salmuera (1X50 ml). Se seca la fase acetato de etilo con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de capa fina preparativa, eluyendo con acetona al 50% en hexanos, obteniéndose la 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-N-{2-metil-3-[8-(3-metil-ureido)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-fenil}-benzamida en forma de polvo blanco mate (20 mg), ((M+H)⁺ = 458). Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

10

15

Ejemplo 27

Se depositan la 6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina-8-ilamina (0,75 g, 0,0035 moles) y DIEA (1,35 g, 0,0104 moles) sobre 50 ml de diclorometano. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade una solución de fosgeno al 20% en tolueno (2,5 ml, 0,0051 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 hora y entonces se le añade amoníaco 0,5M en dioxano (70 ml, 0,035 moles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 4 horas, se concentra con vacío y se extrae el residuo con acetato de etilo (200 ml). Se lava esta solución con salmuera, se seca con sulfato sódico, se concentra con vacío, se sigue secando con alto vacío, obteniéndose 0,5 g de la (6-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-urea (rendimiento: 56%).

20

25

Ejemplo 28

Al 1-bromo-4-(trimetilsilil)-benceno (Aldrich) (6,42 g, 28,04 mmoles) dentro de un matraz de 250 ml, de fondo redondo, seco y limpio, se le añade el THF (100 ml) y se enfría la mezcla a -78 °C con agitación durante 10 minutos en atmósfera de nitrógeno. Después se le añade lentamente durante unos siete minutos una solución 2,5M de n-butil-litio en hexanos (13,46 ml, 1,2 eq.). Se agita la mezcla resultante a -78 °C durante 1,5 horas (la solución vira a amarillo débil). Entonces se añade a -78 °C un exceso de hielo seco (4 piezas grandes) a la mezcla reaccionante (la solución vira de color, se hace transparente), se retira el baño de hielo seco y se agita durante 15 minutos. Por CCF se confirma que la reacción ha finalizado, se agita la mezcla a -78°C durante 10 minutos más y se trata con agua (100 ml). Se le añade acetato de etilo (500 ml) y con agitación se le añade HCl 4N hasta pH = 2. Se separan las fases, se lava la fase de acetato de etilo con salmuera (1X250 ml), se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra, se concentra y se seca con vacío, obteniéndose el ácido 4-trimetilsilanil-benzoico en forma de sólido blanco (5,49 g).

30

35

40

Ejemplo 29

A la 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (500 mg, 2,15 mmoles) y el ácido 4-trimetilsilanil-benzoico (417 mg, 1 eq.) en DMF (5 ml) se le añade la diisopropiltilamina (0,87 ml, 3 eq.) y después del hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (Aldrich) (897 mg, 1,1 eq.) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante una noche. Al día siguiente se le añaden acetato de etilo (170 ml) y agua (50 ml). Se agita vigorosamente la mezcla resultante durante 10 minutos y después se separan las fases. Se lava la fase orgánica con agua (2X50 ml), una solución saturada de bicarbonato sódico (4X 50 ml) y finalmente con salmuera (1X50 ml). Se seca la fase acetato de etilo con sulfato magnésico, se filtra, se concentra y se seca con vacío, obteniéndose la N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-4-trimetilsilanil-benzamida en forma de sólido blanco (1,03 g), (((M+H)⁺ = 410).

45

50

Ejemplo 30

Procedimientos para unir el núcleo al ciclohexeno

En un microondas se calientan a 170°C durante 30 min 110,0 mg (0,472 mmoles) de 6-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-8-ilamina, 73,6 µl (0,566 mmoles; 1,2 eq.) de ácido ciclohexen-1-il-borónico, 54,54 mg (0,0472 mmoles; 0,1 eq.) de Pd(PPh₃)₄ y 150,0 mg (1,416 mmoles; 3,0 eq.) de Na₂CO₃ en 2,5 ml de DME y 1,2 ml de H₂O.

55

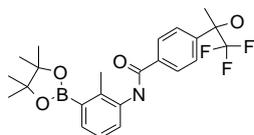
Se extrae la suspensión negra con 2 x 30,0 ml de AcOEt y 1 x 30,0 ml de H₂O. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran. Se cromatografía el producto en bruto en una columna RediSep de 12 g con hexano al 0-100% en AcOEt durante 15 min, obteniéndose 82,4 mg de la 1-(6-ciclohex-1-enil-imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-3-metil-urea en forma de aceite amarillo. Rendimiento = 82%. Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

60

Ejemplo 31

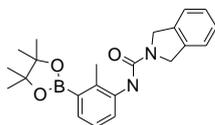
Procedimiento para la formación de la etanolamina-urea

A 50,0 mg (0,236 mmoles) de la 6-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-8-ilamina y 82,2 μ l (0,59 mmoles; 2,5 eq.) de NEt_3 en 3,0 ml de diclorometano se les añaden a 0°C 148,0 μ l (0,285 mmoles; 1,2 eq.) de una solución de fosgeno al 20% en tolueno. Se agita la solución anaranjada a 0°C durante 10 min, entonces se le añaden 71,2 μ l (1,18 mmoles; 5,0 eq.) de etanolamina de una vez y se continúa la agitación de la mezcla reaccionante resultante a 0°C durante 10 min. Se añaden ~ 5 g de gel de sílice y se concentra la suspensión. Se cromatografía el residuo en una columna RediSep de 12 g, con hexano al 0-100% en AcOEt durante 15 min, obteniéndose 45,8 mg de la 1-(6-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-3-(2-hidroxi-etil)-urea en forma de sólido blanco mate. Rendimiento = 68%.

Ejemplo 32

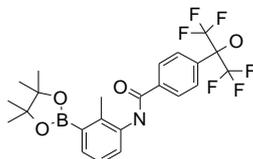
Procedimiento para la obtención de

A 2,0 g (11,2 mmoles) de 4-acetilbenzoato de metilo y 5,0 ml (33,6 mmoles; 3,0 eq.) de (trifluorometil)-trimetilsilano en 60,0 ml de THF se les añaden a 0°C 32,0 ml (31,36 mmoles; 2,8 eq.) de una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF. Se deja calentar la solución de color rojo oscuro a t.amb. y se agita a esta temperatura durante una noche. Se lava la mezcla reaccionante con 2 x 80,0 ml de una solución saturada de NaHCO_3 y 50,0 ml de salmuera. Se seca la fase orgánica con MgSO_4 , se filtra y se concentra, obteniéndose 4,05 g de aceite anaranjado, que se emplea en bruto. Se mantienen en ebullición a reflujo durante 2 h 4,05 g (16,3 mmoles) del producto en bruto y 1,8 g (32,6 mmoles; 2,0 eq.) de KOH en 30,0 ml dioxano y 15,0 ml de H_2O . Se enfría la solución anaranjada y se evapora el dioxano. Se acidifica el residuo con una solución de HCl del 10 % y se extrae la fase acuosa con 2x50,0 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran. Se recoge el sólido amarillo en CH_2Cl_2 , se separa por filtración el sólido insoluble y se seca con alto vacío, obteniéndose como producto 726,9 mg de sólido blanco. Se concentran las aguas madres y se purifican en una columna RediSep de 40 g con hexano al 0-10% en AcOEt durante 15 min y al 10-50% durante 10 min, obteniéndose 1,03 g de un sólido blanco. En total: 1,76 g de sólido blanco del ácido. Rendimiento = 46%. Condensación normal de HATU para obtener la boronato-amida. Rendimiento = 69%.

Ejemplo 33

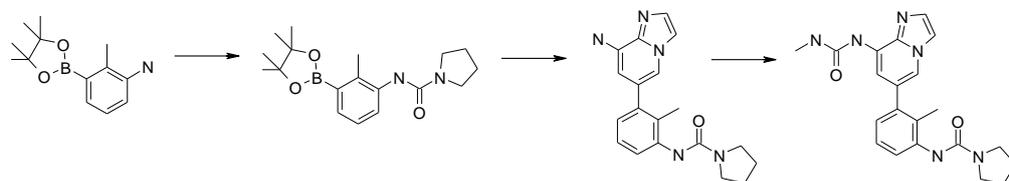
Procedimiento de obtención de

A 150,0 mg (0,643 mmoles) de la 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina y 224,3 μ l (1,61 mmoles; 2,5 eq.) en 5,0 ml de diclorometano se les añaden a 0°C 402,4 μ l (0,77 mmoles; 1,2 eq.) de una solución de fosgeno al 20% en tolueno. Se agita la mezcla a 0°C durante 15 min, después se le añaden 183,0 μ l (1,61 mmoles; 2,5 eq.) de isoindolina. Se continúa agitando la mezcla reaccionante a 0°C durante 10 min, después se le añaden ~ 10 g de gel de sílice. Se concentra la suspensión y se purifica el residuo en una columna RediSep de 12 g con hexano al 0-20% en AcOEt durante 15 min, obteniéndose 124,7 mg de un sólido blanco. Rendimiento = 51%.

Ejemplo 34

Procedimiento de obtención de

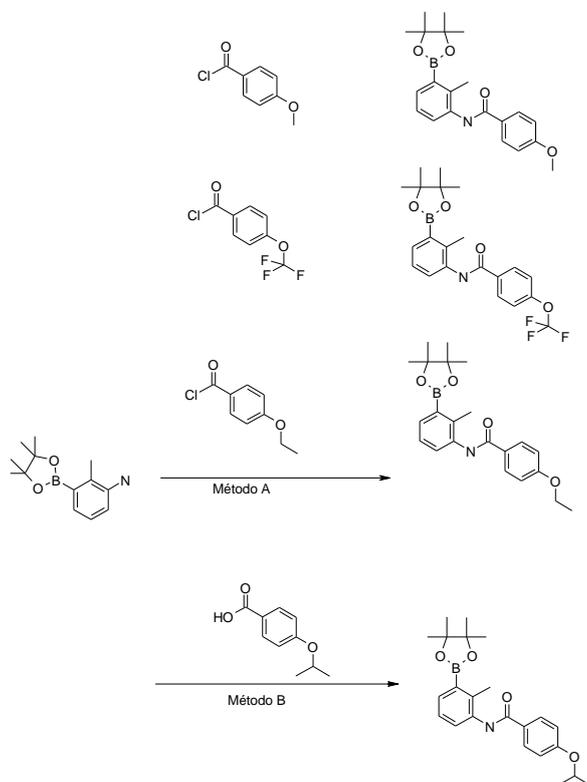
Se agitan a t.amb. durante un fin de semana 500,0 (1,74 mmoles) del ácido 4-(2-hidroxihexafluoropropil)benzoico, 811,3 mg (3,48 mmoles; 2,0 eq.) de la 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina, 722,4 mg (1,9 mmoles; 1,1 eq.) de HATU y 910,0 μ l (5,22 mmoles; 3,0 eq.) de DIEA en 15 mmoles de DMF. Se extrae la solución anaranjada con 2 x 50,0 ml de AcOEt y 1 x 50,0 ml de H_2O . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 4 x 30,0 ml de H_2O , se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran. Se purifican en una columna RediSep de 40 g con hexano al 0-20% en AcOEt durante 15 min, obteniéndose 567,3 mg de un sólido ligeramente amarillo. Rendimiento = 65%.

Ejemplo 35

- 5 A. [2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido pirrolidina-1-carboxílico
 A una solución enfriada de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (233 mg, 1,00 mmoles) en 6 ml de diclorometano se le añaden a 0°C 0,52 ml (3,00 mmoles) de diisopropiletilamina y 0,55 ml de una solución de fosgeno al 20 % en tolueno. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 10 minutos y se le añade la pirrolidina. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 hora y después se introduce en la columna de cromatografía sin separación. Por cromatografía (hexanos al 20 -> 50 % en acetato de etilo en 20 minutos -> 100% en 30 min) se obtienen 195 mg (0,591 mmoles, 59%) del compuesto epigrafiado.

- 15 B. [3-(8-amino-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido pirrolidina-1-carboxílico
 En un microondas se calienta a 110°C durante 30 minutos una mezcla de 105 mg (0,493 mmoles) de 6-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-8-ilamina, 195 mg (0,591 mmoles) de [2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido pirrolidina-1-carboxílico, 157 mg (1,48 mmoles) de carbonato sódico y 57 mg (0,049 mmoles) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio en 5 ml de 1,2-dimetoxietano y 2,5 ml de agua. Se reparte la mezcla entre 50 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua. Se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía de columna (MeOH al 0 -> 10% en CH₂Cl₂ en 20 minutos) se obtienen 104 mg (0,310 mmoles, 63%) del compuesto epigrafiado.

- 20 C. A una solución enfriada de [3-(8-amino-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido pirrolidina-1-carboxílico (54 mg, 0,161 mmoles) en 2 ml de diclorometano se le añaden a 0°C 84 µl (0,483 mmoles) de diisopropiletilamina y 88 µl de una solución de fosgeno al 20 % en tolueno. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 20 min y se le añaden 0,11 ml de una solución 2M de metilamina en THF. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 2 horas, después se introduce en la columna cromatográfica sin separación. Por cromatografía (MeOH al 0 -> 5% en CH₂Cl₂ durante 20 min) se obtienen 15 mg (0,038 mmoles, 24%) de producto.

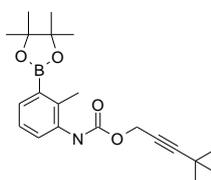
Ejemplo 36

Método A. 4-metoxi-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida

A una solución de 117 mg (0,500 mmoles) de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina y 0,11 ml (0,75 mmoles) de trietilamina en 5 ml de diclorometano se le añade a t.amb. el cloruro de 4-metoxibencilo. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 5,5 horas, después se filtra y se lava con diclorometano. Se concentra el líquido filtrado. Por cromatografía de columna (acetato de etilo al 0 -> 50% en hexanos en 30 minutos) se obtienen 68 mg (0,185 mmoles, 37%) del compuesto epigrafiado.

Método B. 4-isopropoxi-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida

A una solución de 117 mg (0,500 mmoles) de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina, 0,26 ml (1,5 mmoles) de trietilamina y ácido 4-isopropoxibenzoico en 2,5 ml de DMF se le añade a t.amb. el HATU. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 19 horas, después se reparte entre 50 ml de EtOAc y 50 ml de agua. Se lava la fase orgánica con 50 ml de una solución saturada de NaHCO₃, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía de columna (acetato de etilo al 0 -> 30% en hexanos en 10 minutos) se obtienen 175 mg (0,443 mmoles, 88%) del compuesto epigrafiado.

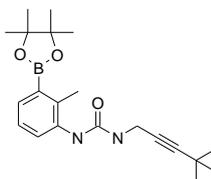
Ejemplo 37

A. 4,4-dimetil-pent-2-in-1-ol

Se trata a 0°C una solución de 0,50 ml (4,06 mmoles) de 3,3-dimetil-1-butino en 10 ml de THF con 0,81 ml de una solución 2,5 M de n-BuLi en THF. Se deja calentar la mezcla reaccionante lentamente hasta t.amb. y se agita a t.amb. durante 5 minutos. A esta mezcla se le añaden a t.amb. 122 mg (4,06 mmoles) de paraformaldehído. Se agita la mezcla reaccionante a 65°C durante 17 horas, se enfría a t.amb. y se reparte entre 20 ml de éter de etilo y 20 ml de agua. Se extrae la fase acuosa con éter de etilo (20 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄) y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo.

B. (4,4-dimetil-pent-2-inil)-carbamato de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilo

A una solución enfriada de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (338 mg, 1,45 mmoles) en 6 ml de diclorometano se le añaden a 0°C 1,0 ml (5,8 mmoles) de diisopropiletilamina y 0,92 ml de una solución de fosgeno al 20 % en tolueno. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 20 minutos y se le añade una solución de 338 mg de 4,4-dimetil-pent-2-in-1-ol en 6 ml de diclorometano. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 64 horas y después se introduce en la columna cromatográfica sin separación. Por cromatografía (hexanos al 0 -> 20 % en acetato de etilo en 20 minutos) se obtienen 179 mg (0,482 mmoles, 33%) del compuesto epigrafiado.

Ejemplo 38

A. 4,4-dimetil-pent-2-inilamina

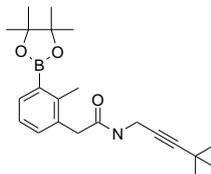
Una solución enfriada de 0,31 ml (2,5 mmoles) de 3,3-dimetil-1-butino en 5 ml de THF se trata a 0°C con 1,0 ml de una solución 2,5 M de n-BuLi en THF. Se deja calentar la mezcla reaccionante lentamente a t.amb. y se agita a t.amb. durante 5 minutos. A esta mezcla se le añaden a t.amb. 819 mg (2,00 mmoles) de N-(trifenilfosforanilideno)-1H-benzotriazol-1-metanoamina. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 18 horas, se trata con 5 ml de una solución de NH₄Cl y 6 ml de una solución conc. de NH₄OH, se agita a t.amb. durante 1 hora y se extrae tres veces con 20 ml de éter de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 5 ml de una solución 1M de NaOH, se secan (MgSO₄), se filtran y se acidifican con una solución saturada de HCl en éter hasta que cesa la formación de sólido. Se filtra el sólido y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado impuro (pureza: 18%, la impureza que contiene es el óxido de trifenilfosfina) en forma de sólido pegajoso.

B. 1-(4,4-dimetil-pent-2-inil)-3-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea

A una solución enfriada de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (29 mg, 0,13 mmoles) en 2,4 ml de diclorometano se le añaden a 0°C 0,11 ml (0,66 mmoles) de diisopropiletilamina y 78 µl de una solución de fosgeno al 20 % en tolueno. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 20 minutos y se trasvasa a un matraz que contiene 140 mg (pureza: 18%, 0,17 mmoles) de dimetil-pent-2-inilamina. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 18 hora, después se introduce en la columna cromatográfica sin separación. Por cromatografía

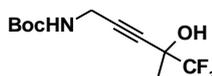
(hexanos al 0 -> 50 % en acetato de etilo en 30 minutos) se obtienen 27 mg (73 μ moles, 60%) del compuesto epigrafiado.

Ejemplo 39



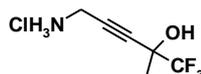
5 N-(4,4-dimetil-pent-2-inil)-2-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetamida
 A una solución de 98 mg (0,374 mmoles) del ácido [2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético, 0,31 ml (2,2 mmoles) de trietilamina y 750 mg (pureza 18%, 0,374 mmoles) de dimetil-pent-2-inilamina en 4 ml de DMF se le añade a t.amb. el BOP. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 16 horas y se concentra.
 10 Se disuelve el residuo en 50 ml de EtOAc y se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). Se extrae la fase acuosa con 50 ml de EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 50 ml de salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran. Por cromatografía de columna (acetato de etilo al 0 -> 50% en hexanos en 30 min) se obtienen 65 mg (0,18 mmoles, 49%) del compuesto epigrafiado.

15 Ejemplo 40



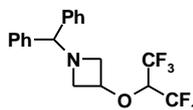
A una solución de prop-2-inil-carbamato de tert-butilo (0,646 g, 4,16 mmoles) en 15 ml de tetrahidrofurano se le añade en una vez a -78°C la diisopropilamida de litio (solución 2,0 M en heptano/THF/EtPh, 4,6 ml, 9,2 mmoles). Se agita la solución anaranjada a -78°C durante 2 h, con lo cual se forma una mezcla turbia amarilla. Se añade en una vez la 1,1,1-trifluoroacetona (0,5 ml, 5 mmoles), se agita la mezcla amarilla, dejándola calentar lentamente a t.amb. durante 17,5 h. Se le añade una solución acuosa sat. de NH₄Cl (30 ml) y se extrae la mezcla con 30 ml de éter. Se lava sucesivamente la fase orgánica con 30 ml de agua y 30 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite anaranjado turbio. Por cromatografía de columna (EtOAc al 20 -> 40% en hexanos) se obtienen 0,687 g (62%) del (5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-pent-2-inil)-carbamato de tert-butilo ligeramente impuro, en forma de aceite amarillo, que se emplea sin más purificación.

Ejemplo 41



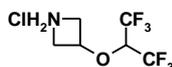
30 Se trata una solución de (5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-pent-2-inil)-carbamato de tert-butilo (0,687 g, 2,57 mmoles) en 10 ml de metanol con una solución premezclada de 12 ml de metanol y 3 ml de cloruro de acetilo. Se agita la solución amarilla durante 5 h, se concentra, arrastrando con éter, hasta 0,435 g (83%) del clorhidrato del 5-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-pent-3-in-2-ol ligeramente impuro, en forma de sólido ligeramente anaranjado, que se emplea sin más purificación.

35 Ejemplo 42



40 En un tubo sellado se agita a 100°C durante 14 h una solución de metanosulfonato de 1-benzhidril-azetidina-3-ilo (0,194 g, 0,61 mmoles) en 2 ml de hexafluorisopropanol, después se concentra. Se reparte el residuo entre 5 ml de acetato de etilo y 5 ml de una solución de NaOH al 10 %. Se lava sucesivamente la fase orgánica con 5 ml de agua y 5 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite amarillo anaranjado. Por cromatografía de columna (EtOAc al 0 -> 20% en hexanos) se obtienen 0,059 g (25%) de 1-benzhidril-3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluormetil-etoxi)-azetidina en forma de aceite incoloro.

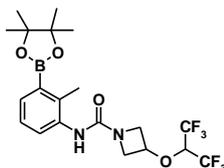
45 Ejemplo 43



En un tubo sellado se agita a 65°C durante 3,5 h una mezcla de la 1-benzhidril-3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluormetil-etoxi)-azetidina (0,358 g, 0,920 mmoles), paladio al 10% sobre carbón (0,351 g), formiato amónico (1,19 g, 18,9 mmoles) y

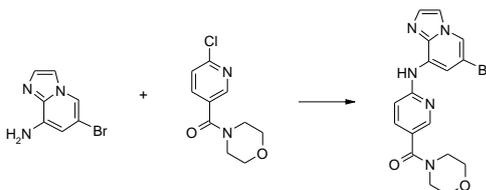
7 ml de metanol en atmósfera de nitrógeno, después se deja enfriar. Se filtra la mezcla a través de Celite 521, enjuagando con 50 ml de éter. Se lava sucesivamente el líquido filtrado con tres porciones de 50 ml de agua y 50 ml de una solución acuosa saturada de NaCl. Se reúnen las fases acuosas, se extraen con tres porciones de 50 ml de diclorometano. Se reúnen las fases de diclorometano, se secan con MgSO₄, se filtran, se tratan con una solución premezclada de 8 ml de metanol y 2 ml de cloruro de acetilo y se concentran, arrastrando con tolueno, obteniéndose 0,141 g (59%) del clorhidrato de la 3-(2,2,2-trifluor-1-trifluormetil-etoxi)-azetidina ligeramente impuro, que se emplea sin más purificación.

Ejemplo 44



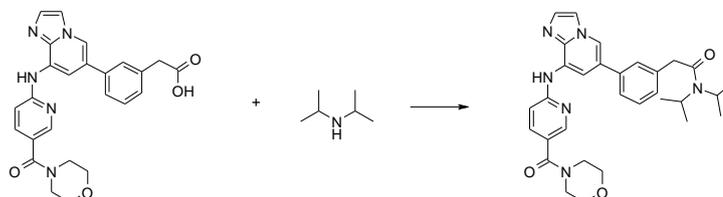
Se añade a 0-5°C el fosgeno (al 20% en tolueno, 0,26 ml, 0,49 mmoles) a una solución de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (0,096 g, 0,411 mmoles) y diisopropilamina (0,29 ml, 1,7 mmoles) en 4 ml de diclorometano. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 min, con una pipeta Pasteur se trasvasa a un matraz que contiene el clorhidrato de la 3-(2,2,2-trifluor-1-trifluormetil-etoxi)-azetidina obtenido en el ejemplo anterior (0,41 mmoles). Para el enjuague se emplea un total de 6 ml de diclorometano adicional. Se agita la solución de color amarillo muy pálido durante 18,5 h. Se le añaden 10 g de gel de sílice y se concentra la mezcla, formándose un polvo blanco. Por cromatografía de columna (EtOAc al 0 -> 50% en hexanos) se obtienen 0,117 g (59%) de la [2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 3-(2,2,2-trifluor-1-trifluormetil-etoxi)-azetidina-1-carboxílico en forma de aceite incoloro.

Ejemplo 45

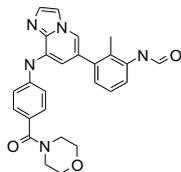


Se disuelven 4,5 g (21 mmoles) de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-8-il-amina, 5,29 g (23 mmoles) de (6-cloropiridina-3-il)-morfilin-4-il-metanona y 4,76 g (43 mmoles) de tert-butóxido potásico en 20 ml de dioxano. Se calienta esta suspensión en el microondas a 150°C durante 20 min. Se concentra la mezcla reaccionante. Se diluye el residuo con diclorometano. Se añade agua desionizada y se neutraliza la fase acuosa básica con una solución 1 N de HCl. Se añade un exceso de sulfato sódico y se agita durante un rato. Se filtra la mezcla turbia a través de un lecho de Celite. Se extrae el líquido filtrado con diclorometano, se seca la fase org. con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se purifica este residuo en una columna a través de 200 g de gel de sílice empleando como disolvente el acetato de etilo durante 15 min, diclorometano durante 20 min y después metanol al 0-10% en diclorometano durante 40 min. Se obtienen 4,66 g de una espuma ligeramente marrón. EM-LC: M(H⁺)= 402.

Ejemplo 46

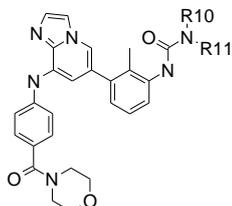


Se disuelven 40 mg (0,09 mmoles) del ácido y diisopropil-amina en 1 ml dimetilformamida. Se añade el HATU se agita durante una noche. Se purifica la mezcla reaccionante entera por HPLC preparativa, obteniéndose 9 mg del producto (rendimiento = 20%). EM-LC: M(H⁺) = 541,2. Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 47

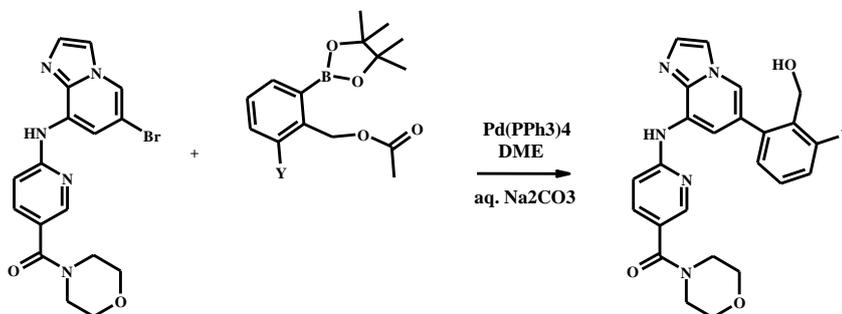
Obtención de isocianato.

Se añade por goteo a t.amb. y con agitación durante 30 min una solución de 643 mg de {4-[6-(3-amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino]-fenil}-morfolin-4-il-metanona y 290 μ l de diisopropiletilamina en 4 ml dicloroetano a 196 mg de trifosgeno en 4 ml de dicloroetano. Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 10 minutos. Se añade dicloroetano suficiente, obteniéndose un volumen total de solución de 10 ml, que se emplea inmediatamente como solución patrón 0,15 M stock en la reacción con aminas para obtener las ureas deseadas.

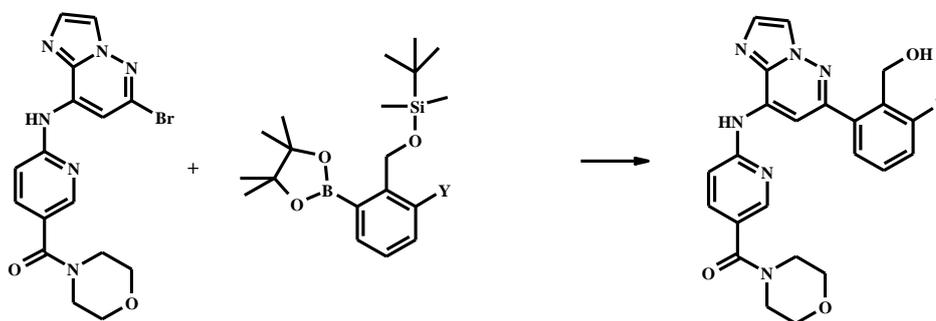
10 Ejemplo 48

Formación de urea.

Se añade ml de la anterior solución patrón en una porción a una solución agitada de 86 μ l de ciclohexilamina en 1,0 ml de dicloroetano. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con 2 ml de dicloroetano, se le añaden 4 ml de agua y se calienta la mezcla hasta que se disuelven los sólidos. Se separan las fases, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se filtra en caliente. Al enfriar se forma un precipitado blanco. Se elimina el disolvente centrifugando con vacío. Se purifica el residuo por HPLC, obteniéndose 24 mg de producto en forma de sólido blanco mate.

Ejemplo 49

En un microondas se mantiene a 120°C durante 30 min una mezcla del bromuro de imidazopiridina (0,14 mmoles), el ácido aril-borónico (0,14 mmoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,014 mmoles), el dimetiléter del etilenglicol (3 ml) y una solución acuosa de Na_2CO_3 (1 M, 1 ml). Se reparte la suspensión resultante entre agua y acetato de etilo y se sigue extrayendo la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran con vacío. Se trata el producto en bruto con LiOH (0,28 mmoles) en $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 10 ml) y se agita vigorosamente la suspensión resultante durante una noche. Se reparte la suspensión entre agua y acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 , se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto por cromatografía (MeOH al 5% en DCM).

Ejemplo 50

En un microondas se agita a 120°C durante 0,5 horas una mezcla del bromuro de imidazopiridazina (0,16 mmoles), el aril-boronato (0,16 mmoles), Pd(dba)₂ (0,005 mmoles), el ligando Xphos (0,01 mmoles) y K₃PO₄ (0,32 mmoles) en n-BuOH:H₂O (5:1, 3,6 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se disuelve en 10 ml de MeOH con 2 gotas de H₂SO₄ conc. y entonces se agita durante 30 min. Se neutraliza la solución con NaHCO₃ sólido, se extrae con diclorometano (20 ml) y se seca con MgSO₄. Después de la concentración de la mezcla reaccionante con vacío se realiza la purificación por cromatografía flash (MeOH al 0-10% en DCM).

Ejemplo 51

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

Este ensayo es una captura del producto fosforilado radiactivo P³³ por filtración. Las interacciones de la Btk, el sustrato peptídico SH₂ biotinilado (homología Src) y el ATP conducen a la fosforilación del sustrato peptídico. El producto biotinilado se fija sobre las esferillas de estreptavidina-Sepharose. Todos los productos radiomarcados, fijados, se detectan con un contador de centelleo.

Las placas empleadas para el ensayo son placas de polipropileno de 96 hoyos (Greiner) y placas filtro PVDF hidrófilas de 1,2 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-NH₂), ATP 100 µM (Sigma), imidazol 8 mM (Sigma, pH = 7,2), glicerina-2-fosfato 8 mM (Sigma), EGTA 200 µM (Roche Diagnostics), MnCl₂ 1 mM (Sigma), MgCl₂ 20 mM (Sigma), 0,1 mg/ml de BSA (Sigma), DTT 2 mM (Sigma), ATP P³³ 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 IC₅₀ se calculan a partir de 10 puntos de datos por compuesto empleando los datos obtenidos en un molde de ensayo de placa estándar de 96 hoyos. Se ensayan un compuesto de control y siete inhibidores desconocidos en cada placa y cada placa se analiza dos veces. De forma típica se diluyen los compuestos en concentraciones semi-log partiendo de 100 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, MnCl₂, MgCl₂, BSA).

2) preparación de las esferillas.

a.) se enjuagan las esferillas por centrifugación a 500 g.

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

3) se preincuba la mezcla reaccionante sin sustrato (tampón de ensayo, DTT, ATP, ATP P³³) y mezcla con sustrato (tampón de ensayo, DTT, ATP, ATP P³³, 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 H₂O

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 P³³ en cpm en el contador de centelleo.

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

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

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

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

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

Los resultados representativos se recogen en la tabla Z.

Tabla Z

Compuesto	inhibición de la Btk, IC ₅₀ (μM)
I-43	0,013
I-45	0,015

Ejemplo 52

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 10⁶/ml en frascos de cultivo de tejidos. El día del ensayo se cuentan las células y se ajustan a una concentración de 1 x 10⁶/ml en medio de crecimiento suplementado con FLUO-3AM 1μM (TefLabs n° de cat. 0116, preparado en DMSO anhidro y 10% de ácido plurónico) en un frasco de cultivo de tejidos y se incuban a 37°C (4% CO₂) durante una h. Para eliminar el colorante extracelular se recogen las células por centrifugación (5 min, 1000 rpm), se suspenden de nuevo en tampón FLIPR (descrito a continuación) a razón de 1 x 10⁶ células/ml y después se dispensan en placas de 96 hoyos negro/transparente recubiertas con poli-D-lisina (BD n° de cat. 356692) a razón de 1 x 10⁵ células por hoyo. Se añaden los compuestos a ensayar en diferentes concentraciones que van de 100 μM a 0,03 μM (7 concentraciones, ver detalles a continuación) y se mantienen en incubación con células a t.amb. durante 30 min. Se estimula la señalización de Ca²⁺ de las células de Ramos con la adición de 10 μg/ml de anti-IgM (Southern Biotech, n° de cat. 2020-01) y se mide en un aparato FLIPR (Molecular Devices, captura las imágenes de placas de 96 hoyos utilizando una cámara CCD con un láser de argón de excitación a 480 nm).

Medios/tampones:

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

Detalles de dilución de los compuestos:

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

Ensayo y análisis:

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 IC₅₀ empleando un ajuste de curva no lineal (programa GraphPad Prism). En la tabla III se recogen resultados representativos.

Ejemplo 53

Composiciones farmacéuticas

Composición para la administración oral (A)

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

- 5 Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen unos 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%

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

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

15

Formulación parenteral (D)

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

- 20 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.

Formulación de supositorio (E)

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

ES 2 462 642 T3

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.

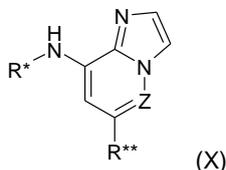
Formulación tópica (F)

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

- 5 La anterior invención se ha descrito con algún detalle a título ilustrativo y de ejemplo, para facilitar la claridad y la comprensión.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula X



5 en la que

Z es carbono o nitrógeno;

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

en los que:

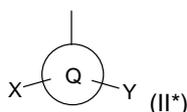
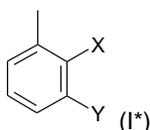
10 R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano o halo-alquilo C₁₋₆,

R² es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NH, -S(=O)₂; O, NR³ o alquilo C₁₋₆,

R³ es H o R⁴;

15 R⁴ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril- alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano, alquilo C₁₋₆-sulfonilo, heterocicloalquilo o halo-alquilo C₁₋₆;

R** es un grupo de la fórmula I* o II*



20 Q es pirrolilo, cicloalquilo o cicloalqueno;

X es o-hidroximetilo;

Y es H, -R⁵-R⁶, -R⁶ o -R⁵-R⁶-R⁷;

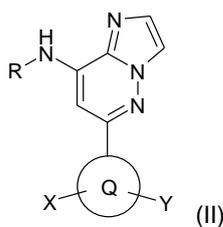
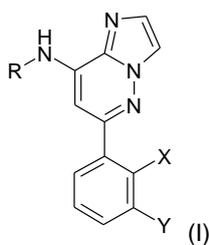
R⁵ es -NHC(=O), -NHC(=O)NR⁵, -(CH₂)_nC(=O)NR⁵, -NH o -(CH₂)_nC(=O); en el que n es el número 0, 1 ó 2; y R⁵ es H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o hidroxil-alquilo C₁₋₆;

25 R⁶ es alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, amido, amido-alquilo C₁₋₆, ciano y trialquilsilanilo; y

30 R⁷ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo, o está opcionalmente conectado a un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, de modo que los dos anillos formen un sistema de anillos fusionados bicíclico espirocíclico, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, de la fórmula I o de la fórmula II



40 en las que:

R es H, -R¹, -R¹-R²-R³ o -R²-R³;

R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano o halo-alquilo C₁₋₆;

R² es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NH, o -S(=O)₂;

45 R³ es H o R⁴;

R⁴ es alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano o halo-alquilo C₁₋₆;

X es o-hidroximetilo;

5 Y es H, -R⁵-R⁶, -R⁶ o -R⁵-R⁶-R⁷;

R⁵ es -NHC(=O) o -(CH₂)_nC(=O);

n es el número 0, 1 ó 2;

R⁶ es alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano o trialquilsilanilo; y

10

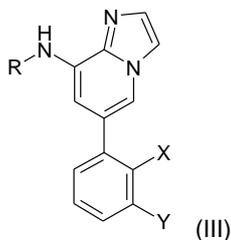
R⁷ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, oxo, ciano o trialquilsilanilo, o está opcionalmente conectado a un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, de modo que los dos anillos forman un sistema bicíclico fusionado o espirocíclico, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo;

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

3. El compuesto de la reivindicación 1, que es de la fórmula III:



en la que:

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

25 R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano o halo-alquilo C₁₋₆;

R² es -C(=O) o -C(=O)NH;

R³ es H o R⁴;

30 R⁴ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano, alquilo C₁₋₆-sulfonilo, heterocicloalquilo o halo-alquilo C₁₋₆;

X es o-hidroximetilo;

35 Y es H, -R⁵-R⁶, -R⁶ o -R⁵-R⁶-R⁷;

R⁵ es -NHC(=O), -NHC(=O)NR^{5'}, -(CH₂)_nC(=O)NR^{5'}, -NH o -(CH₂)_nC(=O);

n es el número 0, 1 ó 2; y

R^{5'} es H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o hidroxil-alquilo C₁₋₆;

R⁶ es alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo, o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano o trialquilsilanilo; y

40

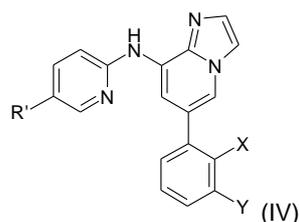
R⁷ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo, o está opcionalmente conectado a un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, de modo que los dos anillos forman un sistema bicíclico fusionado o espirocíclico, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo;

45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

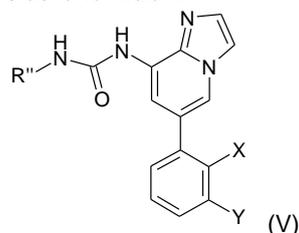
4. El compuesto de la reivindicación 1, que es de la fórmula IV



en la que:

- R^1 es $-R^2-R^3$ o $-R^3$;
 R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NH$, $-S(=O)_2$, O, NR^3 o alquilo C_{1-6} ;
 R^3 es H o R^4 ;
 R^4 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano, alquilo C_{1-6} -sulfonilo, heterocicloalquilo o halo-alquilo C_{1-6} ;
X es o-hidroximetilo;
Y es H, $-R^5-R^6$, $-R^6$ o $-R^5-R^6-R^7$;
 R^5 es $-NHC(=O)$, $-NHC(=O)NR^5$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^5$, $-NH$ o $-(CH_2)_nC(=O)$;
n es el número 0, 1 ó 2;
 R^5 es H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o hidroxilo-alquilo C_{1-6} ;
 R^6 es alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, amido, amido alquilo C_{1-6} , ciano, alquilo C_{1-6} -sulfonilo y trialquilsilanilo; y
 R^7 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo, o está opcionalmente conectado a un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, de modo que los dos anillos forman un sistema bicíclico fusionado o espirocíclico, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, que es de la fórmula V

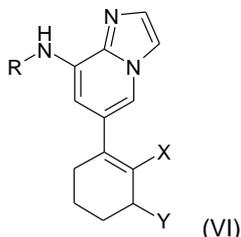


en la que:

- R'' es H o R^4 ;
 R^4 es alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, alquilo C_{1-6} -sulfonilo, ciano, heterocicloalquilo o halo-alquilo C_{1-6} ;
X es o-hidroximetilo;
Y es H, $-R^5-R^6$, $-R^6$ o $-R^5-R^6-R^7$;
 R^5 es $-NHC(=O)$, $-NHC(=O)NH$, $-(CH_2)_nC(=O)NH$ o $-(CH_2)_nC(=O)$;
n es el número 0, 1 ó 2; y
 R^6 es alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo, o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano y trialquilsilanilo; y
 R^7 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo, o está opcionalmente conectado a un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, de modo que los dos anillos forman un sistema bicíclico fusionado o espirocíclico, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, que es de la fórmula VI:



5 en la que:

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

R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano o halo-alquilo C_{1-6} ;

R^2 es $-C(=O)$ o $-C(=O)NH$;

10 R^3 es H o R^4 ;

R^4 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano, alquilo C_{1-6} -sulfonilo, heterocicloalquilo o halo-alquilo C_{1-6} ;

15 X es o-hidroximetilo;

Y es H, $-R^5-R^6$, $-R^6$ o $-R^5-R^6-R^7$;

R^5 es $-NHC(=O)$, $-NHC(=O)NR^{5'}$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^{5'}$, $-NH$ o $-(CH_2)_nC(=O)$;

n es el número 0, 1 ó 2; y

$R^{5'}$ es H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o hidroxilo-alquilo C_{1-6} ;

20 R^6 es alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo, o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano y trialquilsilanilo; y

R^7 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo, o está opcionalmente conectado a un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, de modo que los dos anillos forman un sistema bicíclico fusionado o espirocíclico, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, oxo, ciano y trialquilsilanilo;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El uso de un compuesto de la fórmula X según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune.

35

8. El uso según la reivindicación 7, en donde el estado es artritis reumatoide.

9. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según la reivindicación 1 mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.