

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 530**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2012 E 12707342 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2683709**

54 Título: **Derivados piridinil- y piperazinil-metiloxi-arílicos útiles como inhibidores de tirosina quinasa de bazo (SYK)**

30 Prioridad:

11.03.2011 GB 201104153

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

21.07.2015

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**ATKINSON, FRANCIS LOUIS;
BARKER, MICHAEL DAVID;
LIDDLE, JOHN y
WILSON, DAVID MATTHEW**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 541 530 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados piridinil- y piperazinil-metiloxi-arílicos útiles como inhibidores de tirosina quinasa de bazo (SYK)

La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos que tienen actividad frente a la tirosina cinasa del bazo (Syk), a procedimientos para su preparación, a formulaciones farmacéuticamente aceptables que los contienen y a su uso en terapéutica.

La Syk es una tirosina cinasa no asociada con el receptor que está implicada en el acoplamiento de los inmunoreceptores activados para señalar sucesos corriente abajo que median en diversas respuestas celulares, incluyendo la proliferación, la diferenciación, y la fagocitosis. La Syk es expresada ampliamente en las células hematopoyéticas. Los inhibidores de la Syk tienen actividades potenciales anti-inflamatorias e inmunomoduladoras. Ellos inhiben la señalización mediada por la Syk del receptor épsilon y gamma Fc de IgG y del receptor BCR (receptor de células B), dando como resultado la inhibición de la activación de las células cebadas, macrófagos, y células B y las respuestas inflamatorias y daño de los tejidos relacionados. Las células cebadas desempeñan un papel importante en las reacciones de hipersensibilidad de tipo I y han sido implicadas en la urticaria, asma bronquial, anafilaxis y otras afecciones alérgicas. Por consiguiente, los inhibidores de la Syk han atraído el interés en una serie de áreas terapéuticas, incluyendo el tratamiento de la artritis reumatoide, linfoma de células B, asma, rinitis y trastornos cutáneos tales como urticaria aguda y crónica, mastocitosis, lupus cutáneo, dermatitis atópica, enfermedades autoinmunes ampollas incluyendo pénfigo y penfigoide y otras enfermedades de la piel mediadas por las células cebadas.

Las urticarias agudas y crónicas son enfermedades comunes de la piel que se cree que afectan alrededor del 25 % de la población total dentro de los Estados Unidos. Aunque la urticaria se puede desencadenar por reacciones alérgicas, muchos casos tienen una etiología que no está clara. La urticaria crónica se define cuando están presentes ronchas muy extendidas durante más de 6 semanas. Hay muchas similitudes patológicas en los pacientes de urticaria crónica, en términos de extensión de las ronchas en la piel, con reacciones, inducidas por alérgenos, de desgranulación de las células cebadas y basófilos a través de la activación de la IgE. Alrededor del 40 % de los pacientes de urticaria crónica contienen auto-anticuerpos IgG en suero dirigidos hacia IgE o el receptor de IgE (Receptor Épsilon Fc) y se cree que estos auto-anticuerpos dirigen la liberación de la histamina y otros mediadores a través de la desgranulación de las células cebadas y los basófilos. Los inhibidores de la Syk deberían inhibir la respuesta de señalización post activación de Épsilon Fc mediada por IgE e inhiben la liberación del mediador que se sabe que está implicado en el prurito crónico en múltiples enfermedades.

La mastocitosis cutánea se define como una acumulación excesiva de células cebadas en la piel que normalmente se ve tanto en la población pediátrica como en la población adulta. Es una enfermedad rara que se cree es debida a una disregulación en la capacidad proliferativa de las células cebadas. La producción excesiva de células cebadas en la piel lleva a un aumento de la liberación de citocinas e histaminas que lleva a picores, lesiones de la piel, y en algunos casos en los que hay una implicación sistémica, a shock anafiláctico o bajada de tensión.

El lupus cutáneo es una afección de la piel que se encuentra en algunos pacientes con una forma discoide de lupus eritematoso. El trastorno se caracteriza por la aparición de un exantema rojo en la cara o en el cuero cabelludo y otras áreas del cuerpo y se sabe que las células cebadas y la deposición de anticuerpos están implicadas en las lesiones.

Un inhibidor de la Syk aplicado tópicamente debería disminuir la producción de citocinas, histaminas y otros mediadores llevando potencialmente a reducir los picores y la infiltración inflamatoria en la piel.

La dermatitis atópica es un trastorno inflamatorio de la piel muy común y a veces de larga duración caracterizado por enrojecimiento y prurito. La enfermedad aparece a menudo con otras afecciones alérgicas tales como fiebre del heno o asma, se encuentra predominantemente en niños pequeños y es exacerbada por contacto con alérgenos. Se entiende que la implicación de las células cebadas lleva a los picores característicos y a escarificaciones excesivas que pueden llevar a un aumento de las infecciones bacterianas en la piel. La aplicación tópica de un inhibidor de la Syk podría reducir estos síntomas.

Las enfermedades autoinmunes ampollas incluyendo pénfigo y penfigoide son enfermedades de la piel agudas y crónicas que incluyen la formación de ampollas. El penfigoide ampolloso (BP) es un trastorno de la piel crónico, autoinmune, subepidérmico, que forma ampollas (a diferencia del pénfigo en el que la formación de ampollas es intraepidérmica). Estas enfermedades raras generalmente afectan a las personas mayores de 70 años. Se generan autoanticuerpos frente a la capa de la membrana base de la piel que llevan a la activación del complemento y otros mediadores inflamatorios. El proceso inflamatorio inicia una liberación de enzimas que degradan las proteínas de las capas hemidesmosómicas llevando eventualmente a la formación de ampollas cuando las capas de la piel se deshacen. Generalmente antes del inicio de las ampollas aparecen exantema y prurito tipo urticaria, de modo que la inhibición de la desgranulación de las células cebadas y de la producción de citocina post-activación del anticuerpo IgG en los macrófagos con un inhibidor de la Syk podría ser beneficiosa en estas enfermedades.

La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad autoinmune que afecta aproximadamente al 1 % de la población. Se caracteriza por la inflamación de las articulaciones que lleva a la destrucción debilitante de huesos y cartílagos.

Estudios clínicos recientes con rituximab, que causa una depleción reversible de las células B, (J.C.W. Edwards et al 2004, New Eng. J. Med. 350: 2572-2581), han demostrado que dirigirse a la función de las células B es una estrategia terapéutica apropiada en las enfermedades autoinmunes tales como RA. Los beneficios clínicos se correlacionan con una reducción de los anticuerpos auto-reactivos (o factor F reumatoide) y estos estudios dan a

5 entender que la función de las células B y ciertamente la producción de auto-anticuerpos son fundamentales para la continuación de la patología de la enfermedad.

Estudios realizados utilizando células de ratones deficientes en Syk han demostrado un papel no redundante de esta cinasa en la función de las células B. La deficiencia en Syk se caracteriza por un bloqueo del desarrollo de células B (M. Turner et al 1995 Nature 379: 298-302 y Cheng et al 1995, Nature 378: 303-306). Estos estudios, junto con

10 estudios en células B maduras deficientes en Syk (Kurasaki et al 2000, Immunol. Rev. 176:19-29), demostraron que se requiere la Syk para la diferenciación y activación de las células B. Por tanto, la inhibición de la Syk en los pacientes de artritis reumatoide es probable que bloquee la función de las células B y con ello reduce la producción de factor reumatoide. En adición al papel de la Syk en la función de las células B, es de relevancia para el tratamiento de la artritis reumatoide, el requisito de la actividad de Syk en la señalización del receptor Fc (FcR). Se

15 ha sugerido que la activación de FcR por complejos inmunes en la artritis reumatoide contribuye a la liberación de múltiples mediadores pro-inflamatorios.

La contribución de los procesos dependientes de Syk a la patología de la artritis reumatoide ha sido revisada por Wong et al (2004, *ibid*).

Se han publicado los resultados de un ensayo clínico como prueba de concepto de 12 semanas para el inhibidor de la Syk R788 (fostamatinib disódico, Rigel): Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk inhibitor: A twelve-week,

20 randomized, placebo-controlled trial, Arthritis & Rheumatis, 58(11), 2008, 3309-3318.

Los inhibidores de la Syk pueden ser útiles también en la terapia del cáncer, específicamente en neoplasias malignas tipo hemo, particularmente linfomas no Hodgkin incluyendo los linfomas foliculares (FL), de células del manto, de células Burkitt y de células B grandes difusas (DLBCL).

Algunos estudios han demostrado que la Syk es desregulada por la sobreexpresión y/o por la activación constitutiva en una variedad de tumores primarios de linfoma B y también en las líneas celulares de linfoma B. La Syk, a través de la ruta PI3K / AKT, la ruta PLD y la señalización independiente de AKT, activa la proteína mTOR (mammalian target of rapamycin) que a su vez aumenta la supervivencia y proliferación de las células B. La inhibición de Syk *in vitro*, produce una disminución de la activación de mTOR y una reducción de la clonicidad en las células FL. La

30 inhibición de Syk con curcumina en un modelo murino de linfoma B (BKS-2) dio una reducción significativa de carga tumoral medida por el número total de esplenocitos. (Leseux L. *et al.* Blood 15 Dec 2006, Vol 108, No 13 pp 4156-4162 y Gururajan M. *et al.* Journal of Immunology, 2007, 178 pp 111-121).

Los resultados de un ensayo clínico de fase 2 de R788 (fostamatinib disódico) en pacientes con linfoma no Hodgkin (NHL) de células B recidivante o refractaria demuestran que el compuesto es bien tolerado por estos pacientes, así como un beneficio terapéutico en los pacientes que sufren linfoma de células B grandes difusas (DLBCL) y leucemia

35 linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (CLL/SLL). A pesar del hecho de que los pacientes inscritos en este ensayo tenían la enfermedad avanzada y no habían respondido al tratamiento con terapias comercializadas, un número significativo de pacientes respondieron particularmente a la inhibición de la Syk con R788 (Chen et al Blood 2008 Vol 111 pp 2230-2237, www.Rigel.com)

Los inhibidores de la Syk pueden ser útiles también en el tratamiento del asma y rinitis alérgicas ya que son importantes en la transducción de señales celulares corriente abajo asociadas con los receptores FcεR1 y/o FcγR1 interconectados, y la Syk se posiciona pronto en la cascada de señalización. En las células cebadas, por ejemplo, la secuencia temprana de señalización de FcεR1 que sigue al entrecruzamiento con alérgeno de los complejos de receptor-IgE incluye en primer lugar Lyn (una tirosina cinasa de la familia Src) y después Syk.

Las rinitis alérgicas y el asma son enfermedades asociadas con reacciones de hipersensibilidad y sucesos inflamatorios que implican a una multitud de tipos de células incluyendo las células cebadas, los eosinófilos, las células T y las células dendríticas. Después de la exposición al alérgeno, los receptores de inmunoglobulina de alta afinidad para IgE (FcεR1) e IgG (FcγR1) se entrecruzan y activan los procesos corriente abajo en las células cebadas y otros tipos de células llevando a la liberación de mediadores pro-inflamatorios y espasmógenos de las vías respiratorias. En las células cebadas, por ejemplo, el receptor de IgE entrecruzado con alérgeno lleva a la liberación de mediadores incluyendo histamina a partir de gránulos pre-formados, así como a la síntesis y liberación de mediadores lipídicos nuevamente sintetizados incluyendo las prostaglandinas y los leucotrienos.

50

Se ha demostrado que el inhibidor de Syk R112 (Rigel), administrado intranasalmente en un estudio en fase I/II para el tratamiento de la rinitis alérgica, produce una disminución estadísticamente significativa en PGD₂, un mediador

55 inmune clave que está estrechamente relacionado con mejorías en la rinorrea alérgica, y además es seguro a lo largo de un intervalo de indicadores, proporcionando de este modo la primera evidencia de la seguridad y eficacia clínica de un inhibidor tópico de la Syk (véase Meltzer, Eli O.; Berkowitz, Robert B.; Grossbard, Elliott B. Un inhibidor intranasal de la Syk (R112) mejora los síntomas de las rinitis alérgicas estacionales en los alrededores de un parque.

Journal of Allergy and Clinical Immunology (2005), 115(4), 791-796). En otro ensayo clínico de fase II, para las rinitis alérgicas, se demostró sin embargo que el R112 tenía una falta de eficacia frente al placebo (Clinical Trials gov Identifier NCT0015089).

5 El documento WO 03/057695 (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc) describe 1,6-naftiridinas que tienen actividad inhibidora de la Syk. Estas naftiridinas están descritas también en "Discovery and SAR of Novel [1,6] Naphthyridines as Potent Inhibitors of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 1415 – 1418). Esto ha ido seguido de dos solicitudes de patentes más recientes, WO 2010/015518 y WO 2010/015529 (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc), que describen naftiridinas sustituidas con 4-dimetilamino-fenilo y naftiridinas sustituidas, respectivamente.

10 El documento WO 04/035604 describe los co-ordinados estructurales de la proteína Syk humana.

Sin embargo sigue existiendo la necesidad de identificar otros compuestos que son inhibidores de la Syk.

Descripción de los dibujos

La Figura 1 presenta el patrón de difracción XRPD para la FORMA 1.

La Figura 2 presenta el espectro FT-Raman para la FORMA 1.

15 La Figura 3 presenta el termograma de DSC de la FORMA 1.

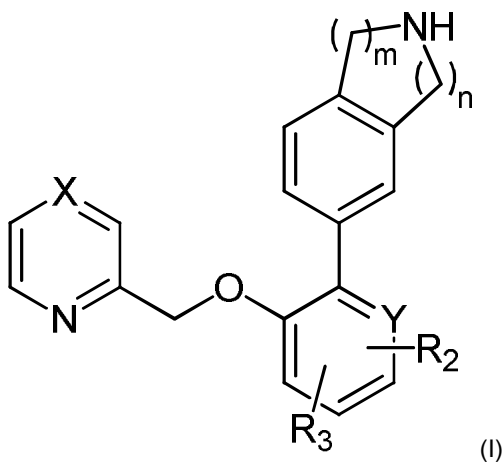
La Figura 4 presenta el patrón de difracción XRPD para la FORMA 2.

La Figura 5 presenta el espectro FT-Raman para la FORMA 2.

La Figura 6 presenta el termograma de DSC de la FORMA 2.

Descripción de la invención

20 Por lo tanto, en una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



en la que:

X es CR₁ o N;

Y es CH, C o N;

25 R₁ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

R₂ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, halo, -C(O)-alquilo C₁₋₆, CN, halo-alquilo C₁₋₆ o C(O)NR₄R₅;

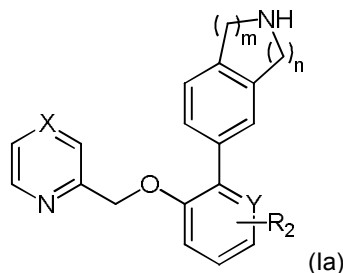
R₃ es hidrógeno o alcoxi C₁₋₆;

R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y

30 m y n son números enteros seleccionado cada uno independientemente de 1 y 2; o una de sus sales.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ia);



en la que:

X es CR₁ o N;

5 Y es CH, C o N;

R₁ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

R₂ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, halo o -C(O)-alquilo C₁₋₆; y

m y n son números enteros seleccionados cada uno independientemente de 1 y 2; o

una de sus sales.

10 En una realización X es CR₁ o N. En otra realización X es CR₁.

En una realización Y es CH, C o N. En otra realización Y es CH. En otra realización Y es C. En una realización adicional Y es N.

En una realización R₁ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆. En otra realización R₁ es metilo, metoxi o hidrógeno.

15 En una realización R₂ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, halo, -C(O)-alquilo C₁₋₆, CN, halo-alquilo C₁₋₆ o C(O)NR₄R₅. En una realización R₂ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, halo o -C(O)-alquilo C₁₋₆. En otra realización R₂ es hidrógeno, metoxi, fluoro, -C(O)CH₃ o trifluorometilo. En otra realización R₂ es hidrógeno, metoxi, fluoro o -C(O)CH₃. En una realización adicional R₂ es hidrógeno, metoxi o -C(O)CH₃.

En una realización R₃ es hidrógeno o alcoxi C₁₋₆. En una realización R₃ es hidrógeno, o metoxi.

20 En una realización R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆. En otra realización R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄. En una realización adicional R₄ es hidrógeno o metilo.

En una realización R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆. En otra realización R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄. En una realización adicional R₅ es hidrógeno o metilo.

25 En una realización m y n son números enteros seleccionados cada uno independientemente de 1 y 2. En otra realización m es 2 y n es 1 o 2. En otra realización n es 1 y m es 1 o 2. En una realización adicional m y n son ambos 2.

En una realización X es CR₁, y R₁ es metilo. En otra realización, X es CR₁, R₁ es metilo e Y es C. En una realización adicional, X es CR₁, R₁ es metilo, Y es C y R₂ es metoxi. En otra realización adicional, X es CR₁, R₁ es metilo, Y es C, R₂ es metoxi y R₃ es hidrógeno. En otra realización adicional más, X es CR₁, R₁ es metilo, Y es C, R₂ es metoxi, R₃ es hidrógeno, m es 2 y n es 2.

30 En una realización, el compuesto de la fórmula (I) se selecciona de:

7-(3-(((4-metil-2-piridinil)metil)oxi)-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

7-(2-(metiloxi)-6-(((4-metil-2-piridinil)metil)oxi)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

7-(4-(metiloxi)-2-(((4-metil-2-piridinil)metil)oxi)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

1-[4-(((4-metil-2-piridinil)metil)oxi)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;

35 7-(6-metil-3-(((4-metil-2-piridinil)metil)oxi)-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

1-[4-((2-pirazinilmetil)oxi)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;

7-(5-fluoro-2-(((4-metil-2-piridinil)metil)oxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

- 7-(5-metil-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
- 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
- 7-(5-etiloxi)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
- 7-(4-(metiloxi)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
- 5 4-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)-3-(1,2,3,4-tetraidro-7-isoquinolinil)benzonitrilo;
- 7-[2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)-5-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
- 7-(5-(metiloxi)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
- 7-(5-(1,1-dimetiletil)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
- N-metil-4-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)-3-(2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)benzamidia;
- 10 4-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)-3-(2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)benzamidia;
- N,N-dimetil-4-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)-3-(1,2,3,4-tetraidro-7-isoquinolinil)benzamidia;
- 4-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)-3-(1,2,3,4-tetraidro-7-isoquinolinil)benzamidia;
- 7-(2,3-bis(metiloxi)-6-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;
- 7-(2,3-bis(metiloxi)-6-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;
- 15 7-[2-[[4-(metiloxi)-2-piridinil]metil]oxi)fenil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;
- 1-[4-[(2-piridinilmetil)oxi]-3-(2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona, trifluoroacetato;
- 7-[6-metil-3-[(2-pirazinilmetil)oxi]-2-piridinil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, trifluoroacetato;
- 7-(6-metil-3-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)-2-piridinil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, trifluoroacetato;
- 7-[5-(metiloxi)-2-[(2-pirazinilmetil)oxi]fenil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, trifluoroacetato ;
- 20 7-[5-(metiloxi)-2-[[4-(metiloxi)-2-piridinil]metil]oxi)fenil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;
- 7-(5-(metiloxi)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, trifluoroacetato;
- 1-[4-[[4-(metiloxi)-2-piridinil]metil]oxi)-3-(2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;
- 1-[4-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)-3-(2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona, trifluoroacetato;
- 7-[2-[[4-(metiloxi)-2-piridinil]metil]oxi)fenil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina, trifluoroacetato;
- 25 7-[6-metil-3-[[4-(metiloxi)-2-piridinil]metil]oxi)-2-piridinil]-1,2,4,5-tetraidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo;
- 7-(5-fluoro-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;
- 7-(5-metil-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;
- 7-(5-etiloxi)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;
- 30 7-(5-(metiloxi)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;
- 4-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)-3-(2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)benzonitrilo
- 7-[2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)-5-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;
- 7-(5-(1,1-dimetiletil)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;
- 7-(5-cloro-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;
- 35 7-(3-[[4-etil-2-piridinil]metil]oxi)-6-metil-2-piridinil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina
- 7-(6-(1,1-dimetiletil)-3-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)-2-piridinil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;
- 1-[4-[[4-etil-2-piridinil]metil]oxi)-3-(2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;

- 1-[4-({[4-(etiloxi)-2-piridinil]metil}oxi)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;
1-[4-({[4-([2-(metiloxi)etil]oxi)-2-piridinil]metil}oxi)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;
7-{5-(metiloxi)-2-[(2-piridinilmetil)oxi]fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
1-[4-[(2-piridinilmetil)oxi]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)fenil]etanona;
5 7-{5-cloro-2-[(2-piridinilmetil)oxi]fenil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
7-(6-cloro-3-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)-2-piridinil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
7-(6-cloro-3-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)-2-piridinil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
5-{5-acetil-2-[(2-piridinilmetil)oxi]fenil}-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo;
1-[4-[(2-piridinilmetil)oxi]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-6-isoquinolinil)fenil]etanona; y
10 7-{2-(metiloxi)-6-[(2-pirazinilmetil)oxi]fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, hidrocloreto; o una de sus sales.
En una realización, el compuesto de la fórmula (I) se selecciona de:
7-(3-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)-2-piridinil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
7-(2-(metiloxi)-6-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
7-(4-(metiloxi)-2-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
15 1-[4-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;
1-[4-[(2-pirazinilmetil)oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;
7-(5-fluoro-2-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
7-[2-({[4-(metiloxi)-2-piridinil]metil}oxi)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; y
1-[4-[(2-piridinilmetil)oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona; o una de sus sales.
20 En una realización el compuesto de la fórmula (I) es:
7-(3-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)-2-piridinil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
o una de sus sales.
En otra realización el compuesto de la fórmula (I) es:
7-(2-(metiloxi)-6-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
25 o una de sus sales.
En otra realización el compuesto de la fórmula (I) es:
7-(4-(metiloxi)-2-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
o una de sus sales.
En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es:
30 1-[4-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;
o una de sus sales.
Se apreciará en lo que sigue que la frase “un compuesto de la fórmula (I)” pretende incluir un compuesto de la fórmula (Ia).
35 Se apreciará que los compuestos de la fórmula (I) y sus sales pueden existir en formas solvatadas. En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos. En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) y solvatos de los mismos. En una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) como la base libre.

Los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de la Syk.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo" como se usa aquí incluyen, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isobutilo, isopropilo, t-butilo y 1,1-dimetilpropilo.

Como se usa en esta memoria, el término "alcoxi" se refiere a una cadena alcoxi saturada lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alcoxi C₁₋₆ significa un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono. Los ejemplos de "alcoxi" como se usa en esta memoria incluyen, pero sin limitarse a ellos, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi o hexiloxi.

Como se usa en esta memoria, el término "halo" o, alternativamente, "halógeno" se refiere a fluoro, cloro o bromo.

Como se usa en esta memoria, el término "haloalquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono, sustituida con átomos de halo. Por ejemplo, halo-alquilo C₁₋₆ significa un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono, sustituido con 1 a 3 átomos de halo por átomo de carbono. Los ejemplos de "haloalquilo" como se usa en esta memoria incluyen, pero sin limitarse a ellos, fluorometilo, di-fluorometilo, y tri-fluorometilo.

Como se usa en esta memoria, el término "farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y formas farmacéuticas que son, según un criterio médico autorizado, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, u otros problemas o complicaciones, acordes con una relación razonable beneficio/riesgo. Los expertos podrán apreciar que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula (I).

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto objeto y que presentan mínimos efectos toxicológicos indeseados. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación final del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre con una base o ácido adecuados, respectivamente. En efecto, en ciertas realizaciones de la invención, las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser preferidas sobre la base libre respectiva o el ácido libre respectivo porque tales sales imparten mayor estabilidad o solubilidad a la molécula facilitando de este modo la formulación en una forma farmacéutica.

Los compuestos de la fórmula (I) son básicos y por consiguiente generalmente son capaces de formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido representativas farmacéuticamente aceptables incluyen hidrocloreto, hidrobromuro, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, *p*-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, *o*-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tannato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), *p*-aminobencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato (tosilato), naftaleno-2-sulfonato, etanodisulfonato, y 2,5-dihidroxibenzoato. En una realización, la presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) que es la sal hidrocloreto, mesilato, fumarato o fosfato. En una realización, la presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) que es el mesilato.

Un compuesto de la fórmula (I) puede existir en forma sólida o líquida. En el estado sólido, el compuesto de la fórmula (I) puede existir en forma cristalina o no cristalina (amorfa), o como una mezcla de las mismas. Para un compuesto de la fórmula (I) que está en forma cristalina, el experto apreciará que se pueden formar solvatos, tales como los solvatos farmacéuticamente aceptables, en los que las moléculas de disolvente se incorporan a la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden incluir disolventes no acuosos tales como, pero sin limitarse a ellos, etanol, isopropanol, n-butanol, i-butanol, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, DMSO, ácido acético, etanolamina y acetato de etilo, o pueden incluir agua como el disolvente que se incorpora a la red cristalina. Los solvatos en los que es el agua el disolvente incorporado a la red cristalina se denominan típicamente "hidratos". Los hidratos incluyen los hidratos estequiométricos y también las composiciones que contienen cantidades variables de agua.

Los expertos apreciarán además que un compuesto de la fórmula (I) que existe en forma cristalina, incluyendo sus diferentes solvatos, puede presentar polimorfismo (esto es, la capacidad de presentarse en diferentes estructuras cristalinas). Estas formas cristalinas diferentes se conocen típicamente como "polimorfos." La invención incluye todos estos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero se diferencian en el

empaquetamiento, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas tales como las propiedades de forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y disolución. Los polimorfos muestran típicamente diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, que se pueden usar para la identificación. El experto en la técnica apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos, usados en la preparación del compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, presión, o disolvente, pueden dar lugar a polimorfos. Además, en ciertas condiciones, un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una forma cristalina de 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (FORMA 1) caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 1, en la que el patrón XRPD se expresa en términos de ángulos 2 theta y se obtiene con un difractómetro que utiliza radiación K α de cobre utilizando los procedimientos descritos aquí. El XRPD de la FORMA 1 muestra picos característicos de ángulos 2 theta a 11,7, 12,7, 13,7 y 16,0.

Alternativamente o adicionalmente, la FORMA 1 de 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina se puede caracterizar por espectroscopía Raman como se muestra en la Figura 2, en la que el espectro se expresa en términos de cm⁻¹ y se obtiene utilizando procedimientos como los descritos aquí. El espectro Raman de la FORMA 1 tiene picos característicos a 2945, 2832, 1610, 1363, 994 y 784.

Alternativamente o adicionalmente, la FORMA 1 de 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina se puede caracterizar por termogramas de calorimetría diferencial de barrido (DSC) como se muestra en la Figura 3, en la que la DSC se llevó a cabo utilizando procedimientos como los descritos aquí.

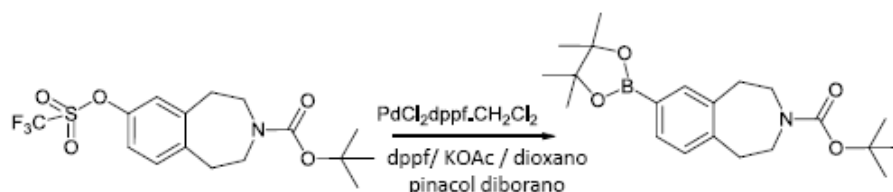
En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (FORMA 2) caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 4, en la que el patrón XRPD se expresa en términos de ángulos 2 theta y se obtiene con un difractómetro que utiliza radiación K α de cobre utilizando los procedimientos descritos aquí. El XRPD de la FORMA 1 presenta picos característicos de ángulos 2 theta a 8,9, 9,9, 13,3, 15,2, 16,7.

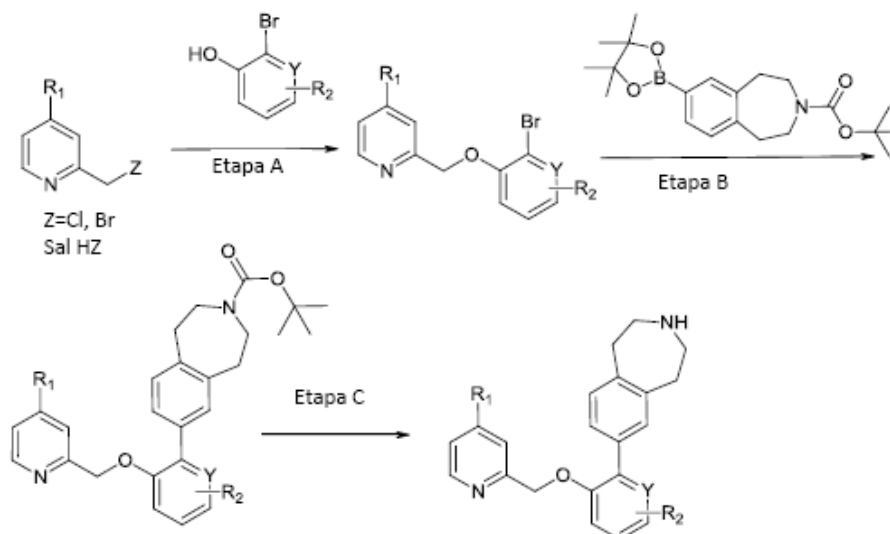
Alternativamente o adicionalmente, la FORMA 2 de 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina se puede caracterizar por espectroscopía Raman como se muestra en la Figura 5, en la que el espectro se expresa en términos de cm⁻¹ y se obtiene utilizando procedimientos como los descritos aquí. El espectro Raman de la FORMA 1 tiene picos característicos a 2934, 1614, 1371, 1005 y 777.

Alternativamente o adicionalmente, la FORMA 2 de 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi}fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina se puede caracterizar por los termogramas de calorimetría diferencial de barrido (DSC) como se muestra en la Figura 6, en la que la DSC se lleva a cabo utilizando métodos como los descritos aquí.

Un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar por los esquemas sintéticos generales descritos a continuación.

Esquema 1



Esquema 2:

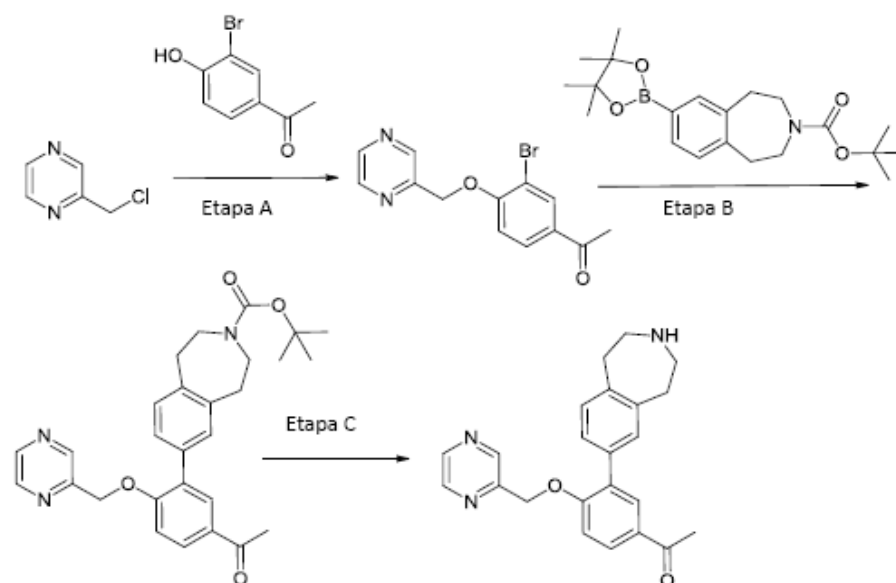
en los que Y, R_1 y R_2 son como se han definido aquí anteriormente.

Etapa A: Carbonato de potasio / DMF

- 5 Etapa B: $PdCl_2.dppf$ / carbonato de cesio / dioxano acuoso / calor; o
tetrakis / carbonato de sodio / DME acuoso / calor

Etapa C: HCl en dioxano; o

ácido trifluoroacético en diclorometano

Esquema 3:

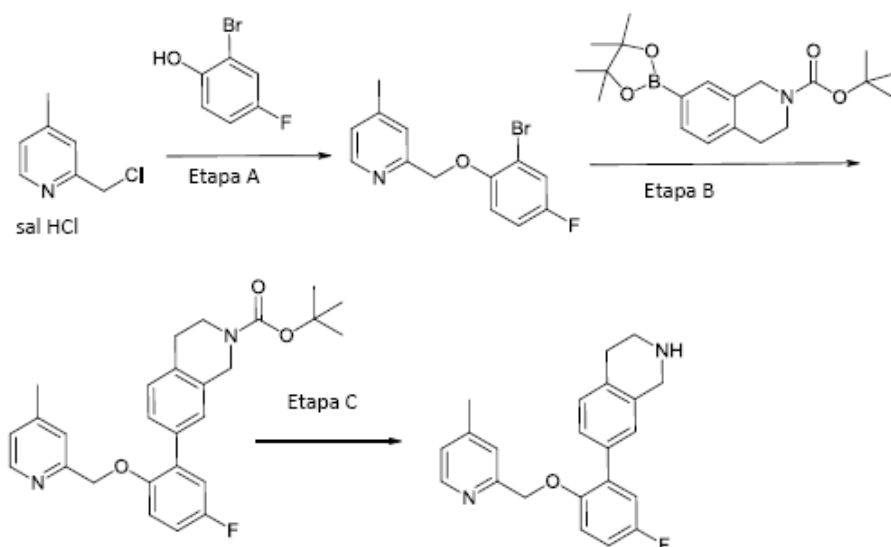
Etapa A: Carbonato de potasio / DMF

Etapa B: Tetrakis / carbonato de sodio / DME acuoso / calor

Etapa C: HCl en dioxano; o

ácido trifluoroacético en diclorometano

Esquema 4:

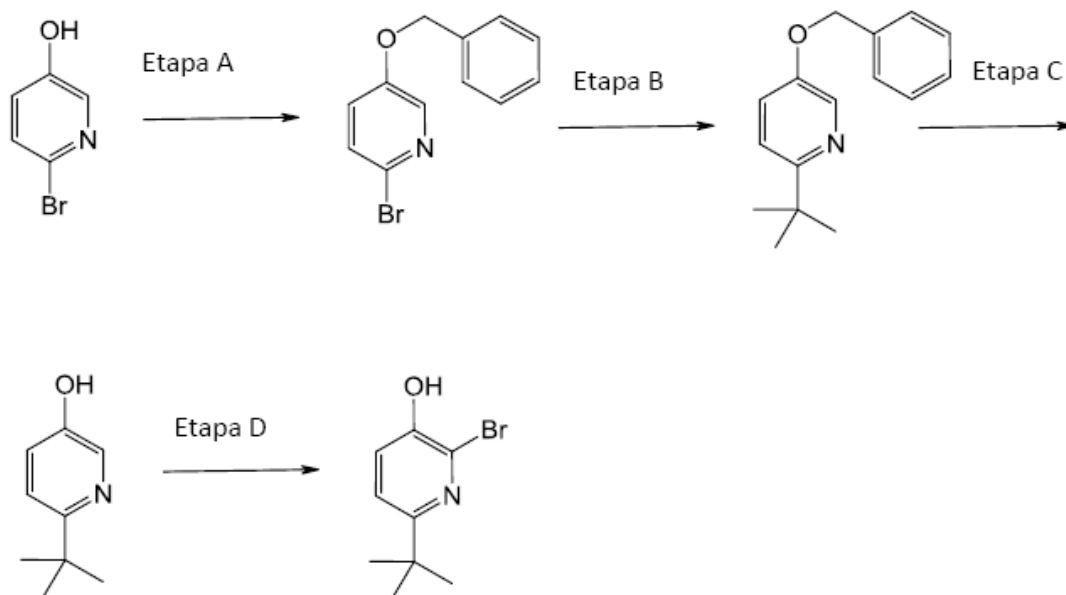


Etapa A: Carbonato de potasio / DMF

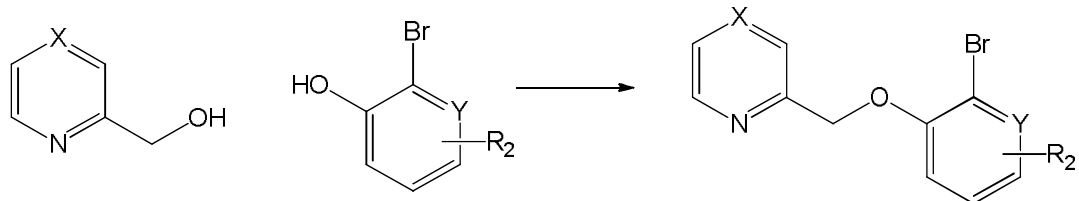
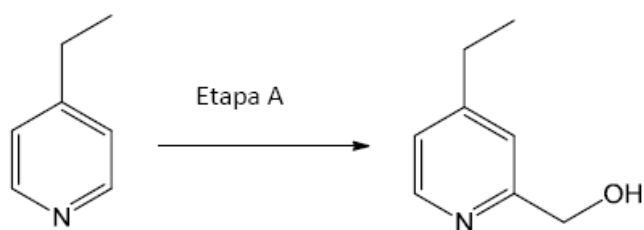
Etapa B: $\text{PdCl}_2\cdot\text{dppf}$ / carbonato de cesio / dioxano acuoso / calor;

- 5 Etapa C: HCl en dioxano; o
ácido trifluoroacético en diclorometano

Esquema 5:

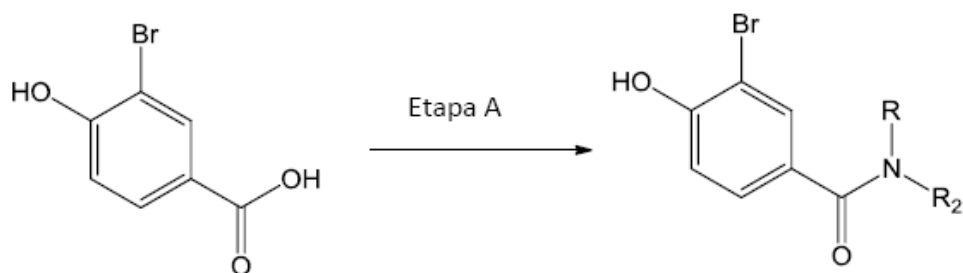


- 10 Etapa A: Carbonato de potasio / DMF / bromuro de bencilo
Etapa B: Cu(I)CN / THF/ cloruro de *terc*-butilmagnesio (en THF)
Etapa C: Pd(OH)_2 al 20 % / H_2 / EtOH
Etapa D: Bromo / piridina

Esquema 6:Etapa A: DEAD / PPh₃ / THF**Esquema 7:**

5

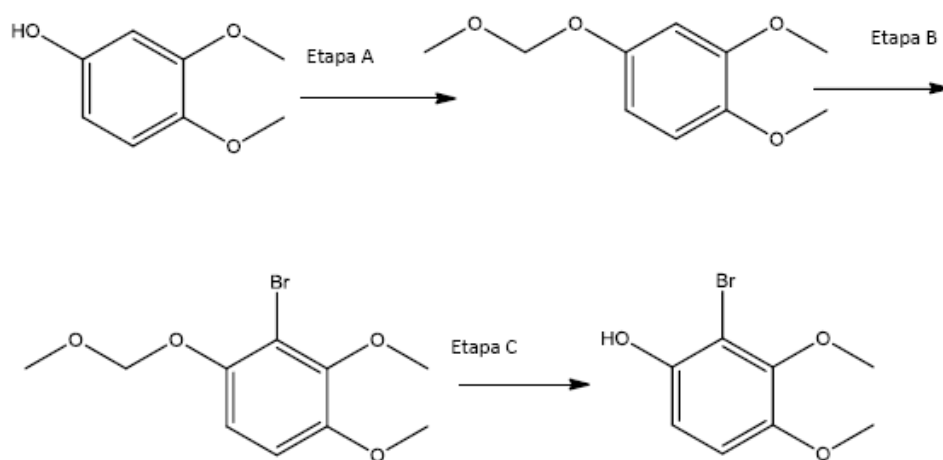
Etapa A: Peroxisulfato de amonio / ácido sulfúrico concentrado / metanol acuoso

Esquema 8:Etapa A: EDC / HOBT / TEA / DCM / RR₂NH

10

Esquema 9:Etapa A: (i) DCM / DMF / cloruro de oxalilo. (ii) NH₃

Esquema 10:

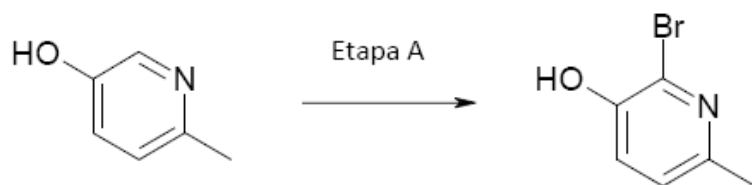


Etapa A: clorometil-metil-éter / DIPEA / DCM

Etapa B: (i) TMEDA / *tert*-BuLi / Et₂O (ii) Bromo

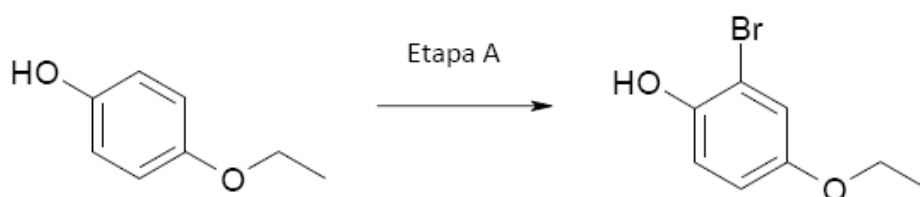
5 Etapa C: Ácido clorhídrico concentrado / metanol

Esquema 11



Etapa A: Bromo / piridina

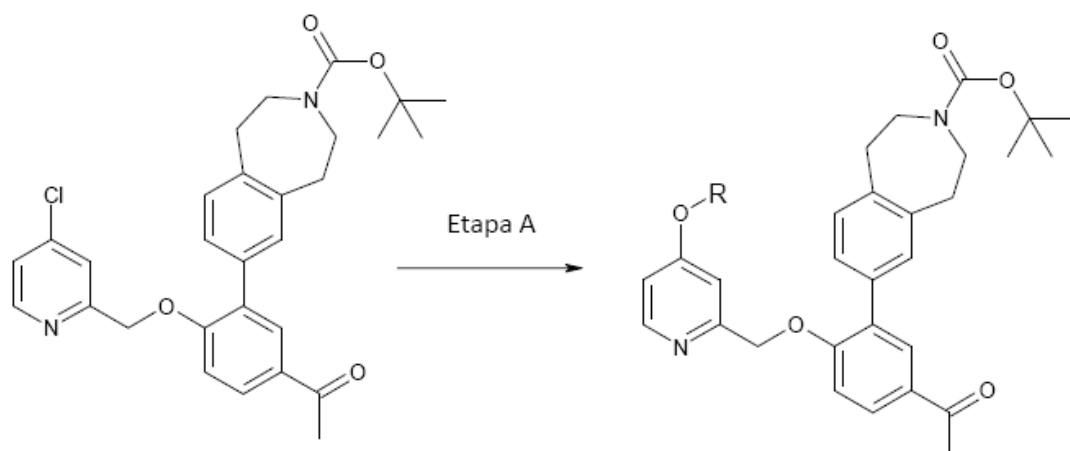
Esquema 12



10

Etapa A: Bromo / cloroformo

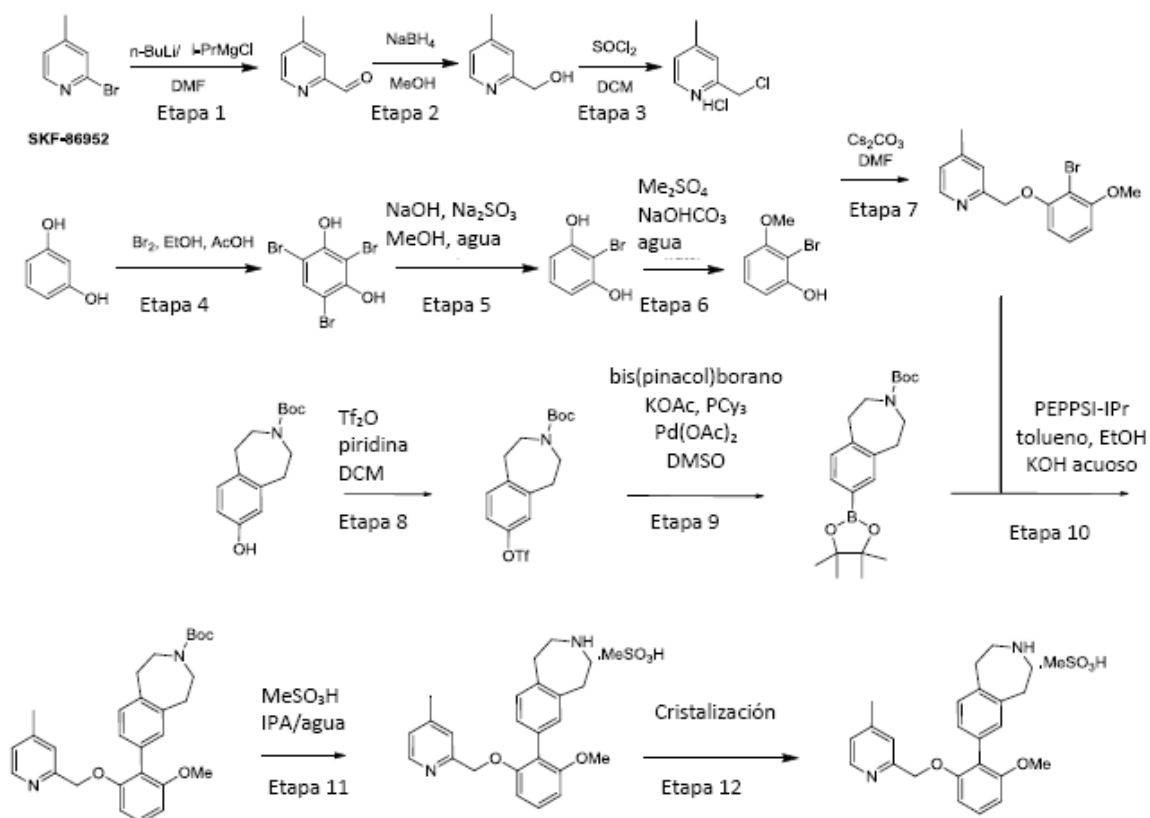
Esquema 13



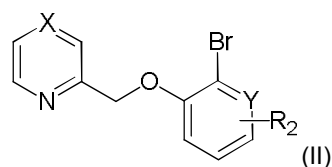
Etapa A: KO^tBu / ROH / 110 °C

Esquema 14

5 Síntesis alternativa para el Ejemplo 2, sal mesitato

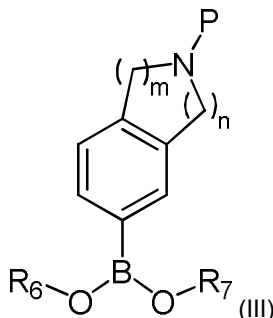


Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



10 en la que X , Y y R_2 son como se han definido aquí anteriormente;

con un éster o ácido borónico de la fórmula (III):



en la que R_6 y R_7 que pueden ser iguales o diferentes son cada uno hidrógeno, alquilo C_{1-6} o R_6 and R_7 se pueden unir para formar un grupo alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido con hasta cuatro grupos metilo, por ejemplo $-C(Me)_2C(Me)_2-$;

P es un grupo protector; y

m y n son como se han definido aquí anteriormente;

en presencia de un catalizador, en las condiciones utilizadas típicamente para un acoplamiento de éster/ácido borónico; y

después, separar cualquier grupo protector.

Las condiciones utilizadas típicamente para un acoplamiento de éster/ácido borónico incluyen el uso de $Pd(PPh_3)_4$ como catalizador, con carbonato de cesio en un disolvente tal como 1,4-dioxano acuoso. Alternativamente las condiciones que se podrían usar incluyen el uso de PEPPSITM como catalizador, con hidróxido de potasio en un disolvente tal como dimetoxietano (DME) acuoso con etanol.

Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores y los medios para su separación en T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J. Wiley and Sons, 1991). Los grupos protectores de amina adecuados incluyen, pero sin restringirse a ellos, sulfonilo (tal como tosilo), acilo (tal como benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (tal como bencilo), que se pueden separar por hidrólisis o hidrogenólisis según sea apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo ($-C(O)CF_3$), que se puede separar por hidrólisis catalizada por una base, o una resina en fase sólida unida a un grupo bencilo, tal como una resina Merrifield unida al grupo 2,6-dimetoxibencilo (enlace Ellman) que se puede separar por hidrólisis catalizada por ácido (utilizando, por ejemplo, ácido trifluoroacético).

En una realización de la presente invención el grupo protector (P) se *selecciona de* *terc*-butiloxicarbonilo "BOC" y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo "Fmoc".

Los compuestos de la fórmula (I) son útiles como inhibidores de la Syk y por lo tanto son potencialmente de uso en algunas terapias de tratamiento del cáncer, en particular en neoplasias malignas tipo hemo, así como en las enfermedades inflamatorias que implican las células B, y también en las enfermedades que resultan de la activación inapropiada de las células cebadas, por ejemplo enfermedades alérgicas e inflamatorias tales como las dermatitis cutáneas mediadas por las células cebadas incluyendo la urticaria aguda y crónica, mastocitosis, dermatitis atópica y las enfermedades autoinmunes tales como lupus cutáneo y las enfermedades autoinmunes ampollas incluyendo pénfigo y penfigoide.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en terapéutica.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en la inhibición de la tirosina cinasa del bazo (Syk).

Se describe un método que comprende administrar a un sujeto, particularmente un sujeto humano que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para inhibir la tirosina cinasa del bazo (Syk).

Los inhibidores de la Syk pueden ser útiles en la terapia del cáncer, específicamente en las neoplasias malignas tipo hemo, particularmente linfomas no Hodgkin incluyendo linfomas foliculares (FL), de células del manto, linfoma linfocítico de células pequeñas/linfoma linfocítico crónico (SLL/CLL), linfoma de células de Burkitt y linfoma de células B grandes difusas (DLBCL). Los inhibidores de la Syk pueden ser útiles también en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda y el retinoblastoma.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento del cáncer, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, retinoblastoma, neoplasias malignas tipo hemo, particularmente linfomas no Hodgkin incluyendo linfomas foliculares (FL), de células del manto, linfoma linfocítico de células pequeñas/linfoma linfocítico crónico (SLL/CLL), linfomas de células de Burkitt y linfomas de células B grandes difusas (DLBCL) .

Se describe un método para tratar el cáncer, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, retinoblastoma, neoplasias malignas tipo hemo, particularmente linfomas no Hodgkin incluyendo linfomas foliculares (FL), de células del manto, linfoma linfocítico de células pequeñas/linfoma linfocítico crónico (SLL/CLL), linfomas de células de Burkitt y linfomas de células B grandes difusas (DLBCL), cuyo método comprende administrar a un sujeto, particularmente un sujeto humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, retinoblastoma, neoplasias malignas tipo hemo, particularmente linfomas no Hodgkin incluyendo linfomas foliculares (FL), de células del manto, linfoma linfocítico de células pequeñas/linfoma linfocítico crónico (SLL/CLL), linfomas de células de Burkitt y linfomas de células B grandes difusas (DLBCL).

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar también en la quimioterapia del cáncer en combinación con otras clases de agentes de la quimioterapia del cáncer que son conocidos en la técnica. Las clases representativas de agentes para uso en tales combinaciones para los linfomas no Hodgkin incluyen rituximab, BEXXAR (tositumomab y tositumomab con yodo I-131) y pixantrone. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar también en combinación con el esquema de fármacos CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona) o CHOP más rituximab (CHOP+R).

Los compuestos de la fórmula (I) son de uso potencial para tratar enfermedades autoinmunes que implican la activación de las células B y/o de los macrófagos, por ejemplo lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus discoide (cutáneo), síndrome de Sjorgens, granulomatosis de Wegner y otras vasculitis, penfigoide y pénfigo ampollosos, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), arteritis de células gigantes, urticaria idiopática crónica con y sin auto-anticuerpos (urticaria autoinmune crónica (New concepts in chronic urticaria, Current Opinions in Immunology 2008 20:709-716)), glomerulonefritis, rechazo crónico de trasplantes, y artritis reumatoide.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune, por ejemplo lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus discoide (cutáneo), síndrome de Sjorgens, granulomatosis de Wegner y otras vasculitis, penfigoide y pénfigo ampollosos, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), arteritis de células gigantes, urticaria idiopática crónica con y sin auto-anticuerpos (urticaria autoinmune crónica (New concepts in chronic urticaria, Current Opinions in Immunology 2008 20:709-716)), glomerulonefritis, rechazo crónico de trasplantes, y artritis reumatoide. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune que es la urticaria idiopática crónica con y sin auto-anticuerpos. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune que es el lupus discoide (cutáneo).

Se describe un método para tratar una enfermedad autoinmune, por ejemplo lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus discoide (cutáneo), síndrome de Sjorgens, granulomatosis de Wegner y otras vasculitis, penfigoide y pénfigo ampollosos, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), arteritis de células gigantes, urticaria idiopática crónica con y sin auto-anticuerpos, glomerulonefritis, rechazo crónico de trasplantes y artritis reumatoide, cuyo método comprende administrar a un sujeto, particularmente un sujeto humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Se describe un método para tratar una enfermedad autoinmune que es la urticaria idiopática crónica con y sin auto-anticuerpos, cuyo método comprende administrar a un sujeto, particularmente un sujeto humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Se describe un método para tratar una enfermedad autoinmune que es el lupus discoide (cutáneo), cuyo método comprende administrar a un sujeto, particularmente un sujeto humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmune, por ejemplo lupus eritematoso sistémico (SLE), lupus discoide (cutáneo), síndrome de Sjorgens, granulomatosis de Wegner y otras vasculitis, penfigoide y pénfigo ampollosos, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), arteritis de células gigantes, urticaria idiopática crónica con y sin auto-anticuerpos, glomerulonefritis, rechazo crónico de trasplantes y artritis reumatoide. En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmune que es la urticaria idiopática crónica con y sin auto-anticuerpos. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmune que es el lupus discoide (cutáneo).

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria que implica las células B.

- 5 Se describe un método para tratar una enfermedad inflamatoria que implica las células B, cuyo método comprende administrar a un sujeto, particularmente un sujeto humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria que implica las células B.

Los compuestos de la fórmula (I) son potencialmente de uso en el tratamiento de enfermedades que resultan de la activación inapropiada de las células cebadas, por ejemplo las enfermedades alérgicas e inflamatorias particularmente con manifestaciones en la piel.

- 15 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la activación inapropiada de las células cebadas.

Se describe un método para tratar una enfermedad asociada con la activación inapropiada de las células cebadas, cuyo método comprende administrar a un sujeto, particularmente un sujeto humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 20 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con la activación inapropiada de las células cebadas.

- 25 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o trastorno alérgico por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome del distrés respiratorio del adulto (ARDS), asma, asma severa, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, conjuntivitis, psoriasis, escleroderma, dermatitis, alergia, rinitis, lupus cutáneo, enfermedades autoinmunes ampollas incluyendo pénfigo y penfigoide, mastocitosis y anafilaxis.

- 30 Se describe un método para tratar una enfermedad inflamatoria y/o trastorno alérgico por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome del distrés respiratorio del adulto (ARDS), asma, asma severa, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, conjuntivitis, psoriasis, escleroderma, dermatitis, alergia, rinitis, lupus cutáneo, enfermedades autoinmunes ampollas incluyendo pénfigo y penfigoide, mastocitosis y anafilaxis, cuyo método comprende administrar a un sujeto, particularmente un sujeto humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 35 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o trastorno alérgico por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome del distrés respiratorio del adulto (ARDS), asma, asma severa, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, conjuntivitis, psoriasis, escleroderma, dermatitis, alergia, rinitis, lupus cutáneo, enfermedades autoinmunes ampollas incluyendo pénfigo y penfigoide, mastocitosis y anafilaxis.

- 40 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar también en combinación con otras clases de agentes terapéuticos, por ejemplo seleccionados de los agentes anti-inflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista de los receptores $M_1/M_2/M_3$), agonistas del receptor adrenérgico β_2 , agentes antiinfecciosos tales como antibióticos o antivirales, o antihistamínicos.

- 45 En otra realización, los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar en combinación con otras clases de agentes terapéuticos que son conocidos en la técnica para tratar enfermedades autoinmunes, por ejemplo los fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad incluyendo la ciclosporina, metotrexato, sulfasalazina, prednisona, leflunomida, y cloroquina/hidrocloroquina y también agentes biofarmacéuticos tales como anticuerpos monoclonales humanizados (mabs), incluyendo por ejemplo los bloqueadores anti-TNF alfa tales como remicade, enbrel y humira,
- 50 las terapias que reducen las células B tales como rituximab y ofatumumab, y los mabs anti-Blys tal como belilumab.

- La invención proporciona así, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos, por ejemplo seleccionados de un agente anti-inflamatorio tal como un corticosteroide o un AINE (antiinflamatorio no esteroideo), un agente anticolinérgico, un agonista del receptor adrenérgico β_2 , un agente antiinfeccioso tal como un antibiótico o
- 55 un antiviral, un antihistamínico, un fármaco antirreumático que modifica la enfermedad, y un agente biofarmacéutico

tal como los anticuerpos monoclonales humanizados (mabs), las terapias que reducen las células B y los mabs anti-Blys. Una realización de la invención incluye combinaciones que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un agonista del receptor adrenérgico β_2 , y/o un agente anticolinérgico, y/o un inhibidor de PDE-4, y/o un antihistamínico, y/o un fármaco antirreumático que modifica la enfermedad, y/o un agente biofarmacéutico.

Una realización de la invención incluye combinaciones que comprenden uno o dos de otros agentes terapéuticamente activos.

Será evidente para un especialista en la técnica que, cuando sea apropiado, los otros ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma de sales, por ejemplo, como sales de metales alcalinos o de amina o como sales de adición de ácidos, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo, hidratos, para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las características físicas tales como la solubilidad, del ingrediente terapéutico. También será evidente que cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma ópticamente pura.

Los ejemplos de agonistas del receptor adrenérgico β_2 incluyen salmeterol (que puede ser un racemato o un enantiómero individual tal como el enantiómero *R*), salbutamol (que puede ser un racemato o un enantiómero individual tal como el enantiómero *R*), formoterol (que puede ser un racemato o un diastereoisómero individual tal como el diastereoisómero *R,R*), salmefamol, fenoterol, carmoterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, pirbuterol, flerbuterol, reproterol, bambuterol, indacaterol, terbutalina y sus sales, por ejemplo la sal xinafoato (1-hidroxi-2-naftalencarboxilato) de salmeterol, la sal sulfato o la base libre de salbutamol o la sal fumarato de formoterol. En una realización, los agonistas del receptor adrenérgico β_2 son agonistas del receptor adrenérgico β_2 a largo plazo, por ejemplo, compuestos que proporcionan una broncodilatación eficaz durante aproximadamente 12 horas o más.

Otros agonistas del receptor adrenérgico β_2 incluyen los descritos en los documentos WO02/066422, WO02/070490, WO02/076933, WO03/024439, WO03/072539, WO03/091204, WO04/016578, WO04/022547, WO04/037807, WO04/037773, WO04/037768, WO04/039762, WO04/039766, WO01/42193 y WO03/042160.

Los ejemplos de agonistas del receptor adrenérgico β_2 incluyen:

3-(4-([6-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]

hexil]oxi]butil)bencenosulfonamida;

3-(3-([7-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-hidroximetil]fenil]etil)-amino]heptil]oxi]propil)bencenosulfonamida;

4-((1*R*)-2-([6-2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi]hexil)amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol;

4-((1*R*)-2-([6-4-[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi]hexil)amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol;

N-[2-hidroxil-5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[[2-4-[(2*R*)-2-hidroxi-2-feniletil]amino]fenil]etil]amino]etil]fenil]formamida;

N-2-[2-4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2(1*H*)-quinolinon-5-il)etilamina; y

5-[(*R*)-2-(2-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona.

El agonista del receptor adrenérgico β_2 puede estar en forma de una sal formada con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado entre ácido sulfúrico, clorhídrico, fumárico, hidroxinaftoico (por ejemplo 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), cinámico, cinámico sustituido, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, naftalenacrílico, benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico y 4-fenilbenzoico.

Los ejemplos de corticosteroides pueden incluir los descritos en los documentos WO02/088167, WO02/100879, WO02/12265, WO02/12266, WO05/005451, WO05/005452, WO06/072599 y WO06/072600.

Los corticosteroides anti-inflamatorios son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos representativos incluyen fluticasona propionato (por ejemplo, véase la patente de Estados Unidos 4.335.121), fluticasona furoato (por ejemplo, véase la patente de Estados Unidos 7.101.866), beclometasona 17-propionato éster, beclometasona 17,21-dipropionato éster, dexametasona o un éster de la misma, mometasona o un éster de la misma (por ejemplo, mometasona furoato), ciclesonida, budesonida, flunisolida, metil-prednisolona, prednisolona, dexametasona y éster de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico y *S*-cianometilo. Otros ejemplos de corticosteroides anti-inflamatorios están descritos en los documentos WO02/088167, WO02/100879, WO02/12265, WO02/12266, WO05/005451, WO05/005452, WO06/072599 y WO06/072600.

Los compuestos no esteroideos agonistas de glucocorticoides que pueden poseer selectividad por la transrepresión con respecto a la transactivación y que pueden ser útiles en terapia combinada, incluyen los expuestos en las siguientes publicaciones de solicitudes de patentes y patentes: WO03/082827, WO98/54159, WO04/005229,

WO04/009017, WO04/018429, WO03/104195, WO03/082787, WO03/082280, WO03/059899, WO03/101932, WO02/02565, WO01/16128, WO00/66590, WO03/086294, WO04/026248, WO03/061651, WO03/08277, WO06/000401, WO06/000398, WO06/015870, WO06/108699, WO07/000334 y WO07/054294.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

- 5 Ejemplos de los AINE incluyen cromoglicato sódico, nedocromil sódico, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrieno, inhibidores de la síntesis de leucotrienos (por ejemplo, montelukast), inhibidores iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de la beta-2 integrina y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citocina (por ejemplo, antagonistas de quimiocina, tales como un antagonista de CCR3) o inhibidores de la síntesis de citocinas o inhibidores de la 5-lipoxigenasa. Un iNOS (inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible) es preferiblemente para administración oral. Los ejemplos de inhibidores iNOS incluyen los descritos en los documentos WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 y WO99/62875. Los ejemplos de inhibidores de CCR3 incluyen los descritos en el documento WO02/26722.

- 15 Los ejemplos de inhibidores de PDE4 incluyen ácido *cis*-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]. También, ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (conocido también como cilomilast) y sus sales, ésteres, pro-fármacos o formas físicas (por ejemplo, véase la patente de Estados Unidos 5.552.438).

- 20 Otros compuestos incluyen AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. *et al.* 15th EFMC Int Symp Med Chem (6-10 de septiembre, Edinburgh) 1998, Abst P.98; referencia CAS N° 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; una benzodiazepina inhibidora de PDE4 identificada como CI-1018 (PD-168787) y atribuida a Pfizer; un derivado de benzodioxol descrito por Kyowa Hakko en el documento WO 99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. *et al.* Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Ginebra) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28: Abst. P2393); roflumilast (N° de referencia CAS 162401-32-3) y una ftalazinona (por ejemplo, véase el documento WO 99/47505) de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que es un inhibidor mixto de PDE3/PDE4 que se ha preparado y publicado por Byk-Gulden; arofilina que se está desarrollando por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. *et al.* J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162) y T2585.

- 30 Otros compuestos están descritos en las solicitudes de patentes internacionales publicadas WO04/024728 (Glaxo Group Ltd), WO04/056823 (Glaxo Group Ltd) y WO04/103998 (Glaxo Group Ltd).

- 35 Son ejemplos de agentes anticolinérgicos los compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en particular los compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ o M₃, antagonistas duales de los receptores M₁/M₃ o M₂/M₃, o pan-antagonistas de los receptores M₁/M₂/M₃. Los ejemplos de compuestos para administración por inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, en forma de bromuro, CAS 22254-24-6, vendido con el nombre Atrovent), oxitropio (por ejemplo, en forma de bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo, en forma de bromuro, CAS 136310-93-5, vendido con el nombre Spiriva). También son de interés el revatropato (por ejemplo, en forma de hidrobromuro, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que se describe en el documento WO01/04118. Los ejemplos de compuestos para administración oral incluyen pirenzepina (CAS 28797-61-7), darifenacina (CAS 133099-04-4, o CAS 133099-07-7 para el hidrobromuro vendido con el nombre Enablex), oxibutinina (CAS 5633-20-5, vendido con el nombre Ditropan), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina (CAS 124937-51-5, o CAS 124937-52-6 para el tartrato, vendido con el nombre Detrol), otilonio (por ejemplo, en forma de bromuro, CAS 26095-59-0, vendido con el nombre Spasmomen), cloruro de tropio (CAS 10405-02-4) y solifenacina (CAS 242478-37-1, o CAS 242478-38-2 para el succinato también conocido como YM-905 y vendido con el nombre Vesicare).

Otros agentes anticolinérgicos incluyen los compuestos que se describen en la solicitud de patente de Estados Unidos 60/487981 incluyendo, por ejemplo:

bromuro de (3-*endo*)-3-(2,2-di-2-tieniletenil)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletenil)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

- 50 4-metilbencenosulfonato de (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletenil)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-tienil)etenil]-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano; y

bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil)etenil]-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano.

Otros agentes anticolinérgicos incluyen los compuestos que se describen en la solicitud de patente de Estados Unidos 60/511009 incluyendo, por ejemplo:

- yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo;
 (endo)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;
 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;
 5 ácido 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico;
 yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
 bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propan-1-ol;
 N-bencil-3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;
 10 yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
 1-bencil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
 1-etil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-acetamida;
 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-benzamida;
 15 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-di-tiofen-2-il-propionitrilo;
 yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-bencenosulfonamida;
 [3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-metanosulfonamida; y
 20 bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.
 Otros compuestos incluyen:
 yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
 yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
 bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
 25 yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
 yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano; y
 bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.

En una realización la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un antagonista H1. Los ejemplos de antagonistas de H1 incluyen, sin limitación, metapirileno, desloratadina, amexanox, astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, levocetirizina, efetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efetirizina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, loratadina, levocabastina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, olopatadina, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina y triprolidina, particularmente cetirizina, levocetirizina, efetirizina y fexofenadina. En una realización más, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antagonista de H3 (y/o agonista inverso). Los ejemplos de antagonistas de H3 incluyen, por ejemplo, los compuestos descritos en los documentos WO 2004/035556 y WO 2006/045416. Otros antagonistas del receptor de histamina que se pueden usar en combinación con los compuestos de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyen los antagonistas (y/o agonistas inversos) del receptor H4, por ejemplo, los compuestos descritos en Jablonowski *et al.*, *J. Med. Chem.* 46:3957-3960 (2003).

- En una realización se proporciona, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un corticosteroide. En otra realización se proporciona, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un AINE. En otra realización se proporciona, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un anticolinérgico. En otra realización se proporciona, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un agonista del receptor adrenérgico β_2 . En otra realización se proporciona, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un antiinfeccioso. En otra realización se proporciona, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un antihistamínico. En otra realización se proporciona, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un fármaco antiinflamatorio que modifica la enfermedad. En una realización adicional se proporciona, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un agente biofarmacéutico.
- Un compuesto de la fórmula (I) normalmente, pero no necesariamente, será formulado en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente. Por consiguiente, en otro aspecto la invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar y envasar a granel, tal como polvos o jarabes, de los que se puede tomar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la fórmula (I) y después administrar al paciente. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar y envasar en una forma farmacéutica unitaria en la que cada unidad físicamente discreta contiene una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la fórmula (I). Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar y envasar también en una forma farmacéutica de subunidades en la que dos o más formas farmacéuticas de subunidades proporcionan la forma farmacéutica unitaria. Cuando se preparan en una forma farmacéutica unitaria, las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la fórmula (I) contienen típicamente de aproximadamente 0,1 a 99,9 % en peso, del compuesto de la fórmula (I), dependiendo de la naturaleza de la formulación.
- Además, las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la fórmula (I) pueden comprender también opcionalmente uno o más compuestos terapéuticamente activos adicionales.
- Como se usa en esta memoria, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclen, de tal modo que se eviten las interacciones que podrían reducir sustancialmente la eficacia del compuesto de la fórmula (I) cuando se administra a un paciente y podrían dar como resultado composiciones farmacéuticamente inaceptables. Además, por supuesto, cada uno de los excipientes debe tener una pureza suficientemente alta que lo haga farmacéuticamente aceptable.
- Las composiciones que comprenden un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, se proporcionarán típicamente como una forma farmacéutica adaptada para la administración al paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas farmacéuticas incluyen las adaptadas para: (1) administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos en forma de cápsulas (caplets), píldoras, comprimidos para chupar, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres, y sellos; (2) administración dérmica tópica, tales como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizaciones, espumas, y geles; (3) inhalación, tales como aerosoles y soluciones; (4) administración intranasal, tales como soluciones o pulverizaciones; (5) administración parenteral, tales como soluciones, suspensiones, y polvos para reconstitución, estériles, y (6) administración intravítrea.
- En una realización se proporciona una forma farmacéutica adaptada para administración dérmica tópica.
- Se apreciará que las formas farmacéuticas adaptadas para administración oral se usan comúnmente para tratar enfermedades autoinmunes incluyendo la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, las urticarias idiopáticas crónicas y las neoplasias malignas tipo hemo. Las formas farmacéuticas adaptadas para administración tópica a la piel se usan comúnmente para tratar las afecciones de dermatitis atópica, psoriasis y urticaria crónica y aguda, y las enfermedades autoinmunes ampollas incluyendo pénfigo y pénfigoide. Las formas farmacéuticas adaptadas para inhalación o administración oral se usan comúnmente para tratar la EPOC; mientras que las formas farmacéuticas adaptadas para administración intranasal se usan comúnmente para tratar la rinitis alérgica.
- Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se pueden elegir dependiendo de su función particular en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir en virtud de su capacidad para facilitar la producción de formas farmacéuticas uniformes. Ciertos

excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir en virtud de su capacidad para facilitar la producción de formas farmacéuticas estables. Se pueden elegir ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables en virtud de su capacidad para facilitar el desplazamiento o transporte del compuesto de la fórmula (I), una vez que se administra al paciente desde un órgano o parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir en virtud de su capacidad para mejorar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes que enmascaran el sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos, y agentes reguladores del pH. Los expertos en la materia apreciarán que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de la cantidad de excipiente presente en la formulación y de los demás ingredientes que estén presentes en la formulación.

Los expertos poseen unos conocimientos y una experiencia en la técnica que les permiten seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en las cantidades apropiadas para uso en la invención. Además, hay varios medios disponibles para los expertos en la materia que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles para seleccionar los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (Lippincott Williams & Wilkins), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la fórmula (I) se preparan utilizando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la materia. Algunos de los métodos utilizados corrientemente en la técnica están descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

Las formas farmacéuticas sólidas orales, tales como los comprimidos, comprenden de forma típica uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que pueden, por ejemplo, impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias, o proporcionar otras características físicas deseables al comprimido. Estos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar entre diluyentes, aglutinantes, deslizantes, lubricantes, disgregantes, colorantes, aromatizantes, agentes edulcorantes, polímeros, ceras u otros materiales que modulan la solubilidad.

Las formas farmacéuticas para la administración tópica a la piel pueden estar, por ejemplo, en la forma de pomadas, cremas, lociones, pomadas oculares, gotas oculares, gotas para el oído, apósitos impregnados y aerosoles, y pueden contener aditivos convencionales apropiados que incluyen, por ejemplo, conservantes, disolventes para facilitar la penetración del fármaco, y emolientes en las pomadas y cremas. Dichas formulaciones tópicas pueden contener también vehículos convencionales compatibles, por ejemplo, bases de crema o pomada, y etanol o alcohol oleílico para lociones. Dichos vehículos pueden constituir desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 98 % en peso de la formulación; más a menudo constituirán hasta aproximadamente el 80 % en peso de la formulación.

Las formas farmacéuticas para la administración parenteral comprenden, en general, fluidos, en particular fluidos intravenosos, es decir, soluciones estériles de compuestos químicos sencillos, tales como azúcares, aminoácidos o electrolitos, que pueden ser transportados con facilidad por el sistema circulatorio y asimilados. Estos fluidos se preparan, de forma típica, con agua para inyección USP. Los fluidos usados comúnmente para uso intravenoso (IV) están descritos en Remington, The Science and Practice of Pharmacy [ibid]. El pH de estos fluidos IV puede variar, y de forma típica será de 3,5 a 8 como se conoce en la técnica.

Las formas farmacéuticas para administración nasal o para inhalación se pueden formular convenientemente como aerosoles, soluciones, gotas, geles o polvos secos.

Las formas farmacéuticas para administración tópica a la cavidad nasal (administración nasal) incluyen formulaciones en aerosol presurizadas y formulaciones acuosas administradas a la nariz mediante una bomba a presión. Son de particular interés las formulaciones que no están presurizadas y que están adaptadas para la administración nasal. Las formulaciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este propósito. Las formulaciones acuosas para administración a la nariz se pueden proporcionar con excipientes convencionales tales como agentes tampón, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las formulaciones acuosas se pueden administrar también a la nariz por nebulización.

Las formas farmacéuticas para administración nasal se proporcionan en un dispositivo de dosificación. La forma farmacéutica se puede proporcionar como una formulación fluida para administración desde un dispensador de fluidos que tiene una boquilla de dispensación u orificio de dispensación a través del cual se dispensa una dosis

medida de la formulación fluida después de la aplicación de una fuerza por parte del usuario a un mecanismo de bombeo del dispensador de fluidos. Tales dispensadores de fluidos se proporcionan generalmente con un depósito de dosis múltiples medidas de la formulación fluida, siendo dispensables las dosis tras actuaciones secuenciales de la bomba. La boquilla u orificio de dispensación pueden estar configurados para inserción en los orificios nasales del usuario para dispensación por pulverización de la formulación fluida a la cavidad nasal. En una realización, el dispensador de fluido es del tipo general descrito e ilustrado en el documento WO2005/044354A1. El dispensador tiene una carcasa que contiene un dispositivo de descarga de fluido que tiene una bomba de compresión montada en un recipiente para contener una formulación fluida. La carcasa tiene al menos una palanca lateral accionable con los dedos que es movable hacia el interior con respecto a la carcasa, para elevar el envase hacia arriba en la carcasa para hacer que la bomba comprima y bombee una dosis medida de la formulación fuera del tallo de la bomba a través de la boquilla nasal de la carcasa. Un dispensador de fluido particularmente preferido es del tipo general ilustrado en las Figuras 30-40 del documento WO2005/044354A1.

Las composiciones en aerosol, por ejemplo, para la administración por inhalación, pueden comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones en aerosol se pueden presentar en cantidades de dosis única o de dosis múltiples en forma estéril, en un recipiente sellado herméticamente, que puede tomar la forma de un cartucho o recambio para su uso con un dispositivo atomizador o inhalador. Como alternativa, el recipiente sellado herméticamente puede ser un dispositivo de dispensación unitaria, tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora (inhalador de dosis medida) que está destinado a desecharse una vez que se ha terminado el contenido del recipiente.

Cuando la forma farmacéutica comprende un dispensador de aerosol, preferiblemente contiene un propelente adecuado a presión, tal como aire comprimido, dióxido de carbono o un propelente orgánico, tal como un hidrofluorocarburo (HFC). Los propelentes adecuados de HFC incluyen 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formas farmacéuticas en aerosol pueden tener también la forma de un atomizador con bomba. El aerosol presurizado puede contener una disolución o suspensión del compuesto activo. Esto puede requerir la incorporación de otros excipientes, por ejemplo, codisolventes y/o tensioactivos, para mejorar las características de dispersión y homogeneidad de las formulaciones en suspensión. Las formulaciones en solución pueden requerir también la adición de codisolventes, tales como etanol. También se pueden incorporar otros excipientes modificadores para mejorar, por ejemplo, la estabilidad y/o el sabor y/o las características de masa de partículas finas (cantidad y/o perfil) de la formulación.

Para las composiciones farmacéuticas adecuadas y/o adaptadas para administración por inhalación, se prefiere que la composición farmacéutica sea una composición inhalable de polvo seco. Esta composición puede comprender una base en polvo, tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, un compuesto de la fórmula (I) (preferiblemente en una forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo, en forma micronizada) y, opcionalmente, un modificador de la actuación, tal como L-leucina u otro aminoácido, octaacetato de celobiosa y/o sales metálicas del ácido esteárico, tal como estearato de magnesio o de calcio. Preferiblemente, la composición inhalable de polvo seco comprende una mezcla en polvo seco de lactosa y un compuesto de la fórmula (I). La lactosa es, preferiblemente, lactosa hidratada, por ejemplo, lactosa monohidratada y/o es preferiblemente de calidad para inhalación y/o lactosa de calidad fina. Preferiblemente, el tamaño de partícula de la lactosa se define porque 90 % o más (en peso o en volumen) de las partículas de lactosa tienen un diámetro menor que 1000 micras (micrómetros) (por ejemplo, 10-1000 micras, por ejemplo, 30-1000 micras), y/o 50 % o más de las partículas de lactosa tienen un diámetro menor que 500 micras (por ejemplo, 10-500 micras). Más preferiblemente, el tamaño de partícula de la lactosa se define porque 90 % o más de las partículas de lactosa tienen un diámetro menor que 300 micras (por ejemplo, 10-300 micras, por ejemplo, 50-300 micras), y/o 50 % o más de las partículas de lactosa tienen un diámetro menor que 100 micras. Opcionalmente, el tamaño de partícula de la lactosa se define porque 90 % o más de las partículas de lactosa tienen un diámetro menor que 100-200 micras, y/o 50 % o más de las partículas de lactosa tienen un diámetro menor que 40-70 micras. De forma más importante, es preferible que de aproximadamente 3 % a aproximadamente 30 % (por ejemplo, aproximadamente 10 %) (en peso o en volumen) de las partículas tengan un diámetro menor que 50 micras o menor que 20 micras. Por ejemplo, sin limitación, una lactosa de calidad de inhalación adecuada es la lactosa E9334 (10 % de finos) (Borculo Domo Ingredients, Hanzeplein 25, 8017 JD Zwolle, Países Bajos).

Opcionalmente, en particular para las composiciones inhalables de polvo seco, una composición farmacéutica para administración por inhalación se puede incorporar a una pluralidad de recipientes de dosis sellados (por ejemplo, que contienen la composición de polvo seco) montados longitudinalmente en una tira o cinta dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. El recipiente se puede romper o rasgar para abrirlo cuando sea necesario, y la dosis, por ejemplo, de la composición de polvo seco, se puede administrar mediante inhalación a través de un dispositivo, tal como el dispositivo DISKUS®, comercializado por GlaxoSmithKline. El dispositivo de inhalación DISKUS® está descrito por ejemplo en el documento GB 2242134 A, y en este dispositivo al menos un recipiente para la composición farmacéutica en forma de polvo (el recipiente o recipientes son preferiblemente una pluralidad de recipientes de dosis sellados herméticamente montados longitudinalmente en una tira o cinta) se define entre dos miembros rasgables unidos entre sí; el dispositivo comprende: un medio para definir una estación de apertura para dicho recipiente o recipientes; un medio para separar los miembros entre sí mediante rasgado en la estación de

apertura para abrir el recipiente; y una salida, que comunica con el recipiente abierto, a través de la cual el usuario puede inhalar la composición farmacéutica en forma de polvo desde el recipiente abierto.

Una composición de la invención de un compuesto de la fórmula (I), para administración intranasal, se puede adaptar también para dosificación por insuflación, como una formulación de polvo seco.

- 5 Para las formas farmacéuticas para administración por inhalación, en las que el compuesto de la fórmula (I) está presente como un polvo seco o en suspensión, se prefiere entonces que esté en una forma de tamaño de partícula reducido. Preferiblemente la forma de tamaño de partícula reducido se obtiene o es obtenible por micronización. El tamaño de partícula preferible del compuesto o sal de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) se define por un valor D50 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micras (por ejemplo, según se mide utilizando difracción de láser).

Se apreciará que cuando los compuestos de la fórmula (I) se administran en combinación con otros agentes terapéuticos que normalmente se administran mediante las vías de inhalación, intravenosa, oral, tópica o intranasal, la composición farmacéutica resultante se puede administrar por las mismas vías.

- 15 La composición puede contener de 0,1 % a 100 % en peso, por ejemplo, de 10 % a 60 % en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 0 % a 99 % en peso, por ejemplo 40 % a 90 % en peso, del vehículo, dependiendo del método de administración. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar convenientemente en cantidades, por ejemplo, de 1 µg a 2 g. La dosis precisa dependerá, por supuesto, de la edad y trastorno del paciente, y de la vía concreta de administración elegida.

Métodos de ensayo biológicos

- 20 Los compuestos se pueden analizar en cuanto a su actividad *in vitro* de acuerdo con los siguientes ensayos:

1. Actividad básica de la enzima SYK

- Se añadieron 3 µL de lisado de SYK diluido 16 veces en tampón de ensayo (TRIS 20 mM pH 7,4, BSA al 0,01 %, Pluronic F-68 al 0,1 %) a pocillos que contenían 0,1 µl de diferentes concentraciones de compuesto o vehículo DMSO (1,7 % final) en una placa Greiner negra de 384 pocillos de bajo volumen. Después de 15 minutos de pre-incubación a temperatura ambiente, se inició la reacción por la adición de 3 µl de reactivo sustrato que contenía el péptido Y7 Sox, (Invitrogen Cat. # KNZ3071, 5 µM final), ATP (35 µM final) y MgCl₂ (10 mM final) en tampón de ensayo. Se incubó la reacción a temperatura ambiente antes de medir la intensidad de la fluorescencia (λ_{ex} 360/ λ_{em} 485) en un lector de placas Envision (Perkin Elmer Life Sciences, Waltham, MA, USA) a los 15 minutos y a los 55 minutos después de la adición del sustrato.

- 30 Los compuestos de los Ejemplos se analizaron esencialmente como se ha descrito antes, y se encontró que tenían un valor medio de pIC₅₀ de 5,5 a 7,5. Los compuestos de los Ejemplos 1 a 8 se analizaron esencialmente como se ha descrito antes, y se encontró que tenían un valor medio de pIC₅₀ en este ensayo $\geq 6,0$. El compuesto del Ejemplo 2 se analizó esencialmente como se ha descrito antes, y se encontró que tenía un pIC₅₀ de 7,1.

- 35 Los expertos en la técnica reconocerán que los ensayos de unión *in vitro* y los ensayos de la actividad funcional basados en células están sujetos a variabilidad. Por consiguiente, se debe entender que los valores de pIC₅₀ indicados antes son solamente ejemplos.

Preparación de lisado de SYK

i. Preparación de lisados de células Ramos

- 40 Las células B Ramos (células B humanas de linfoma de Burkitt, clon 296.4C10, ATCC) se cultivaron en suspensión en medio de crecimiento (RPMI-1640, Sigma; suplementado con L-glutamina 2 mM, Gibco; Hepes 10 mM, Sigma; piruvato de sodio 1 mM, Sigma; FCS al 10 % v/v inactivado por calor, Gibco). Se cultivaron las células en Corning Cellstacks (6360 cm²) en un volumen de 1 litro y se hizo seguimiento diario de la viabilidad y de la densidad celular. Se mantuvieron las células a $<1,5 \times 10^6$ /ml y >92 % de viabilidad

- 45 Las tandas de producción a gran escala se generaron a partir de alícuotas intermedias a gran escala (LSIA) de células Ramos congeladas ya que se encontró que esto daba una reproducibilidad mayor que la producción a partir de un cultivo en crecimiento continuo de células Ramos.

Las células de la tanda de producción a gran escala se generaron en cuatro etapas:

1. Descongelación de las LSIA en 1 x Cellstack;
2. Extensión del cultivo en 4 x Cellstack;
- 50 3. Extensión de 4 a 12 x Cellstacks;

4. Recogida de los 12 Cellstacks

Los Cellstacks se recogieron en frascos de centrifuga de 2 L utilizando una centrifuga Sorvall Mistral, 2000 rpm, 10 minutos, 4 °C. ($2 \text{ L} \times 2 \times 10^6 \text{ células/mL} = 4 \times 10^9 \text{ células total}$)

- 5 (Notas para el escalado de células: Si la densidad celular excede de $1,8 \times 10^6 \text{ mL}$ o la viabilidad se reduce por debajo del 90 % la preparación de Syk obtenida después de la estimulación es probable que tenga actividad más baja).

10 También, los pases repetidos de las células Ramos pareció que tenían un efecto perjudicial sobre la actividad de Syk cuando el crecimiento de las células se hace a escala (no parece que este sea el caso en los cultivos a pequeña escala) – se recomienda siempre utilizar las alícuotas intermedias a gran escala (LSIA) y el escalado modular para las preparaciones a gran escala.

ii. Estimulación de las células Ramos con Ab anti-IgM para producir Syk y Preparación de lisados

15 Se estimularon las células a $20 \times 10^6 \text{ células/mL}$ utilizando anticuerpo anti-IgM a $15 \mu\text{g/mL}$ (concentración final). Después de la recogida (como se ha descrito antes), se resuspendieron un total de $4 \times 10^9 \text{ células}$ en 180 mL de DPBS pre-calentado (37 °C) en un frasco de centrifuga Corning de 500 mL. Se añadieron 20 mL de anticuerpo anti-IgM a $150 \mu\text{g/mL}$ a cada frasco de centrifuga de 500 mL. (stock de trabajo preparado en DPBS pre-calentado a 37 °C). Se incubaron las células durante 5 minutos exactos a 37 °C después de la adición de anticuerpo anti IgM. Después de 5 minutos de estimulación, se añadieron 300 mL de DPBS enfriados en hielo a cada frasco para parar la estimulación (la temperatura cae a $\sim 12 \text{ °C}$) después se centrifugaron las células a 2000 rpm (centrifuga Sorvall Legend RT Plus - pre-enfriada a 4 °C). Se lavaron las células por resuspensión en DPBS enfriado en hielo y centrifugación como anteriormente. Se lisó entonces el sedimento celular en tampón de lisis enfriado en hielo que contenía triton-x-100 al 1 % en una proporción de $150 \mu\text{L/1} \times 10^7 \text{ células}$ (esto es, 48 mL de tampón de lisis). Después de la adición del tampón de lisis, se pipetearon las células arriba y abajo y se mantuvieron sobre hielo durante 15 minutos. Se obtuvo entonces el lisado clarificado por centrifugación (Sorvall Evolution RC (rotor SLA-1500, $\sim 20,000 \text{ g}$ ($\sim 14,500 \text{ rpm}$), 45 min, 4 °C).

- 25 Se dividió en alícuotas el lisado, se congeló rápidamente sobre hielo seco y se conservó a -80 °C antes del ensayo.

Materiales

Células Ramos: Células B humanas de linfoma de Burkitt, clon 296.4C10 (ATCC).

Medio de crecimiento: 500 mL de RPMI, FCS al 10 % inactivado por calor, L-glutamina 2 mM, HEPES 2 mM, piruvato de sodio 1 mM.

- 30 RPMI: Sigma R0883, depósito CT5652

Suero fetal bovino: Gibco 10099-141, depósito CT2509

L-Glutamina: 200 mM, Gibco 25030, depósito CT3005

HEPES: 1 M, Sigma H0887, depósito CT5637

Piruvato de sodio: 100 mM, Sigma S8636, depósito CT7741

- 35 Ab anti-IgM: IgM anti-humana de cabra (fragmentos (Fab')₂) en PBS. Invitrogen, preparación hecha de encargo (libre de azida y niveles bajos de endotoxinas). Catálogo no. NON0687, Lote 1411913. 2,74 mg/mL.

D-PBS: Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco, Sigma D8537

- 40 Tampón de lisis: TRIS 50 mM pH 7,5 + NaCl 150 mM + Triton-X-100 al 1 % + EGTA 2 mM + cócteles de inhibidores a dilución 1:100 (cóctel de inhibidor fosfato conjunto II, Calbiochem cat no. 524625 y cóctel de inhibidor de proteasa, conjunto V, Calbiochem cat no. 539137)

Triton-X-100: Roche 10 789 704 001 (GI 198233X, SC/159824). Preparado como un stock al 20 % en agua.

EGTA: Sigma E4378. Sólido añadido directamente al tampón.

2. Ensayos de actividad de las células B

2.1. Ensayo de pErk en células Ramos

Principio del ensayo

- 5 Se estimularon células B de Ramos (células B humanas de linfoma de Burkitt) utilizando anti-IgM. Esto produce el reclutamiento de SYK en el receptor de las células B. La subsiguiente autofosforilación de Syk lleva a la iniciación de una cascada de señales que produce la activación de las células B a través de la ruta Erk MAP cinasas. Como resultado la Erk es fosforilada y se detecta después de la lisis de las células por un ensayo inmunitario de captura.

Estimulación de células Ramos con anti-IgM

- 10 Se pusieron las células en placas a una densidad de $2,5 \times 10^5$ /pocillo en un volumen de 25 μ L de medio de ensayo (RPMI que contiene suero fetal bovino al 10 % inactivado por calor, L-glutamina al 1 %) en placas de polipropileno de 96 pocillos. Se añadieron 25 μ L de solución de compuesto apropiadamente diluida y se incubó la placa durante 30 min a 37 °C con 5 % de CO₂. Se estimularon las células con 5 μ L de fragmentos de Fab'₂ de IgM anti-humana de cabra (5 μ g/mL final) durante 7 min a 37 °C. Se lisan las células por la adición de 55 μ L de tampón de lisis 2x RIPA durante 2 h a 4 °C. En este punto se puede congelar el lisado a -80 °C.

- 15 Ensayo de pErk en MSD

- Se transfirieron 50 μ L de lisado de células a una placa MSD de 96 pocillos recubierta con anticuerpo de captura anti-pErk1/2 (Thr/Tyr: 202/204; 185/187) y se incubaron durante 16 horas a 4 °C o durante 3 horas a temperatura ambiente. Se lavó la placa y se añadió un anticuerpo de detección anti-pErk (25 μ L/pocillo) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se eliminó éste, se añadieron 150 μ L de tampón de lectura MSD y se midió la señal resultante de electroquimioluminiscencia.
- 20

Preparación del compuesto

- Se preparó el compuesto como un stock 10 mM en DMSO y se preparó una serie de dilución en DMSO utilizando 9 diluciones sucesivas al quinto. Esta serie de dilución se diluyó adicionalmente a 1:100 con medio de ensayo para dar el intervalo de concentración final a ensayar de 5×10^{-5} a $2,56 \times 10^{-11}$ M. Se prepararon diluciones de compuesto utilizando los sistemas de pipeteo robótico automático Biomek 2000 y Biomek Nx.
- 25

Los compuestos de los Ejemplos 1-4, 6, 7, 9, 10-12, 15-17, 19, 20, 22, 24, 26-39, 41, 45, 46, 48 y 49 se analizaron esencialmente como se ha descrito antes, y se encontró que tenían valores medios de pIC₅₀ de 5,2 a 6,8. Los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 3 y 4 se analizaron esencialmente como se ha descrito antes, y se encontró que tenían un valor medio de pIC₅₀ en este ensayo $\geq 6,0$.

- 30 Los expertos en la técnica reconocerán que los ensayos de unión *in vitro* y los ensayos de la actividad funcional basados en células están sujetos a variabilidad. Por consiguiente, se debe entender que los valores de pIC₅₀ indicados antes son solamente ejemplos.

Intermedios y Ejemplos

Generalidades

- 35 Todas las temperaturas se dan en °C.

BOC se refiere a *terc*-butoxicarbonilo

BOC₂O se refiere a dicarbonato de di-*terc*-butilo

BuOH se refiere a butanol

Cs₂CO₃ se refiere a carbonato de cesio

- 40 DCM / CH₂Cl₂ se refiere a diclorometano

DEAD se refiere a azodicarboxilato de dietilo

Dioxano se refiere a 1,4-dioxano

DIPEA se refiere a *N*, *N*-diisopropiletilamina

DMSO se refiere a dimetilsulfóxido

- 45 DME se refiere a 1, 2-dimetoxietano

- DMF se refiere a *N,N*-dimetilformamida
- Dppf se refiere a 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
- EA se refiere a acetato de etilo
- EDC se refiere a *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
- 5 Et₃N se refiere a trietilamina
- Éter se refiere a éter dietílico
- EA / EtOAc se refiere a acetato de etilo
- h se refiere a horas
- HCl se refiere a cloruro de hidrógeno
- 10 HOBT se refiere a 1-hidroxibenzotriazol
- HPLC se refiere a cromatografía de líquidos de alta resolución
- K₂CO₃ se refiere a carbonato de potasio
- KOH se refiere a hidróxido de potasio
- LCMS se refiere a cromatografía de líquidos- espectroscopía de masas
- 15 MDAP se refiere a cromatografía preparatoria automática dirigida por masas
- min se refiere a minutos
- NaHCO₃ se refiere a bicarbonato de sodio
- NH₄Cl se refiere a cloruro de amonio
- NMP se refiere a *N*-metilpirrolidona
- 20 PEPSI se refiere a estabilización e iniciación de la preparación de precatalizador mejorado con piridina
- Pd/C se refiere a paladio sobre carbón
- PdCl₂.dppf se refiere a [1, 1'- bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio
- Pd(PPh₃)₄ o Tetrakis se refiere a tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0)
- Pinacol diborano se refiere a 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano
- 25 r.t. se refiere a temperatura ambiente
- Rt se refiere a tiempo de retención
- SiO₂ se refiere a dióxido de silicio
- TEA se refiere a trietilamina
- Tf se refiere a trifluorometanosulfonilo
- 30 TFA se refiere a ácido trifluoroacético
- THF se refiere a tetrahidrofurano
- TLC/tlc se refiere a cromatografía en capa fina
- Los espectros ¹H NMR se registraron utilizando un Bruker DPX 400MHz, con referencia a tetrametilsilano.
- 35 Los espectros de masas se registraron en un espectrofotómetro SHIMADZU LCMS 2010 EV utilizando electronebulización positiva / negativa. La preparación de la muestra se hizo en metanol al 100 % y las muestras se inyectaron por la vía de inyección directa.
- Las técnicas de cromatografía sobre sílice incluyen técnicas automáticas (Flashmaster, Biotage SP4) o cromatografía manual en cartuchos pre-empaquetados (SPE) o columnas rápidas empaquetadas manualmente.

Cuando se da el nombre de un proveedor comercial detrás del nombre de un compuesto o de un reactivo, por ejemplo "compuesto X (Aldrich)" o "compuesto X / Aldrich", esto significa que el compuesto X se puede obtener de un proveedor comercial, tal como el proveedor comercial citado.

- 5 Similarmente, cuando se indica un artículo o una patente de referencia detrás del nombre de un compuesto, por ejemplo compuesto Y (EP 0 123 456), esto significa que el compuesto se puede preparar como se describe en la citada referencia.

Los nombres de los Ejemplos mencionados antes se han obtenido utilizando el programa de denominación de compuestos "ACD Name Pro 6.02".

Método general de HPLC:

- 10 Se llevó a cabo la HPLC utilizando X-Bridge C18 250 X 4,6 mm, 5 micras a 267 nm. El caudal de la columna fue de 1 mL/min y los disolventes utilizados fueron TFA al 0,1 % en agua grado HPLC (A) y TFA al 0,1 % en MeCN grado gradiente (B), con un volumen de inyección de 10 µL. La preparación de la muestra fue a 250 ppm en agua: MeCN.

El método es como se describe a continuación.

Tiempo (min)	A	B %
0,01	90	10
9,00	10	90
11,00	0	100
20,00	0	100
20,01	90	10
25,00	90	10

- 15 **Métodos generales de LC-MS:**

Método A

- 20 Se llevó a cabo la LC-MS utilizando una columna X-bridge C18 150 X 4,6 mm, 5 micras. Se realizó la detección en UV a la longitud de onda de máxima absorción (mencionada en los espectros individuales). Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro SHIMADZU LCMS 2010 EV utilizando electronebulización positiva / negativa. El caudal de la columna fue de 1 mL/min y los disolventes usados fueron ácido fórmico al 0,1 % en agua grado HPLC (A) y ácido fórmico al 0,1 % en MeCN grado HPLC (B), con un volumen de inyección de 10 µL. La preparación de la muestra fue a 250 ppm en MeCN + agua.

El método es como se describe a continuación.

Tiempo (min)	A	B %
0,01	90	10
5,00	10	90
6,00	0	100
10,00	0	100
10,01	90	10
12,00	90	10

- 25 **Método B**

Se llevó a cabo la LC-MS utilizando una columna X-bridge C18 150 X 4,6 mm, 5 micras. Se realizó la detección en UV a la longitud de onda de máxima absorción (mencionada en los espectros individuales). Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro SHIMADZU LCMS 2010 EV utilizando electronebulización positiva / negativa. El caudal de la columna fue de 1 mL/min y los disolventes usados fueron acetato de amonio al 0,05 % en agua grado

HPLC (A) y acetato de amonio al 0,05 % en metanol grado HPLC (B), con un volumen de inyección de 10 µL. La preparación de la muestra fue a 250 ppm en MeOH + agua.

El método es como se describe a continuación.

Tiempo (min)	A	B %
0,01	90	10
5,00	10	90
6,00	0	100
10,00	0	100
10,01	90	10
12,00	90	10

5 Método C

Se llevó a cabo la LC/MS (**Aglient**) en una columna HALO C18 (50 mm x 4,6 mm de diámetro interno, 2,7 µm de diámetro del empaquetado) a 40 grados centígrados, eluyendo con solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en agua (disolvente A) y solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en acetonitrilo (disolvente B) utilizando el siguiente gradiente de elución 0-1 min 5 % de B, 1-2,01 min 95 % de B, 2,01 – 2,5 min 5 % de B a un caudal de 1,8 mL/min. La detección por UV fue la suma de las señales a las longitudes de onda: 214 nm y 254 nm. MS: Fuente iónica: ESI; Flujo del gas secante: 10 L/min; Presión del Nebulizador: 310,2 KPa; Temperatura del gas secante: 330 °C; Voltaje capilar: 4000 V.

Método de HPLC preparatoria utilizado para la purificación del compuesto del Ejemplo 5:

Se llevó a cabo la HPLC preparatoria en Waters Delta 600 utilizando la columna Gemini C18 150 X 21,2 mm, 5 micras con la detección en UV a 251 nm en un detector UV. El caudal de la columna fue de 21 mL/min y los disolventes usados fueron TFA al 0,1 % en agua grado HPLC (A) y TFA al 0,1 % en acetonitrilo grado HPLC (B). Se preparó la muestra en agua:acetonitrilo 1:1.

El método es como se describe a continuación.

Tiempo (min)	B %
0,01	25
5,5	55
5,51	100
9,0	100
9,01	25
11	25

20 Método de HPLC preparatoria utilizado para la purificación del compuesto del Ejemplo 6:

Se llevó a cabo la HPLC preparatoria utilizando columna ACE C₁₈ 250 X 21,2 mm, 5 micras con la detección en UV a 249 nm en un detector PDA. El caudal de la columna fue de 21 mL/min. y los disolventes utilizados fueron TFA al 0,1 % en agua grado HPLC (A) y TFA al 0,1 % en MeCN grado gradiente (B). Se preparó la muestra en una mezcla de agua y acetonitrilo.

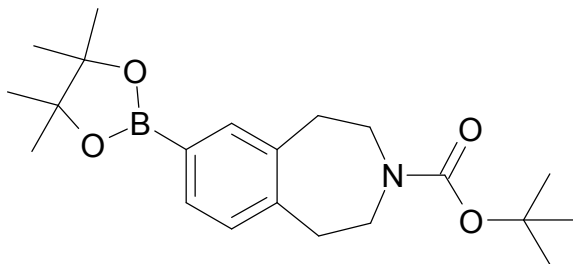
25

El método es como se describe a continuación.

Tiempo (min)	B %
0,01	30
7,00	50
8,00	100
12,00	100
12,01	30
14,00	30

Otros compuestos purificados por HPLC preparatoria se purificaron por métodos similares a los descritos antes para los ejemplos 5 y 6.

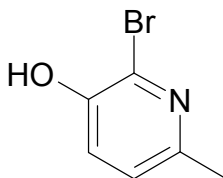
5 Intermedio 1: 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



10 A una mezcla desgasificada de 7-[[[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (9,9 g) (que se puede preparar según J. Med Chem. 2007, 50(21) 5076-5089), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (7,6 g), acetato de potasio (7,3 g) y dppf (0,833 g) en dioxano (165 mL), se añadió PdCl₂dppf·CH₂Cl₂ (1,2 g). Se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción con ciclos de nitrógeno/vacío. Se calentó la mezcla a 100 °C durante 18 h. Se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celita. Se concentró el filtrado para dar un producto crudo. Se purificó éste por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-6 % de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (6,2 g)

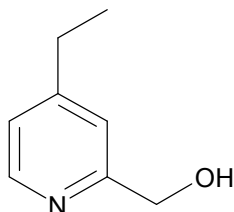
15 LCMS (Método B): Rt = 8,00 min, [MH]⁺-100= 274 (pérdida del grupo BOC como artefacto de las condiciones de espectroscopía de masas)

Intermedio 18, 2-bromo-6-metil-3-piridinol



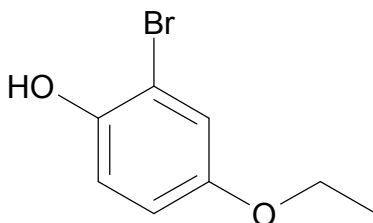
20 A una solución de 5-hidroxi-2-metilpiridina (comercial, Aldrich, 44,5 g) en piridina (400 mL) se añadió gota a gota a lo largo de 30 min a temperatura ambiente una solución de bromo (71,64 g) en piridina (550 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h adicionales. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua (4 litros), se agitó durante unos minutos y se extrajo con éter dietílico (4 X 300 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para dar un sólido pardo que se purificó a través de sílice utilizando un sistema de acetato de etilo al 0-30 % en hexano, para dar el compuesto del título como un sólido beige, 37 g.

25 NMR ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,43 (1H, s, OH), 7,16 ppm (1H, d, CH), 7,06 (1H, d, CH), 2,31 (3H, s, CH₃)

Intermedio 19, (4-etil-2-piridinil)metanol

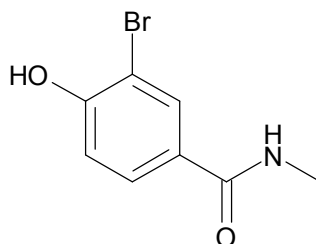
5 Una solución de 4-etilpiridina (comercial, por ejemplo, Sigma-Aldrich) (10,7 g), peroxidisulfato de amonio (45,6 g) y ácido sulfúrico concentrado (4,5 mL) en metanol (150 mL) / agua (70 mL) se mantuvo a reflujo durante 24 h. Se añadió lentamente la mezcla de reacción sobre bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con cloroformo (4 X 500 mL). Se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a vacío y se purificó a través de sílice utilizando acetato de etilo al 0-60 % en hexano para dar el compuesto del título, 1,16 g

Espectro de masas: $[MH]^+ = 138,0$

Intermedio 20, 2-bromo-4-(etiloxi)fenol

10 A una solución de 4-(etiloxi)fenol (comercial, por ejemplo Aldrich) (1,0 g) en cloroformo (5 mL) enfriada a 0 °C se añadió bromo (1,26 g) gota a gota durante 20 min. Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 2 h, antes de lavar secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso, y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título, 1,8 g

15 LCMS (Método A): $R_t = 6,52$ min, $[MH]^+ = 215, 217$

Intermedio 65, 3-bromo-4-hidroxi-N-metilbenzamida

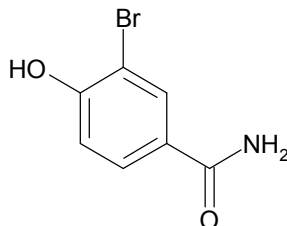
20 A una solución en agitación de ácido 3-bromo-4-hidroxibenzoico (comercial, por ejemplo Aldrich) (2,0 g), EDC (2,65 g), HOBT (1,41 g) y TEA (6,2 mL) en DCM (60 mL), se añadió hidrócloruro de metilamina (1,87 g). Se agitó a 25-30 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se disolvió el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título, 0,57 g

LCMS (Método B): $R_t = 4,76$ min

El intermedio 66 se preparó similarmente utilizando una amina diferente.

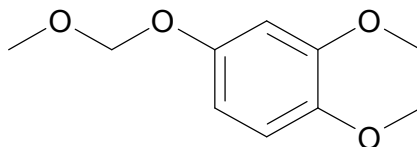
Intermedio	Amina	Cantidad	Caracterización
66 3-bromo-4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida	Dimetilamina, hidrócloruro	0,52 g	LCMS (Método B): $R_t = 5,21$ min, $[MH]^+ = 244, 266$

25

Intermedio 67, 3-bromo-4-hidroxibenzamida

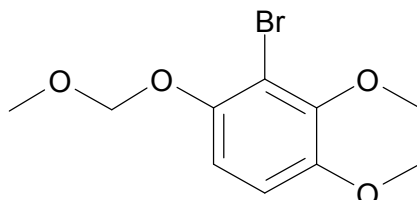
5 A una solución en agitación de ácido 3-bromo-4-hidroxibenzoico (0,5 g) y DMF (0,1 mL) en DCM (10 mL) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,6 mL). Después de agitar durante 2 h, se purgó con amoníaco gas. Una vez terminada la reacción según la TLC, se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título, 0,18 g

LCMS (Método A): Rt = 4,33 min, [MH]⁺ = 216, 218

Intermedio 68 1,2-bis(metiloxi)-4-[[[(metiloxi)metil]oxi]benceno

10 A una solución en agitación de 3,4-bis(metiloxi)fenol (comercial, por ejemplo Alfa Aesar) (1,0 g) y DIPEA (2,28 mL) en DCM (15 mL) se añadió clorometil-metil-éter (0,74 mL) a 0 °C. Después de agitar a 25-30 °C durante 17 h, se lavó la reacción con ácido clorhídrico diluido y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se secó sobre sulfato de sodio y se purificó a través de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-5 % en hexano, para dar el compuesto del título, 0,80 g

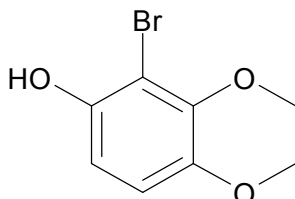
15 LCMS (Método A): Rt = 5,99 min, [MH]⁺ = 199

Intermedio 69 2-bromo-3,4-bis(metiloxi)-1-[[[(metiloxi)metil]oxi]benceno

20 A una solución en agitación de 1,2-bis(metiloxi)-4-[[[(metiloxi)metil]oxi]benceno (4,0 g) y TMEDA (3,93 mL) en éter dietílico seco (50 mL) se añadió *tert*-butilitio (1,7 M en pentano, 23,76 mL) a -70 °C. Se agitó la reacción a esta temperatura durante 1 h antes de añadir bromo (0,15 mL). Se dejó agitando a 0 °C durante 3 h. Se sofocó la reacción por adición de ditionato de sodio acuoso al 20 % y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con ácido clorhídrico diluido, bicarbonato de sodio acuoso, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio para dar un producto crudo. Se purificó éste a través de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-10 % en hexano

25 para dar el compuesto del título, 1,4 g

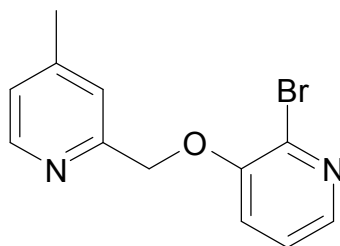
Espectro de masas: [MH]⁺ = 277, 279

Intermedio 70, 2-bromo-3,4-bis(metiloxi)fenol

- 5 A una solución en agitación de 2-bromo-3,4-bis(metiloxy)-1-[[[(metiloxy)metil]oxi]benceno en metanol (10 mL) se añadió ácido clorhídrico (12 M, 0,12 mL) a 25 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se sometió a reparto entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó a través de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-4 % en hexano, para dar el compuesto del título, 0,65 g

LCMS (Método B): Rt = 5,58 min, [MH]⁺ = 233

Intermedio 2: 2-bromo-3-[[[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]piridina

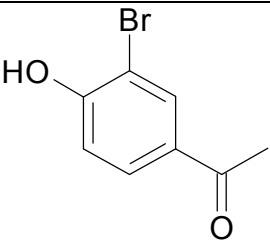
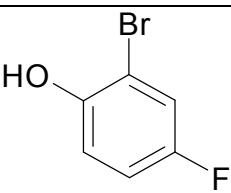
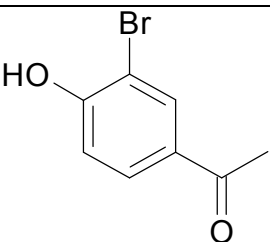
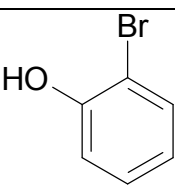
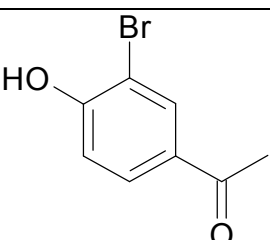


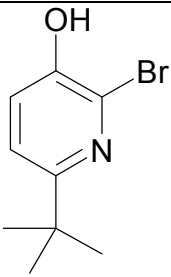
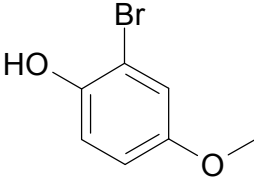
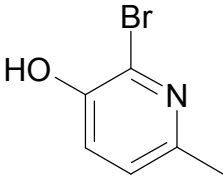
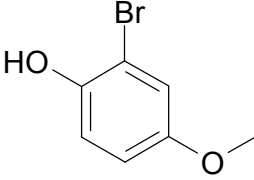
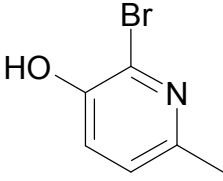
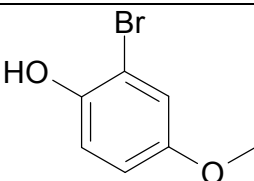
- 10 Una mezcla de 2-bromo-3-piridinol (comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) (2,9 g) y carbonato de potasio (6,94 g) en DMF (25 mL) se agitó durante 20 min antes de añadir hidrocloreto de 2-(clorometil)-4-metilpiridina (para la preparación véase el documento WO 2008/141011) (3 g). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo/agua y se recogió el sólido formado por filtración, se lavó con hexano y se secó para dar el compuesto del título, 2,87 g (61 %).

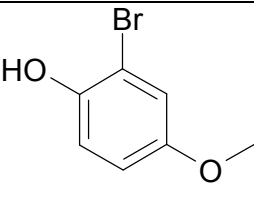
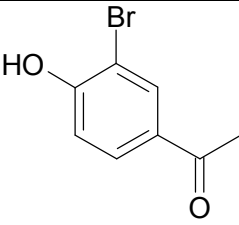
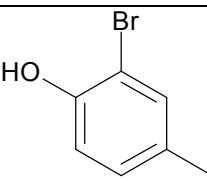
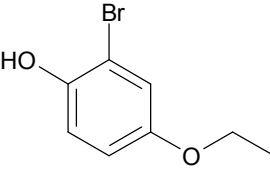
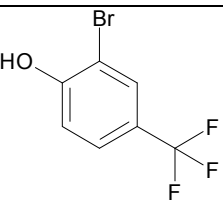
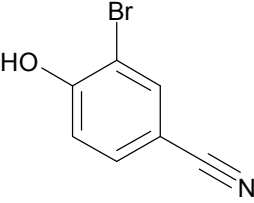
LCMS (Método A): Rt = 4,27 min, [MH]⁺ = 279, 281.

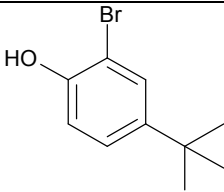
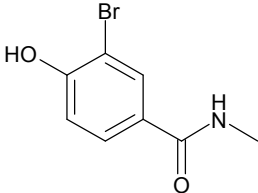
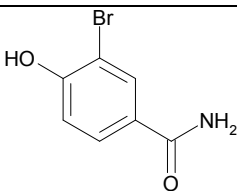
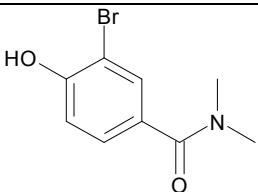
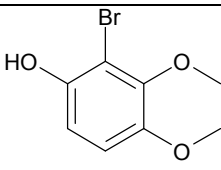
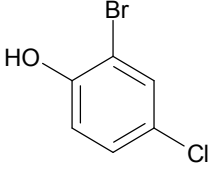
- 15 Los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga:

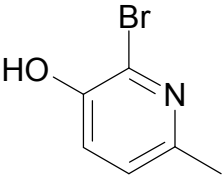
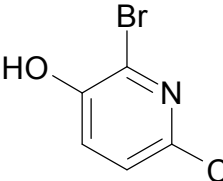
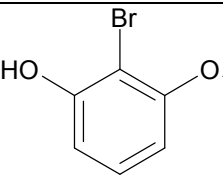
Intermedio	Agente alquilante	Fenol	Cantidad	Caracterización
3 2-([2-bromo-3-(metiloxy)fenil]oxi)metil)-4-metilpiridina	2-(clorometil)-4-metilpiridina, hidrocloreto	Preparación: J. Organic Chem. 2003, 68 (4) 1401-1408	1,9 g (39 %)	LCMS (Método A): Rt = 5,16 min, [MH] ⁺ = 308, 310
4 2-([2-bromo-5-(metiloxy)fenil]oxi)metil)-4-metilpiridina	2-(clorometil)-4-metilpiridina, hidrocloreto	Preparación: Synthetic Communications, 2007, 37 (2) 323-328	3 g (59 %)	LCMS (Método A): Rt = 5,71 min, [MH] ⁺ = 308, 310

5 1-(3-bromo-4-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)fenil)-etanona	2-(clorometil)-4-metilpiridina, hidrocloreuro	 Preparación: Documento 2010/102154 WO	2,6 g (49 %)	LCMS (Método A): Rt = 5,29 min, [MH] ⁺ = 320, 322
6 2-[(2-bromo-4-fluorofenil)oxi]metil}-4-metilpiridina	2-(clorometil)-4-metilpiridina, hidrocloreuro	 Comercial (Aldrich)	1,3 g (81 %)	LCMS (Método B): Rt = 7,39 min, [MH] ⁺ = 296, 298
7 1-{3-bromo-4-[(2-pirazinilmetil)oxi]fenil}-etanona	2-(clorometil)-pirazina (Preparación en documento WO 2010/ 132615)	 Preparación: Documento WO 2010/102154	*3,1 (35 %)	LCMS (Método B): Rt = 5,29 min, [MH] ⁺ = 307, 309
8 2-[(2-bromofenil)oxi]metil}-4-(metiloxi)piridina	2-(clorometil)-4-(metiloxi)piridina, hidrocloreuro Comercial, por ejemplo ABCR GmbH	 Comercial, por ejemplo Aldrich	3,0 g *(99 %)	LCMS (Método A): Rt = 4,53 min, [MH] ⁺ = 294, 296
9 1-{3-bromo-4-[(2-piridinilmetil)oxi]fenil}-etanona	2-(bromometil)-piridina, hidrobromuro comercial (Aldrich)	 Preparación: Documento 2010/102154 WO	#11,6 g (74 %)	HPLC: Rt = 10,31 min. Espectro de masas: [MH] ⁺ = 305,9

21 2-bromo-6-(1,1-dimetiletil)-3- {[(4-metil-2- piridinil)metil]oxi}piridina	2-(clorometil)-4- metilpiridina, hidrocloruro	 Preparación: Intermedio 63	0,23 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 334,9
22 2-({[2-bromo-4- (metiloxi)fenil]oxi}metil)piridi na	2-(bromometil)- piridina, hidrobromuro comercial (Aldrich)	 Comercial, por ejemplo TCI (Europe)	#10,38 g	LCMS (Método A): Rt = 7,86 min. [MH] ⁺ = 294, 296
23 2-{{[2-bromo-6-metil-3- piridinil]oxi}metil}pirazina	2-(clorometil)- pirazina	 Preparación: Intermedio 18	*1,19 g	HPLC: Rt = 8,66 min.
24 2-({[2-bromo-4- (metiloxi)fenil]oxi}metil)pirazi na	2-(clorometil)- pirazina	 Comercial, por ejemplo Apollo Scientific Ltd.	*2,3 g	HPLC: Rt = 9,54 min.
25 2-bromo-6-metil-3-{{[4-metil- 2-piridinil]metil]oxi}piridina	2-(clorometil)-4- metilpiridina, hidrocloruro	 LCMS (Método): Rt = 6,53 min. [MH] ⁺ = 293, 295	11,3 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 292,9, 295 LCMS (Método): Rt = 6,53 min. [MH] ⁺ = 293, 295
26 2-({[2-bromo-4- (metiloxi)fenil]oxi}metil)-4- (metiloxi)piridina	2-(clorometil)-4- (metiloxi)piridina Comercial, por ejemplo ChemBridge		0,886 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 323,9

27 2-([2-bromo-4-(metiloxi)fenil]oxi)metil)-4-metilpiridina	2-(clorometil)-4-metilpiridina, hidrocloreuro		0,68 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 307,9
28 1-[3-bromo-4-([4-(metiloxi)-2-piridinil]metil]oxi)fenil]-etanona	2-(clorometil)-4-(metiloxi)piridina		#0,35 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 335,9
29 2-([2-bromo-4-metilfenil]oxi)metil)-4-metilpiridina	2-(clorometil)-4-metilpiridina, hidrocloreuro	 Comercial, por ejemplo, Aldrich	1,0 g	LCMS (Método B): Rt = 7,64 min, [MH] ⁺ = 292, 294
30 2-([2-bromo-4-(etiloxi)fenil]oxi)metil)-4-metilpiridina	2-(clorometil)-4-metilpiridina, hidrocloreuro	 Preparación: documento WO2008079610	1,1 g	LCMS (Método A): Rt = 7,59 min, [MH] ⁺ = 322, 324
31 2-([2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]oxi)metil)-4-metilpiridina	2-(clorometil)-4-metilpiridina, hidrocloreuro	 Comercial, por ejemplo Fluorochem	1,3 g	LCMS (Método B): Rt = 7,64 min, [MH] ⁺ = 346, 348
32 3-bromo-4-([4-metil-2-piridinil]metil]oxi)benzonitrilo	2-(clorometil)-4-metilpiridina, hidrocloreuro	 Comercial, por ejemplo Aldrich	1,1 g	LCMS (Método B): Rt = 6,95 min, [MH] ⁺ = 303, 305

33 2-([2-bromo-4-(1,1-dimetiletil)fenil]oxi)metil)-4-metilpiridina	2-(clorometil)-4-metilpiridina, hidrocloreuro	 Comercial, por ejemplo Apollo Scientific Ltd	0,77 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 333,9
71 3-bromo-N-metil-4-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)-benzamida	2-(clorometil)-4-metilpiridina, hidrocloreuro	 Intermedio 65	0,54 g	LCMS (Método B): Rt = 6,44 min, [MH] ⁺ = 335, 337
72 3-bromo-4-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)-benzamida	2-(clorometil)-4-metilpiridina, hidrocloreuro	 Intermedio 67	0,49 g	LCMS (Método A): Rt = 6,20 min, [MH] ⁺ = 321, 323
73 3-bromo-N,N-dimetil-4-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)-benzamida	2-(clorometil)-4-metilpiridina, hidrocloreuro	 Intermedio 66	0,51 g	LCMS (Método B): Rt = 6,54 min, [MH] ⁺ = 349, 351
74 2-([2-bromo-3,4-bis(metiloxi)fenil]oxi)metil)-4-metilpiridina	2-(clorometil)-4-metilpiridina, hidrocloreuro	 Intermedio 70	0,547 g	LCMS (Método B): Rt = 5,07 min, [MH] ⁺ = 338, 340
75 2-([2-bromo-4-clorofenil]oxi)metil)-4-metilpiridina	2-(clorometil)-4-metilpiridina, hidrocloreuro	 Comercial, por ejemplo Aldrich	0,63 g	LCMS (Método A): Rt = 7,75 min, [MH] ⁺ = 313,85

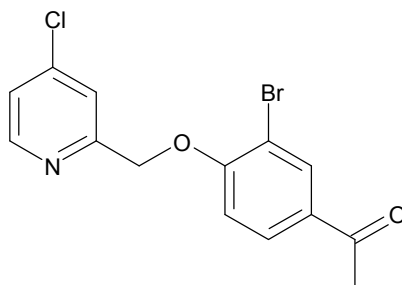
85 2-bromo-6-metil-3-([4-(metiloxi)-2-piridinil]metil)oxi)piridina	2-(clorometil)-4-(metiloxi)piridina		1,80 g	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,40 (1H, d, CH), 7,52 (1H, d, CH), 7,24 (1H, d, CH), 7,14 (1H, d, CH), 6,96 (1H, s), 6,95 (1H, m, 1H), 5,23 (2H, s, CH ₂), 3,85 (3H, s, OMe), 2,39 (3H, s, Me)
86 2-bromo-6-cloro-3-([4-metil-2-piridinil]metil)oxi)piridina	2-(clorometil)-4-metilpiridina, hidrocloreto	 Comercial, por ejemplo, Combi-Blocks Inc.	0,21 g	LCMS (Método A): Rt = 6,92 min, [MH] ⁺ = 314,85
87 2-([2-bromo-3-(metiloxi)fenil]oxi)metil)pirazina	2-(clorometil)-pirazina		2,10 g	LCMS (Método C): Rt = 1,51 min, [MH] ⁺ = 295, 296,9

* El Intermedio 8 se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo al 0-20 % en hexano

* Se purificó a través de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexano, aumentando el acetato de etilo hasta que se eluye el producto

- 5 # elaborado mediante reparto entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título.

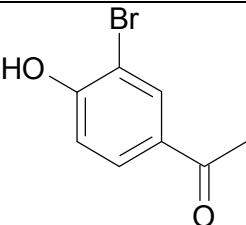
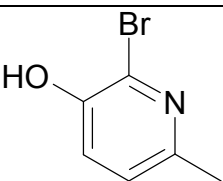
Intermedio 34, 1-(3-bromo-4-([4-cloro-2-piridinil]metil)oxi)fenil)etanona



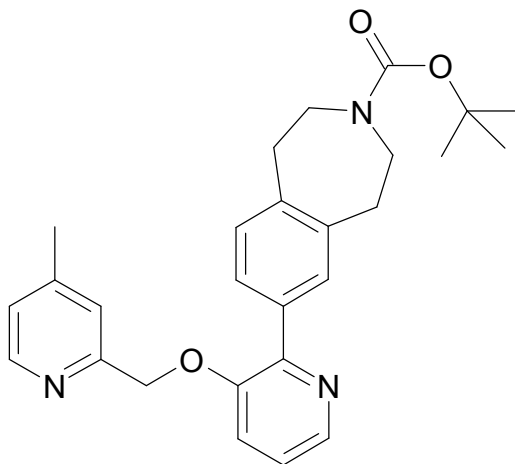
- 10 A una solución en agitación de (4-cloro-2-piridinil)metanol (comercial, por ejemplo Aldrich) (0,2 g) en THF (5 mL) se añadieron 1-(3-bromo-4-hidroxifenil)etanona (0,3 g) y trifetilfosfina (0,547 g). Se agitó durante 10 min antes de enfriar y añadir lentamente DEAD (0,363 g). Se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se sometió a reparto entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó a través de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-35 % en hexano para dar el compuesto del título, 0,30 g

- 15 Espectro de masas: [MH]⁺ = 340, 342

Se prepararon de forma similar:

Intermedio	Alcohol	Fenol	Cantidad	Caracterización
35 1-(3-bromo-4-[[4-etil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-etanona	(4-etil-2-piridinil)-metanol		0,45 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 333,9
36 2-bromo-3-[[4-etil-2-piridinil]metil]oxi-6-metilpiridina	(4-etil-2-piridinil)-metanol		4,0 g	LCMS (Método B): Rt = 5,08 min, [MH] ⁺ = 307, 309

Producto Intermedio 10: 7-(3-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)-2-piridinil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



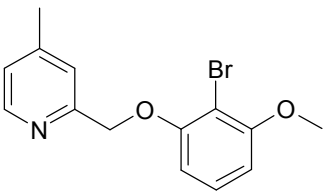
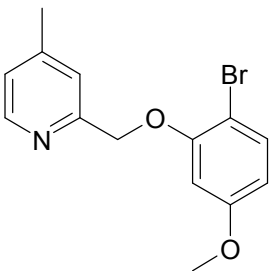
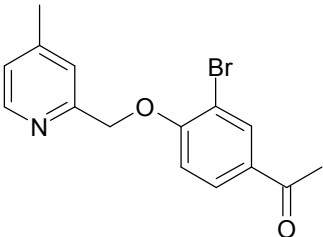
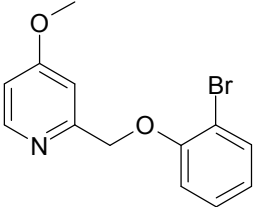
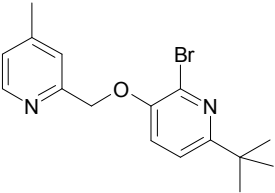
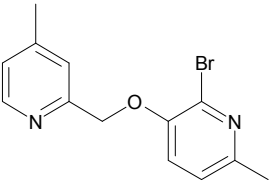
5

10

A una mezcla desgasificada de 2-bromo-3-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]piridina (2,83 g), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (4,54 g) y carbonato de cesio (9,9 g) en dioxano:agua (4:1, 40 mL) se añadió PdCl₂.dppf (0,828 g). Se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante la noche. Se añadió la mezcla de reacción a agua y se realizó la extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y el filtrado se concentró a vacío. Se purificó el producto crudo a través de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-40 % en hexano. Se concentraron las fracciones apropiadas a vacío para dar el compuesto del título, 3,8 g (84 %).

LCMS (Método A): Rt = 5,70 min, [MH]⁺ = 446

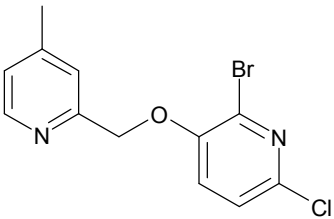
Los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga:

Intermedio	Bromuro aromático	Purificación	Cantidad	Caracterización
11 7-(2-(metiloxi)-6-[[[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]fenil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		acetato de etilo al 0-15 % en hexano	2,57 g (89 %)	LCMS (Método A): Rt = 6,76 min, [MH] ⁺ = 475
12 7-(4-(metiloxi)-2-[[[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]fenil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		acetato de etilo al 0-20 % en hexano	4,8 g (cuantitativo)	LCMS (Método A): Rt = 7,13 min, [MH] ⁺ = 475
13 7-(5-acetil-2-[[[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]fenil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		acetato de etilo al 0-20 % en hexano	3,0 g (77 %)	LCMS (Método A): Rt = 6,77 min, [MH] ⁺ = 487
14 7-[2-[[[(4-(metiloxi)-2-piridinil)metil]oxi]fenil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		acetato de etilo al 0-20 % en hexano	3,1 g (71 %)	LCMS (Método A): Rt = 6,23 min, [MH] ⁺ = 461
37 7-(6-(1,1-dimetiletil)-3-[[[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]-2-piridinil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		acetato de etilo al 0-15 % en hexano	3,7 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 502
38 7-(6-metil-3-[[[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]-2-piridinil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		EA al 0-40 % / hexano	15 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 460,2 LCMS (Método A): Rt = 7,40 min, [MH] ⁺ =460

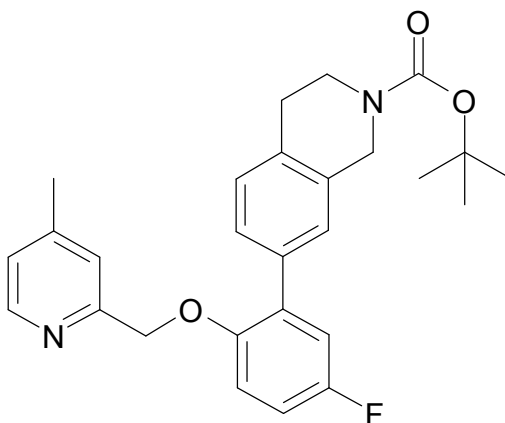
39 7-(3-[[4-etil-2-piridinil]metil]oxi)-6-metil-2-piridinil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		EA al 0-20 %/ hexano	4,3 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 474
40 7-(5-metil-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		EA al 0-15 %/ hexano	0,271 g	LCMS (Método A): Rt = 8,21 min, [MH] ⁺ = 459,15
41 7-(5-(etiloxi)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		EA al 0-15 %/ hexano	0,241 g	LCMS (Método B): Rt = 8,06 min, [MH] ⁺ = 489,25
42 7-(5-fluoro-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		EA al 0-25 %/ hexano	0,304 g	LCMS (Método A): Rt = 7,97 min, [MH] ⁺ = 463,25
43 7-(5-ciano-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		EA al 0-30 % / hexano	0,24 g	LCMS (Método B): Rt = 7,60 min, [MH] ⁺ = 470,2
44 7-(5-(1,1-dimetiletil)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		EA al 0-37 % / hexano	0,296 g	LCMS (Método A): Rt = 8,53 min, [MH] ⁺ = 501,3
45 7-[2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]-5-(trifluorometil)fenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		EA al 0-18 % / hexano	0,315 g	LCMS (Método A): Rt = 8,06 min, [MH] ⁺ = 513,2

76 7-(5-[(metilamino)carbonil]-2- {[(4-metil-2- piridinil)metil]oxi}fenil)- 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3- benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		metanol al 0-2 % en DCM	0,28 g	LCMS (Método A): Rt = 9,03 min, [MH] ⁺ = 502
77 7-(5-(aminocarbonil)-2- {[(4-metil-2- piridinil)metil]oxi}fenil)- 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3- benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		metanol al 0-2 % en DCM	0,297 g	LCMS (Método A): Rt = 7,13 min, [MH] ⁺ = 488
78 7-(2,3-bis(metiloxi)-6- {[(4-metil-2- piridinil)metil]oxi}fenil)- 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3- benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		EA al 0-20 %/ hexano	0,225 g	LCMS (Método A): Rt = 6,59 min, [MH] ⁺ = 505
79 7-(5-cloro-2- {[(4-metil-2- piridinil)metil]oxi}fenil)- 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3- benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		EA al 0-25 %/ hexano	0,24 g	LCMS (Método A): Rt = 8,17 min, [MH] ⁺ = 479,15
88 7-(6-cloro-3- {[(4-metil-2- piridinil)metil]oxi}-2-piridinil)- 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3- benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		EA al 0-25 %/ hexano	0,094 g	LCMS (Método B): Rt = 7,76 min, [MH] ⁺ = 480,15
89 7-{2'-(metiloxi)-6'- [(2-pirazinilmetil)oxi]-4-bifenilil}- 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3- benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		EA al 25% / hexano	1,0 g	LCMS (Método C): Rt = 1,77 min, [MH] ⁺ = 462,2

El siguiente intermedio se preparó similarmente utilizando 17-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo en lugar de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

90		EA al 0-35 % / hexano	0,037 g	LCMS (Método B): Rt = 7,59 min, [MH] ⁺ = 480,15
----	---	-----------------------	---------	--

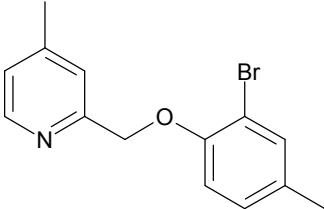
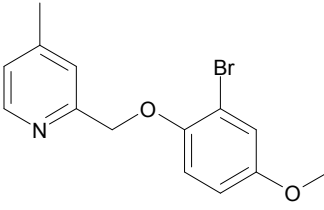
Producto intermedio 15: 7-(5-fluoro-2-((4-metil-2-piridinil)metil)oxi)fenil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

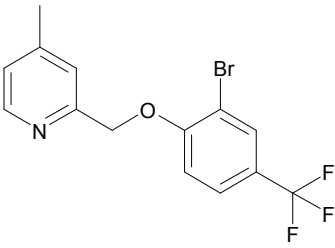
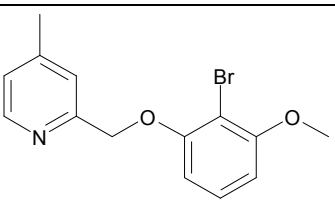
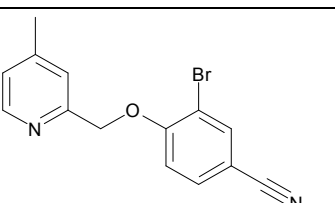
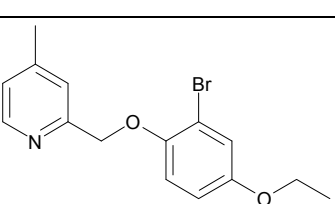
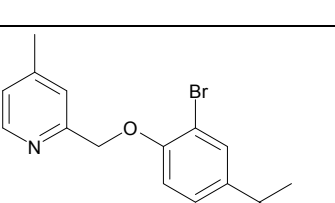
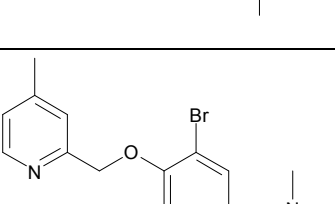
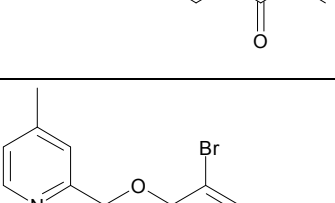


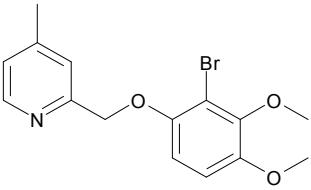
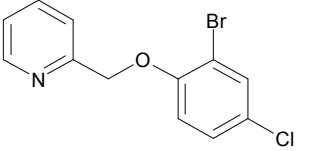
- 5 A una mezcla desgasificada de 2-((2-bromo-4-fluorofenil)oxi)metil}-4-metilpiridina (0,09 g), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,131 g) (para la preparación véase el documento WO 2007/056710) y carbonato de cesio (0,296 g) en dioxano:agua (4:1, 5 mL) se añadió PdCl₂.dppf (0,025 g). Se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante la noche. Se añadió la mezcla de reacción a agua y se realizó la extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y el filtrado se concentró a vacío. Se purificó el producto crudo a través de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-12 % en hexano. Se concentraron las fracciones apropiadas a vacío para dar el compuesto del título, 0,169 g, rendimiento cuantitativo.

LCMS (Método B): Rt = 7,95 min, [MH]⁺ = 449

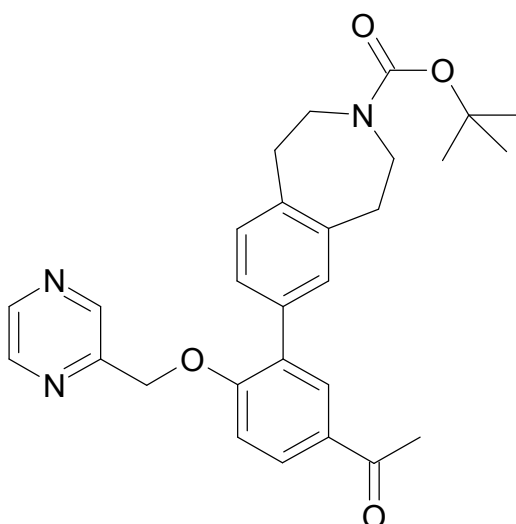
Los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga:

Intermedio	Bromuro aromático	Cantidad	Caracterización
46		0,157 g	LCMS (Método A): Rt = 8,20 min, [MH] ⁺ = 445,15
47		0,137 g	LCMS (Método A): Rt = 7,89 min, [MH] ⁺ = 461,2

48	7-[2-[[[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2(1 <i>H</i>)-isoquinolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo		0,153 g	LCMS (Método B): Rt = 8,05 min, [MH] ⁺ = 499,15
49	7-(2-(metiloxi)-6-[[[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]fenil]-3,4-dihidro-2(1 <i>H</i>)-isoquinolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo		0,145 g	LCMS (Método A): Rt = 7,71 min, [MH] ⁺ = 461
50	7-(5-ciano-2-[[[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]fenil]-3,4-dihidro-2(1 <i>H</i>)-isoquinolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo		0,139 g	LCMS (Método A): Rt = 7,55 min, [MH] ⁺ = 456,15
51	7-(5-(etiloxi)-2-[[[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]fenil]-3,4-dihidro-2(1 <i>H</i>)-isoquinolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo		0,128 g	LCMS (Método B): Rt = 8,05 min, [MH] ⁺ = 475
52	7-(5-(1,1-dimetiletil)-2-[[[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]fenil]-3,4-dihidro-2(1 <i>H</i>)-isoquinolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo		0,13 g	LCMS (Método A): Rt = 8,54 min, [MH] ⁺ = 487,2
80	7-(5-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]fenil]-3,4-dihidro-2(1 <i>H</i>)-isoquinolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo		0,21 g	LCMS (Método B): Rt = 7,17 min, [MH] ⁺ = 502
81	7-(5-(aminocarbonil)-2-[[[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]fenil]-3,4-dihidro-2(1 <i>H</i>)-isoquinolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo		0,40 g	LCMS (Método A): Rt = 5,30 min, [MH] ⁺ = 474

82 7-(2,3-bis(metiloxi)-6-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]fenil)-3,4-dihidro-2(1 <i>H</i>)-isoquinolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo		0,21 g	LCMS (Método A): Rt = 6,40 min, [MH] ⁺ = 491
83 7-(5-cloro-2-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]fenil)-3,4-dihidro-2(1 <i>H</i>)-isoquinolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo		0,28 g	LCMS (Método B): Rt = 8,10 min, [MH] ⁺ = 465,1

Producto intermedio 16: 7-{5-acetil-2-[(2-pirazinilmetil)oxi]fenil}-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

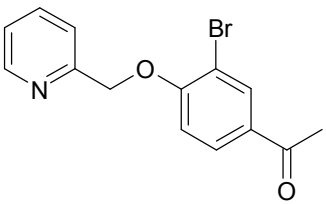


- 5 A una solución en agitación de 1-{3-bromo-4-[(2-pirazinilmetil)oxi]fenil}etanona (0,2 g) y 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,34 g) en DME (4 mL) se añadió carbonato de sodio acuoso (2 M, 0,98 mL). Se desgasificó con nitrógeno durante 15 min antes de añadir Tetrakis (37 mg). Se calentó a reflujo la reacción durante la noche. La TLC indicó que la reacción se había completado y por eso se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos
- 10 reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo al 0-18 % en hexano. Se concentraron las fracciones apropiadas a vacío para dar el compuesto del título, 0,093 g, 30 % de rendimiento.

Espectro de masas: [MH]⁺ = 474,2

El Intermedio 17 se preparó de forma similar utilizando diferentes bromuros aromáticos:

15

Intermedio	Bromuro aromático	Purificación	Cantidad	Caracterización
17 7-{5-acetil-2-[(2-piridinilmetil)oxi]fenil}-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		acetato de etilo al 0-18 % en hexano	0,056 g (50,5 %)	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 473,2

53 7-{6-metil-3-[(2-pirazinilmetil)oxi]-2-piridinil}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		EA / hexano	0,247 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 447,2
54 7-{5-(metiloxi)-2-[(2-pirazinilmetil)oxi]fenil}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		EA / hexano	0,193 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 462,2
55 7-[5-(metiloxi)-2-({[4-(metiloxi)-2-piridinil]metil}oxi)fenil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		EA / hexano	0,268 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 491,3
56 7-(5-(metiloxi)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		EA / hexano	0,273 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 475,3
57 7-[5-acetil-2-({[4-(metiloxi)-2-piridinil]metil}oxi)fenil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		EA / hexano	0,291	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 503,2
58 7-(5-acetil-2-[[4-cloro-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		EA / hexano	0,97 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 507,2

59 7-(5-acetil-2-((4-etil-2-piridinil)metil)oxi)fenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		MeOH al 0-4 % en DCM	0,217 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 501,2
91 7-[6-metil-3-((4-(metiloxi)-2-piridinil)metil)oxi)-2-piridinil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		EA / hexano	0,283 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 476,2

El siguiente intermedio se preparó similarmente utilizando 17-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo en lugar de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

5

84 7-{5-acetil-2-[(2-piridinilmetil)oxi]fenil}-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo		0,222 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 459,1
--	--	---------	--

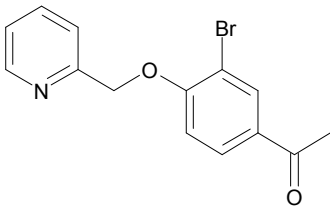
El siguiente intermedio se preparó similarmente utilizando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (la preparación por ejemplo, en el documento WO2010145202) en lugar de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

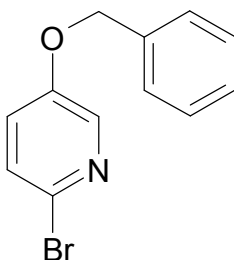
10

92 5-{5-acetil-2-[(2-piridinilmetil)oxi]fenil}-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo		0,24 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 473,2
---	--	--------	--

El siguiente intermedio se preparó similarmente utilizando 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (la preparación por ejemplo, en el documento WO2008079277) en lugar de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

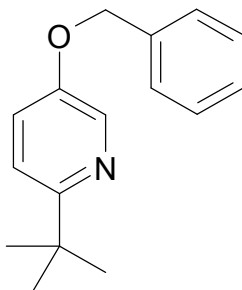
15

93		0,284 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 459,2
----	---	---------	--

Intermedio 60, 2-bromo-5-[(fenilmetil)oxi]piridina

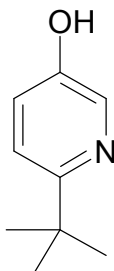
- 5 A una solución en agitación de 6-bromo-3-piridinol (10 g, comercial, por ejemplo de Apollo Scientific Ltd.) en DMF (100 mL) se añadió carbonato de potasio (17,8 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a 25-30 °C antes de enfriar a 15 °C. Se añadió a esto lentamente bromuro de bencilo (7,5 mL) y se agitó a 25-30 °C durante 48 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua fría y se recogió el sólido por filtración para dar el compuesto del título, 14,5 g

Espectro de masas: [MH]⁺ = 265,9

Intermedio 61, 2-(1,1-dimetiletil)-5-[(fenilmetil)oxi]piridina

- 10
- 15 A una solución en agitación de cianuro de cobre (I) (18,31 g) en THF seco (400 mL), se añadió a -78 °C, cloruro de *ter*cbutilmagnesio (1 M en THF, 409 mL). Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 15 min antes de añadir lentamente una solución de 2-bromo-5-[(fenilmetil)oxi]piridina (13,5 g) en THF. Se agitó durante 2 h a -78 °C antes de calentar a 25-30 °C y agitar durante 20 h más. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. Se concentró a vacío y se purificó a través de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-2 % en hexano. Se reunieron las fracciones apropiadas y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título, 6,3 g

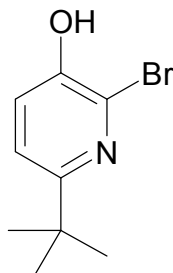
LCMS (Método B): Rt = 5,61 min, [MH]⁺ = 242

Intermedio 62, 6-(1,1-dimetiletil)-3-piridinol

A una solución en agitación de 2-(1,1-dimetiletil)-5-[(fenilmetil)oxi]piridina (5,3 g) en etanol (150 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20 % (12,3 g) a 25-30 °C. Se purgó la mezcla anterior con hidrógeno durante 3 h hasta que se hubo completado según TLC. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita y el filtrado se concentró a vacío y se purificó para dar el compuesto del título, 3,9 g

5 LCMS (Método B): $R_t = 3,14$ min, $[\text{MH}]^+ = 152$

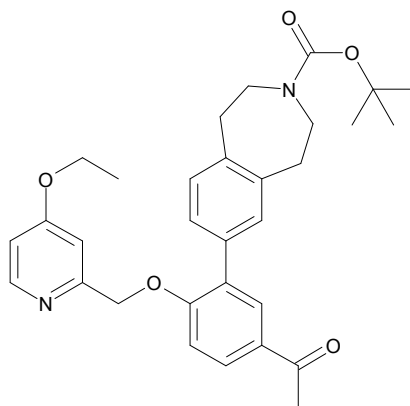
Intermedio 63, 2-bromo-6-(1,1-dimetiletil)-3-piridinol



10 A una solución en agitación de 6-(1,1-dimetiletil)-3-piridinol, (3,8 g) en piridina (150 mL) se añadió bromo (1,29 mL), diluido en piridina, gota a gota a 20 °C. Se dejó la mezcla de reacción en agitación a 25-30 °C durante 1 h. Se comprobó que la reacción se había completado por TLC. Se vertió sobre salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El material crudo se sometió a cromatografía rápida utilizando un gradiente al 0-5 % de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título, 2,9 g

LCMS (Método B): $R_t = 6,16$ min, $[\text{MH}]^+ = 229,9$

15 **Intermedio 64 7-[5-acetil-2-({[4-(etiloxy)-2-piridinil]metil}oxi)fenil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

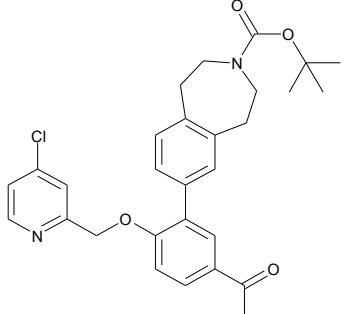


20 Se agitó *terc*-butoxido de potasio (0,132 g) en etanol (4 mL) durante 15 min antes de añadir 7-(5-acetil-2-([4-cloro-2-piridinil]metil)oxi)fenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo, (0,4 g) y se calentó en un microondas a 110 °C durante 1,5 h. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla enfriada y se extrajo con DCM (2 X 30 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó a través de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-45 % en hexano para dar el compuesto del título, 0,16 g

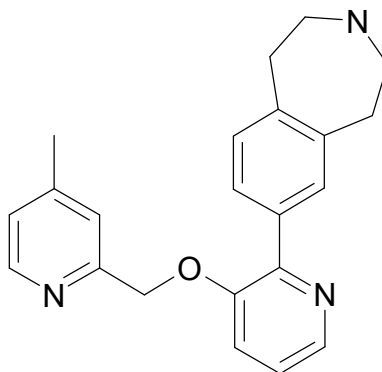
Espectro de masas: $[\text{MH}]^+ = 517,3$

25

De forma similar se preparó el intermedio:

Intermedio	Materiales de partida	Cantidad	LCMS
94 7-(5-acetil-2-[[4-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-2-piridinil]metil]oxi]fenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	 y MeO(CH ₂) ₂ OH	0,045 g	Espectro de masas: [MH] ⁺ = 547,3

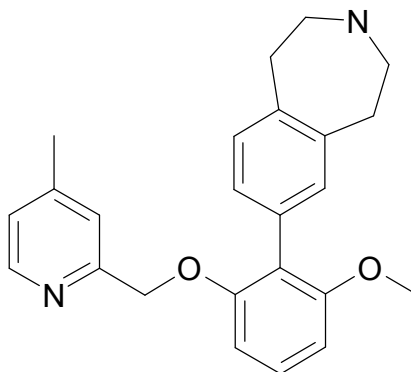
Ejemplo 1: 7-(3-[[4-(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



- 5 Se disolvió 7-(3-[[4-(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]-2-piridinil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,8 g) en dioxano (20 mL). Se pasó cloruro de hidrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 1,5 h. Se hizo seguimiento de la reacción por TLC. Al completarse, el sólido formado se recogió por filtración y se lavó con acetona. Se disolvió entonces el sólido en agua y se neutralizó la mezcla con hidróxido de sodio acuoso (1 M). El sólido pegajoso formado se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar un sólido. Se purificó éste a través de sílice, eluyendo el producto con metanol al 0-12 % en DCM. El sólido resultante se trituró en éter dietílico para dar el compuesto del título (2 g, 69 %);

LCMS (Método A): Rt = 3,25 min, [MH]⁺ = 346

- 15 NMR ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,43 ppm (1H, d, CH), 8,27 ppm (1H, d, CH), 7,77 ppm (1H, s, CH), 7,70-7,64 ppm (2H, 2Xd, 2XCH), 7,35 ppm (2H, m, 2XCH), 7,20 ppm (2H, m, 2XCH), 5,23 ppm (2H, s, CH₂), 2,97 ppm (8H, br.m, 4XCH₂), 2,32 ppm (3H, s, CH₃)

Ejemplo 2: 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

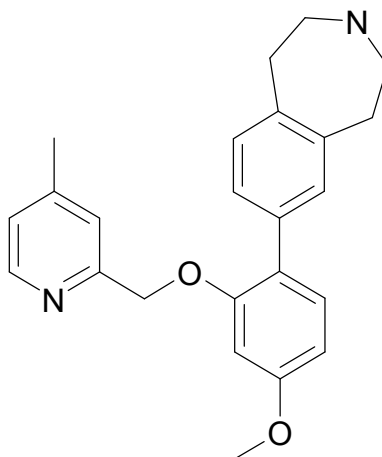
Se disolvió 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]fenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,57 g) en dioxano (20 mL). Se pasó cloruro de hidrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante aproximadamente 1,5 h. Se hizo seguimiento de la reacción por TLC. Al completarse, el sólido formado se recogió por filtración y se lavó con acetona. Se disolvió entonces el sólido en agua y se neutralizó la mezcla con hidróxido de sodio acuoso (1 M). El sólido pegajoso formado se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar un sólido. Se purificó éste por cromatografía en columna de sílice eluyendo con metanol al 0-8 % en DCM. Se reunieron las fracciones apropiadas y se concentraron a vacío para dar un sólido. Se trituró éste con éter dietílico para dar el compuesto del título, 1,34 g (67 %).

LCMS (Método A): Rt = 3,89 min, [MH]⁺ = 375

NMR ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,35 ppm (1H, d, CH), 7,24 ppm (1H, m, CH), 7,21-7,08 ppm (4H, m, 4XCH), 6,94 ppm (1H, br.s, CH), 6,78 ppm (2H, m, 2XCH), 5,10 ppm (2H, s, CH₂), 3,68 ppm (3H, s, OCH₃), 3,09 ppm (8H, br.m, 4XCH₂), 2,23 ppm (3h, S, CH₃)

Ejemplo 2^a: metanosulfonato de 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Se pesó 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (300,0 mg; 1,0 equivalente) en un vial de 20 mL que contenía una barra de agitación y se reunió con 2-propanol (6,0 mL). Se calentó la suspensión a 40 °C y se agitó durante 15 min (se disolvieron los sólidos). Se añadieron semillas de la sal metanosulfonato (~1 mg). Se añadió ácido metanosulfónico (3 M en agua; 1,1 equivalentes; 293,0 µL en alícuotas: 43, 50, 100, y 100 µL). Precipitó un sólido blanco después de la primera alícuota (43 µL). Se volvió a cebar la suspensión con la sal metanosulfonato (~1 mg). Una vez que se añadieron todas las alícuotas de la solución del contraión, se agitó la suspensión a 40 °C durante 1 h. Se enfrió la suspensión a 5 °C a 0,5 °C/min y se agitó durante 15 min. Se aisló el producto en un embudo Büchner utilizando un papel de filtro Whatman #1, se secó al aire durante 30 min, y se secó a 40 °C a vacío durante 12 horas. Se produjo el compuesto del título como un polvo blanco cristalino. Se obtuvo un rendimiento del 82 %.

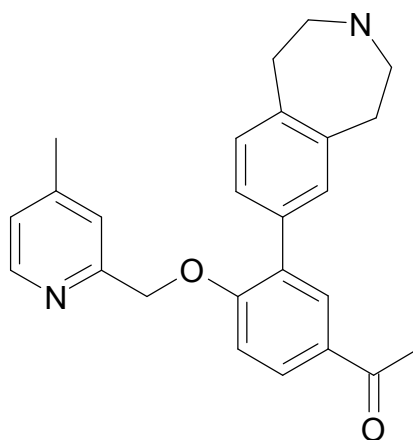
Ejemplo 3: 7-(4-(metiloxi)-2-[[4-(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Se disolvió 7-(4-(metiloxi)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (4,8 g) en dioxano (20 mL). Se pasó cloruro de hidrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 1,5 h. Se hizo seguimiento de la reacción por TLC. Al completarse, el sólido formado se recogió por filtración y se lavó con acetona. Se disolvió entonces el sólido en agua y se llevó la mezcla a pH 8 utilizando bicarbonato de sodio acuoso. El sólido pegajoso observado se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para dar un sólido. Se purificó éste por cromatografía en columna de sílice eluyendo con metanol al 0-8 % en DCM. Se reunieron las fracciones apropiadas y se concentraron a vacío para dar un sólido. Se trituró éste en éter dietílico para dar el compuesto del título, 1,7 g (45 %).

LCMS (Método A): Rt = 4,11 min, [MH]⁺ = 375

- 10 NMR ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,41 ppm (1H, d, CH), 7,38 ppm (1H, br.s, CH), 7,29-7,23 ppm (3H, m, 3XCH), 7,19-7,15 ppm (2H, m, 2XCH), 6,76 ppm (1H, br.s, CH), 6,63 ppm (1H, d, CH), 5,14 ppm (2H, s, CH₂), 3,79 ppm (3H, s, OCH₃), 3,00 ppm (8H, br.m, 4XCH₂), 2,30 ppm (3H, s, CH₃)

Ejemplo 4: 1-[4-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona



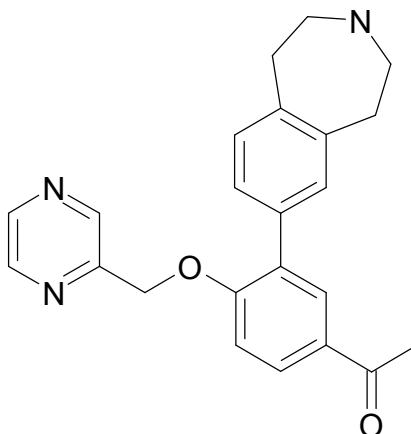
- 15 Se disolvió 7-(5-acetil-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,0 g) en dioxano (20 mL). Se pasó cloruro de hidrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 1,5 h. Se hizo seguimiento de la reacción por TLC. Al completarse, el sólido formado se recogió por filtración y se lavó con acetona. Se disolvió entonces el sólido en agua y se neutralizó la mezcla con hidróxido de sodio acuoso (1 M). Se obtuvo un sólido que se recogió por filtración. Se trituró éste con éter dietílico para dar el compuesto del título, 2,1 g (88 %).

LCMS (Método A): Rt = 3,77 min, [MH]⁺ = 387

NMR ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,42 ppm (1H, d, CH), 7,98 ppm (1H, d, CH), 7,95 ppm (1H, s, CH), 7,42 ppm (1H, br.s, CH), 7,36-7,30 ppm (2H, m, 2XCH), 7,25-7,17 ppm (3H, m, 3XCH), 5,26 ppm (2H, s, CH₂), 2,94 ppm (8H, m, 4XCH₂), 2,57 ppm (3H, s, CH₃), 2,26 ppm (3H, s, CH₃)

- 25 Los siguientes ejemplos se prepararon de forma similar:

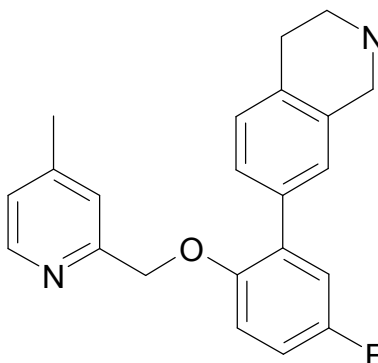
Ejemplo	Material de partida	Cantidad	Caracterización
9 (Referencia) 7-(6-metil-3-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina		1,35 g	Espectro de masas:[MH] ⁺ = 360,1 HPLC: Rt = 5,28 min

Ejemplo 5: 1-[4-[(2-pirazinilmetil)oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona, trifluoroacetato

A una solución en agitación de 7-{5-acetil-2-[(2-pirazinilmetil)oxi]fenil}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,093 g) en DCM (2 mL) a 0 °C se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,08 mL). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se comprobó que la reacción se había completado por TLC y entonces se concentró a vacío y se sometió a azeotropía con éter dietílico (5 X 10 mL). El compuesto obtenido se lavó con éter dietílico y pentano para dar un compuesto crudo que se purificó por HPLC preparatoria. Se concentraron las fracciones apropiadas a vacío para dar el compuesto del título, como la sal de TFA, 0,040 g.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,88 (br. s., 2 H), 8,71 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,62 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,00 (dd, *J*=8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,45 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 3,19 - 3,27 (m, 4 H), 3,04 - 3,17 (m, 4 H), 2,58 (s, 3 H)

Espectro de masas: [MH]⁺ = 374,1

Ejemplo 6: 7-(5-fluoro-2-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

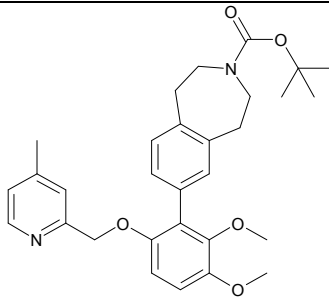
Se disolvió 7-(5-fluoro-2-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)fenil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,169 g) en dioxano (1 mL). Se enfrió en hielo antes de añadir gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 mL). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrar a vacío. Se disolvió el residuo obtenido en agua y se lavó de nuevo con acetato de etilo. La capa acuosa se neutralizó con hidróxido de sodio acuoso (1 M) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se concentraron a vacío y se purificaron por HPLC preparatoria. Se concentraron las fracciones apropiadas, se neutralizaron con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se concentraron a vacío para dar el compuesto del título, 0,061 g (47 %).

LCMS (Método A): Rt = 6,37 min, [MH]⁺ = 349

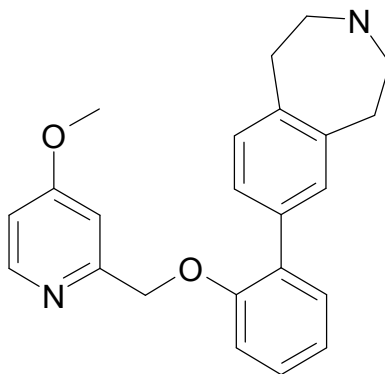
Los siguientes ejemplos se prepararon de forma similar:

Ejemplo	Material de partida	Cantidad	LCMS
10 (Referencia) 7-(5-metil-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina		72 mg	LCMS (Método B): Rt = 6,61 min, [MH] ⁺ = 345
11 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina		46 mg	LCMS (Método B): Rt = 6,06 min, [MH] ⁺ = 361,1
12 7-(5-(etiloxi)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina		50 mg	LCMS (Método A): Rt = 6,59 min, [MH] ⁺ = 375
14 4-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)benzonitrilo		50 mg	LCMS (Método A): Rt = 5,94 min, [MH] ⁺ = 356
15 7-[2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]-5-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina		84 mg	LCMS (Método B): Rt = 6,72 min, [MH] ⁺ = 399,1
16 7-(5-(metiloxi)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina		84 mg	LCMS (Método A): Rt = 6,18 min, [MH] ⁺ = 361,1
17 (Referencia) 7-(5-(1,1-dimetiletil)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina		45 mg	LCMS (Método B): Rt = 7,10 min, [MH] ⁺ = 387,2

39 <i>N</i> -metil-4-[[[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -3-benzazepin-7-il)benzamida		0,065 g	LCMS (Método A): Rt = 5,38 min, [MH] ⁺ = 402
40 4-[[[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -3-benzazepin-7-il)benzamida		0,1 g	LCMS (Método B): Rt = 5,21 min, [MH] ⁺ = 388
41 <i>N,N</i> -dimetil-4-[[[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)benzamida		0,06 g	LCMS (Método A): Rt = 5,43 min, [MH] ⁺ = 402
42 4-[[[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)benzamida		0,06 g	LCMS (Método A): Rt = 3,01 min, [MH] ⁺ = 374
43 7-(2,3-bis(metiloxi)-6-[[[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina		0,100 g	LCMS (Método A): Rt = 3,49 min, [MH] ⁺ = 391

44		0,07 g	LCMS (Método A): Rt = 3,56 min, [MH] ⁺ = 405
----	---	--------	---

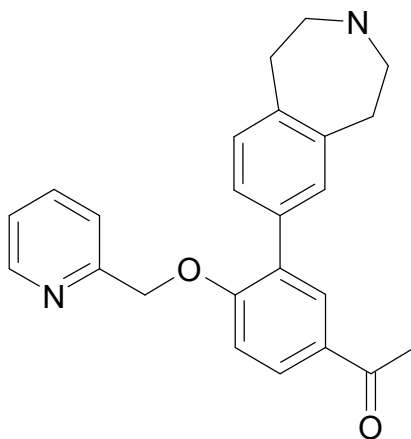
Ejemplo 7: 7-[2-((4-(metiloxi)-2-piridinil)metil)oxi)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



- 5 A una solución en agitación de 7-[2-((4-(metiloxi)-2-piridinil)metil)oxi)fenil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,0 g) en dioxano (30 mL) se añadió cloruro de hidrógeno gas durante 2 h a 10-20 °C. Se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en agua, se lavó con acetato de etilo y se alcalinizó añadiendo bicarbonato de sodio acuoso. Se extrajo con metanol al 10 % en DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título, 2,14 g (91 %).

LCMS (Método B): Rt = 6,18 min, [MH]⁺ = 361

- 10 **Ejemplo 8: 1-[4-[(2-piridinilmetil)oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona, trifluoroacetato**

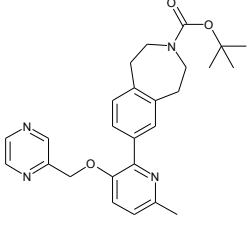
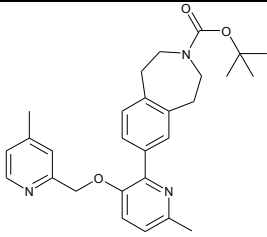
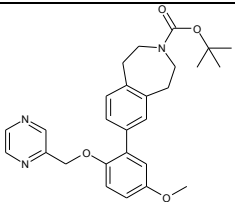
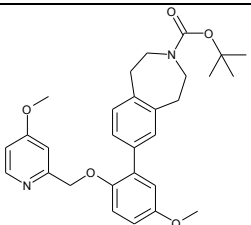
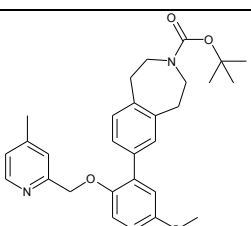
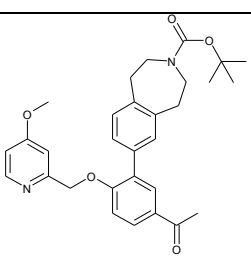


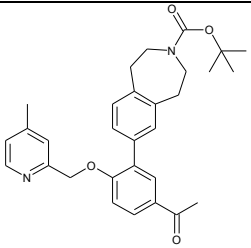
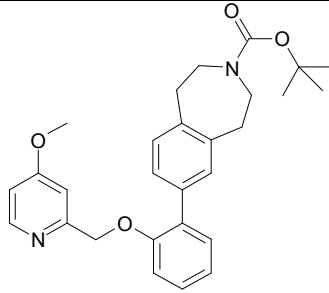
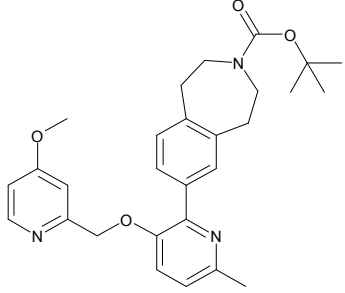
- 15 A una solución enfriada, en agitación, de 7-[5-acetil-2-[(2-piridinilmetil)oxi]fenil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,056 g) en DCM (1 mL) se añadió TFA (0,2 mL). Se agitó durante la noche. Una vez que la reacción llegó a completarse se concentró a vacío y se trituró con pentano/éter para dar el compuesto del título como la sal de TFA, 0,028 g (63,6 %).

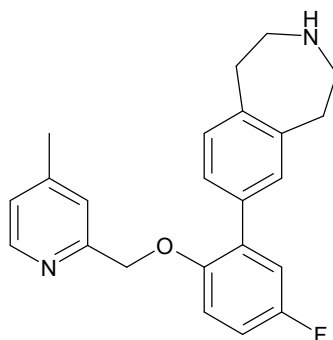
Espectro de masas:[MH]⁺ = 373,1

HPLC: Rt = 5,71 min.

Los siguientes ejemplos se prepararon de forma similar:

Ejemplo	Material de partida	Cantidad	Caracterización
18 (Referencia) 7-{6-metil-3-[(2-pirazinilmetil)oxi]-2-piridinil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, trifluoroacetato		100 mg	HPLC Rt= 5,51 min Espectro de masas: [MH] ⁺ = 347,1
19 (Referencia) 7-(6-metil-3-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)-2-piridinil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, trifluoroacetato		22 mg	HPLC Rt= 5,23 min Espectro de masas: [MH] ⁺ = 360,1
20 7-{5-(metiloxi)-2-[(2-pirazinilmetil)oxi]fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, trifluoroacetato		80 mg	HPLC Rt= 8,00 min Espectro de masas: [MH] ⁺ = 362,1
21 7-[5-(metiloxi)-2-[(4-(metiloxi)-2-piridinil)metil]oxi]fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina		150 mg (después de HPLC preparatoria)	HPLC Rt= 6,88 min Espectro de masas: [MH] ⁺ = 391,1
22 7-(5-(metiloxi)-2-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, trifluoroacetato (sal TFA del ejemplo 29)		75 mg	HPLC Rt= 6,89 min Espectro de masas: [MH] ⁺ = 375,1
23 1-[4-[(4-(metiloxi)-2-piridinil)metil]oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona		120 mg (después de HPLC preparatoria)	HPLC Rt= 6,55 min Espectro de masas: [MH] ⁺ = 403,2

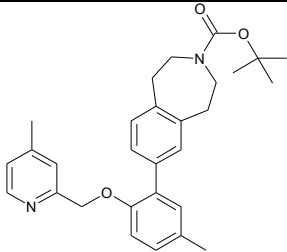
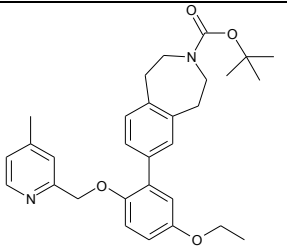
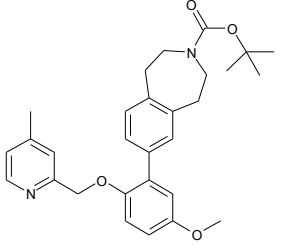
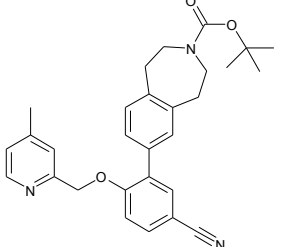
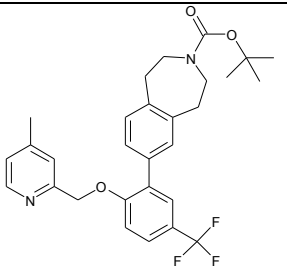
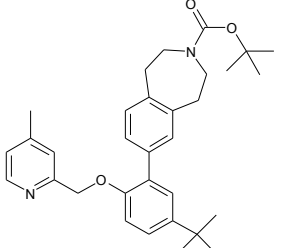
24 1-[4-{{(4-metil-2-piridinil)metil}oxi}-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -3-benzazepin-7-il)fenil]etanona, trifluoroacetato (sal TFA del ejemplo 4)		26 mg	HPLC Rt= 5,65 min Espectro de masas: [MH] ⁺ = 387,1
25 7-[2-{{(4-(metiloxi)-2-piridinil)metil}oxi)fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -3-benzazepina, trifluoroacetato		0,908 g	HPLC Rt= 5,92 min Espectro de masas: [MH] ⁺ = 361,1
47 (Referencia) 7-[6-metil-3-{{(4-(metiloxi)-2-piridinil)metil}oxi)-2-piridinil]-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -3-benzazepina		0,118 mg (después de HPLC preparatoria)	HPLC Rt= 4,35 min Espectro de masas: [MH] ⁺ = 376,1

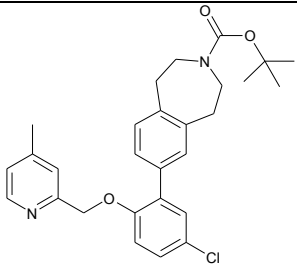
Ejemplo 26, 7-(5-fluoro-2-{{(4-metil-2-piridinil)metil}oxi)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina

Se disolvió 7-(5-fluoro-2-{{(4-metil-2-piridinil)metil}oxi)fenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo, (0,304 g) en una cantidad mínima de dioxano. Se enfrió la solución en hielo y se añadió a ésta una solución de HCl en dioxano (2 mL). Se agitó hasta completar la reacción según TLC. Se concentró la mezcla de reacción en vacío. Se disolvió la sal del producto en agua y se lavó de nuevo con acetato de etilo. Se neutralizó la capa acuosa con hidróxido de sodio acuoso (1 M). Se extrajo ésta con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el compuesto del título, 100 mg.

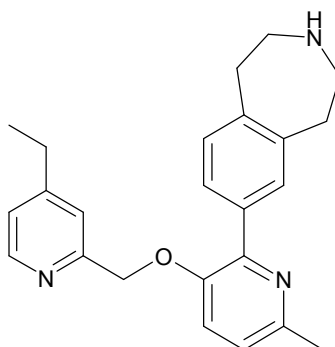
LCMS (Método B): Rt = 6,34 min, [MH]⁺ = 363,1

Los siguientes ejemplos se prepararon de forma similar:

Ejemplo	Material de partida	Cantidad	LCMS
27 (Referencia) 7-(5-metil-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina		56 mg	LCMS (Método B): Rt = 6,67 min, [MH] ⁺ = 359,2
28 7-(5-(etilo)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina		158 mg	LCMS (Método A): Rt = 6,59 min, [MH] ⁺ = 389,2
29 7-(5-(metiloxi)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina		65 mg	LCMS (Método A): Rt = 6,22 min, [MH] ⁺ = 375,1
30 4-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)benzonitrilo		70 mg	LCMS (Método A): Rt = 5,82 min, [MH] ⁺ = 370,1
31 7-[2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]-5-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina		70 mg	LCMS (Método A): Rt = 6,67 min, [MH] ⁺ = 413,1
32 (Referencia) 7-(5-(1,1-dimetiletil)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina		144 mg	LCMS (Método B): Rt = 7,08 min, [MH] ⁺ = 401,2

45		0,16 g	LCMS (Método B): Rt = 6,71 min, [MH] ⁺ = 379
----	---	--------	---

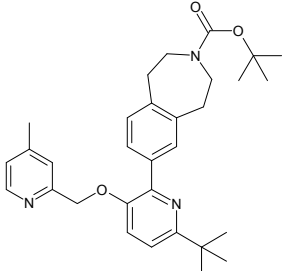
Ejemplo 33 de referencia, 7-(3-(((4-etil-2-piridinil)metil]oxi)-6-metil-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

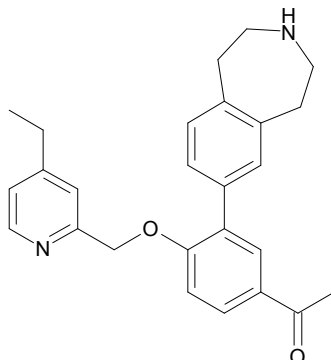


- 5 A través de una solución en agitación de 7-(3-(((4-etil-2-piridinil)metil]oxi)-6-metil-2-piridinil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo, (4,3 g) en dioxano (30 mL), se pasó HCl (gas) durante 30 min a 20 °C. Una vez completada la reacción según TLC, se separó el disolvente a vacío. El sólido obtenido se lavó con acetona y se disolvió en agua. Se neutralizó con bicarbonato de sodio, se extrajo con DCM y se concentró a vacío para dar un producto crudo. Se purificó éste a través de sílice utilizando metanol al 6 % en DCM. Se reunieron las fracciones apropiadas y se concentraron a vacío para dar un producto. Se trituró éste en éter dietílico para dar el compuesto del título, 1,5 g.
- 10

LCMS (Método B): Rt = 3,29 min, [MH]⁺ = 374

El siguiente ejemplo se preparó de forma similar:

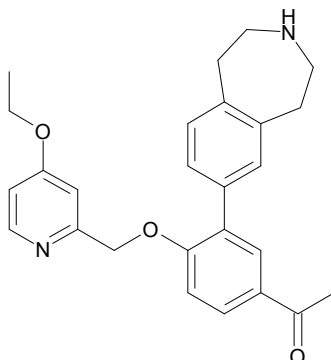
Ejemplo	Material de partida	Cantidad	LCMS
34 (Referencia) 7-(6-(1,1-dimetiletil)-3-(((4-metil-2-piridinil)metil]oxi)-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina		2,7 g	LCMS (Método B): Rt = 4,73 min, [MH] ⁺ = 402

Ejemplo 35, 1-[4-[[[4-etil-2-piridinil]metil]oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona

5 A una solución de 7-(5-acetil-2-[[[4-etil-2-piridinil]metil]oxi]fenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo, (0,217 g) en DCM (3 mL) se añadió TFA (0,4 mL). Se agitó a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción según TLC, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó por HPLC preparatoria. Se concentraron a vacío las fracciones de producto y el producto obtenido se sometió a reparto entre DCM y bicarbonato de sodio acuoso. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título, 0,035 g

LCMS (Método A): Rt = 5,28 min, [MH]⁺ = 401,05

10 HPLC: 6,89 min.

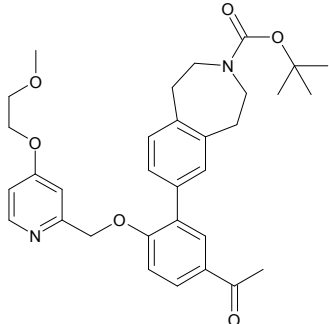
Ejemplo 36, 1-[4-([4-(etilo)-2-piridinil]metil]oxi)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona

15 A una solución en agitación de 7-[5-acetil-2-([4-(etilo)-2-piridinil]metil]oxi)fenil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo, (0,16 g) en DCM (2 mL) a 0 °C se añadió TFA (0,247 g). Se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de concentración y purificación por HPLC preparatoria. El compuesto del título se aisló como la sal de TFA, 0,058 g

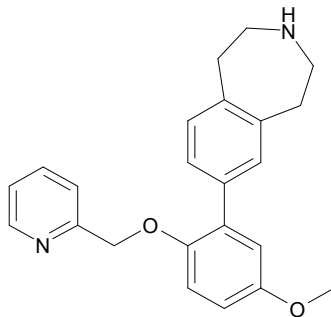
Espectro de masas: [MH]⁺ = 417,2

HPLC: 6,81 min.

Análogamente, se preparó el Ejemplo 50 de referencia:

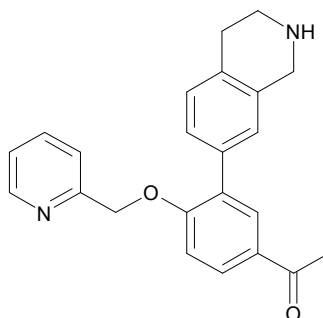
Ejemplo	Material de partida	Cantidad	Caracterización
50 (Referencia) 1-[4-[[[4-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-2-piridinil]metil]oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona		0,045 g	HPLC Rt= 6,66 min Espectro de masas: [MH] ⁺ = 447

Ejemplo 37, 7-{5-(metiloxi)-2-[(2-piridinilmetil)oxi]fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



- 5 Se añadió ácido (3-[[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)borónico (Preparación en el documento WO2004056369) (0,125 g) a una solución en agitación de R19158/5/TC-1, 2-[[[2-bromo-4-(metiloxi)fenil]oxi]metil]piridina (0,085 g) en DME (2 mL), en atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de 1 min, se añadió carbonato de sodio acuoso (2 M, 3 equivalentes en moles). Después de 2 min, se añadió tetrakis (0,016 g) y se calentó a 90 °C hasta completar la reacción según TLC. El producto crudo se sometió a reparto entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto crudo. Se purificó éste por cromatografía en columna (sílice) utilizando un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano para dar el producto protegido con BOC. Se agitó en una solución de HCl en acetato de etilo hasta completar la reacción según TLC. Esto dio el compuesto del título como la sal hidrocloreto, 0,03 g.
- 10
- 15 Espectro de masas: [MH]⁺ = 361,1
HPLC: 6,06 min.

Ejemplo 38, 1-[4-[(2-piridinilmetil)oxi]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)fenil]etanona



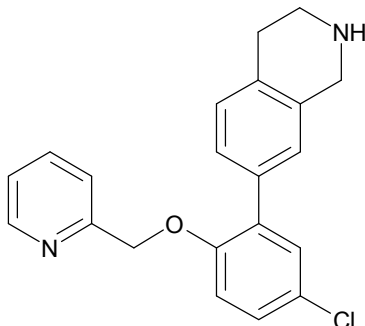
- 20 A una solución de 7-{5-acetil-2-[(2-piridinilmetil)oxi]fenil}-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,21 g) en dioxano se añadió una solución de HCl en dioxano (5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura

ambiente hasta que se completó (por TLC). Se concentró a vacío y se purificó el residuo por HPLC preparatoria para dar el compuesto del título como la sal de TFA, 0,055 g.

Espectro de masas: $[MH]^+ = 359,1$

HPLC: 6,59 min.

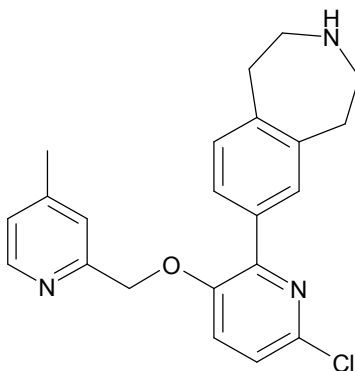
5 **Ejemplo 46, 7-(5-cloro-2-[(2-piridinilmetil)oxi]fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**



10 A una solución enfriada en hielo de 7-(5-cloro-2-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)fenil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo, (0,28 g) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se disolvió la mezcla de reacción en agua y se lavó de nuevo con acetato de etilo. Se neutralizó la capa acuosa con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título, 0,12 g

LCMS (Método A): $R_t = 6,66$ min, $[MH]^+ = 365$

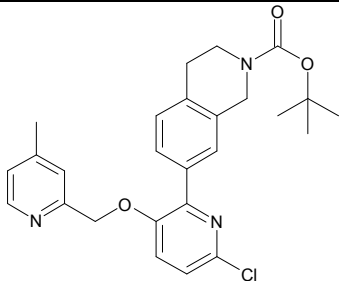
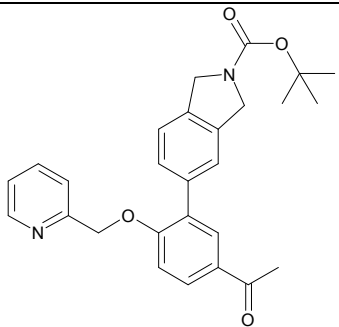
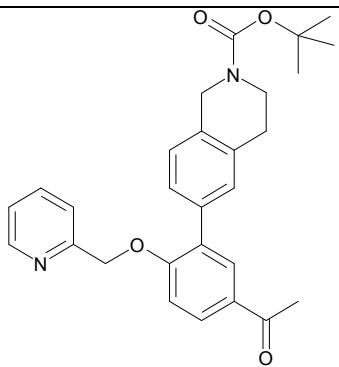
Ejemplo 48, 7-(6-cloro-3-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina



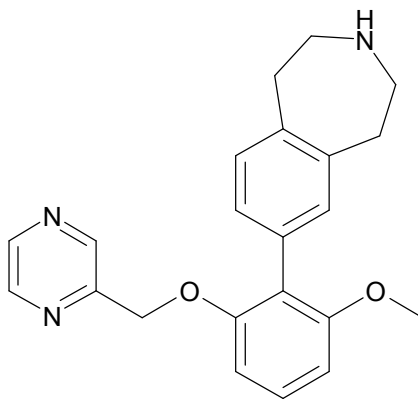
15 A una solución enfriada en hielo de 7-(6-cloro-3-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)-2-piridinil)-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en DCM (1 mL) se añadió gota a gota TFA (1 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que el material de partida se hubo consumido. Se concentró a vacío la mezcla de reacción, se disolvió en agua y se lavó de nuevo con acetato de etilo. Se neutralizó la capa acuosa con bicarbonato de sodio acuoso y después se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se
20 concentró a vacío para dar el compuesto del título, 27 mg.

LCMS (Método A): $R_t = 6,33$ min, $[MH]^+ = 380,1$

Los siguientes ejemplos se prepararon de forma similar:

Ejemplo	Material de partida	Cantidad	Caracterización
49 7-(6-cloro-3-[(4-metil-2-piridinil)metil]oxi)-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina		0,027 g	LCMS (Método B): Rt = 6,30 min, [MH] ⁺ = 366,1
51 1-{3-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-4-[(2-piridinilmetil)oxi]-fenil}etanona		0,035 g	HPLC Rt= 5,46 min Espectro de masas: [MH] ⁺ =
52 1-[4-[(2-piridinilmetil)oxi]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-6-isoquinolinil)fenil]etanona		0,063 g	HPLC Rt= 5,57 min Espectro de masas: [MH] ⁺ = 359,1

Ejemplo 13, 7-{2-(metiloxi)-6-[(2-pirazinilmetil)oxi]fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, hidrocloruro



- 5 Se hizo burbujear HCl gas seco durante 2 horas por una solución de 7-{2'-(metiloxi)-6'-[(2-pirazinilmetil)oxi]-4-bifenilil}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,0 g) en DCM. Se separó el disolvente

a presión reducida y se lavó el residuo con éter dietílico. Se recogió el sólido precipitado por filtración para dar el compuesto del título, 0,700 g

LCMS (Método C): Rt = 1,49 min, [MH]⁺ = 362,2

- 5 Preparación de formas polimórficas de 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Forma 1

La forma cristalina de 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-(4-metil-2-piridinil)metil]oxi]fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina se produjo por un escalado a 8 g del método usado para producir el compuesto del Ejemplo 2A. Se caracterizó por uno o más de los métodos descritos a continuación y se designó como Forma 1.

- 10 Preparación de la Forma 2 lote 1

Se combinaron 40,0 mg de la Forma 1 con 1 mL de agua grado LC, se mezclaron y se sometieron a ciclos de temperatura de 40 °C a 5 °C durante 72 horas, después se equilibraron a 20 °C durante 1 hora. Se aislaron los sólidos del filtrado por filtración a vacío en una placa analítica de acero inoxidable con 10" – 15" de vacío a temperatura ambiente durante ~30 minutos.

- 15 Preparación de la Forma 2 lote 2

Se combinaron 237 mg del material de entrada con 4 mL de agua grado HPLC. La suspensión fue cebada y sometida a ciclos de temperatura de 40 °C a 5 °C durante 20 horas. El ensayo Raman de una alícuota filtrada mostró la Forma 2. Se filtraron los sólidos a vacío y se secaron en una estufa de vacío a 20" de vacío y 40 °C durante 4 horas. Rendimiento = 197,6 mg.

- 20 Se combinaron 150 mg de la Forma 1 con 3 mL de agua grado HPLC y se agitaron a temperatura ambiente (~23°C) durante 18 horas. Se retiró una pequeña alícuota, se filtró, y se ensayó por Raman. El espectro fue concordante con la Forma 1. Se cebó la suspensión con la Forma 1 y se agitó a 40 °C durante 4 horas. El ensayo Raman de una alícuota filtrada mostró una mezcla de la Forma 1 y de la Forma 2 con aproximadamente 30 % de la Forma 2. La suspensión se sometió a ciclos de temperatura de 40 °C a 5 °C durante 72 horas. El ensayo Raman de una alícuota filtrada mostró solamente la Forma 2. Se filtró el resto de la suspensión. El ensayo Raman del sólido aislado mostró solamente la Forma 2. Se secó la muestra filtrada a 30 °C con 20" de vacío durante 3,5 horas. El ensayo Raman mostró solamente la Forma 1 concordante con el lote 1. Rendimiento seco = 95 mg.

Métodos de caracterización

- 30 Se obtuvieron difractogramas de rayos X en polvo utilizando un difractómetro PANalytical X'Pert Pro sobre láminas de Si de fondo cero. Todos los difractogramas se obtuvieron utilizando una radiación Ka de Cu (45 kV/40 mA) y un tamaño de paso de 0,02°2θ. Se determinaron las posiciones de los picos utilizando el software Highscore y el margen de error en las posiciones de los picos es aproximadamente ± 0,1°2θ.

La Figura 1 presenta el patrón de difracción XRPD para la FORMA 1. La Tabla 1 presenta los principales picos en grados 2 theta observados para la FORMA 1.

- 35 La Figura 4 presenta el patrón de difracción XRPD para la FORMA 2. La Tabla 2 presenta los principales picos en grados 2 theta observados para la FORMA 2.

La Tabla 3 presenta las características que diferencian el patrón de difracción XRPD para la FORMA 1 y para la FORMA 2.

Tabla 1

Posiciones de los picos XRPD para la Forma 1				
Posición / °2θ	espacio interplanar d/Å		Posición / °2θ	espacio interplanar d/Å
11,7	7,5		23,0	3,9
12,7	7,0		23,7	3,8
13,7	6,5		24,0	3,7
14,6	6,1		24,4	3,6
16,0	5,5		25,1	3,5
17,8	5,0		25,5	3,5
18,9	4,7		26,1	3,4
19,4	4,6		26,9	3,3
20,2	4,4		27,5	3,2
21,2	4,2		28,1	3,2
22,6	3,9			

Tabla 2

Posiciones de los picos XRPD para la Forma 2				
Posición / °2θ	espacio interplanar d/Å		Posición / °2θ	espacio interplanar d/Å
8,9	9,9		21,3	4,2
9,9	9,0		22,9	3,9
13,3	6,6		23,1	3,8
14,6	6,1		23,4	3,8
14,8	6,0		23,8	3,7
15,2	5,8		24,3	3,7
16,5	5,4		25,1	3,6
16,7	5,3		25,6	3,5
17,9	4,9		26,5	3,4
18,9	4,7		26,9	3,3
19,1	4,6		27,6	3,2

Tabla 3

Pico espacio interplanar d/Å en XRPD	
Forma 1	Forma 2
11,7	8,9
12,7	9,9
13,7	13,3
16,0	15,2
	16,7

Espectroscopía FT-Raman

5 Los espectros Raman se registraron con un Nicolet NXR9650 (Thermo Electron) equipado con láser de excitación Nd:YVO4 a 1064 nm, detectores Ge enfriados con InGaAs y N2 líquido, y un MicroStage. Todos los espectros se adquirieron a una resolución de 4 cm⁻¹, 64-128 barridos, utilizando la función de apodización Happ-Genzel y zero-filling a nivel 2. Se determinaron las posiciones de las bandas utilizando el software Omnic y el margen de error en las posiciones de las bandas es aproximadamente $\pm 0,1$ cm⁻¹.

10 La Figura 2 muestra el espectro FT-Raman para la FORMA 1. La Tabla 4 presenta los picos principales observados para la FORMA 1.

La Figura 5 presenta el espectro FT-Raman para la FORMA 2. La Tabla 5 presenta los picos principales observados para la FORMA 2.

La Tabla 6 presenta las características que diferencian el espectro Raman para la FORMA 1 y para la FORMA 2.

Tabla 4

Posiciones de las bandas para la Forma 1			
Posición / cm ⁻¹	Posición / cm ⁻¹	Posición / cm ⁻¹	Posición / cm ⁻¹
202	562	1103	1464
226	570	1177	1569
250	609	1189	1610
312	715	1208	2832
354	766	1236	2865
462	784	1276	2912
521	851	1295	2945
532	994	1363	2958
541	1018	1415	3059
551	1041	1448	

15

Tabla 5

Posiciones de las bandas Raman para la Forma 2			
Posición / cm^{-1}	Posición / cm^{-1}	Posición / cm^{-1}	Posición / cm^{-1}
207	614	1193	2934
243	715	1210	2957
254	736	1242	2973
316	748	1289	2990
337	777	1371	3014
388	856	1422	3022
442	964	1475	3043
463	1005	1571	3062
537	1022	1614	3084
554	1037	2787	
572	1107	2921	

Tabla 6

Posición de la banda Raman / cm^{-1}	
Forma 1	Forma 2
2945	2934
2832	1614
1610	1371
1363	1005
994	777
784	

5 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

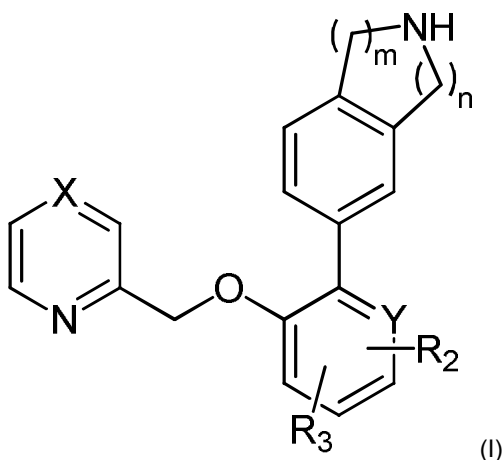
La calorimetría diferencial de barrido se realizó con un calorímetro diferencial de barrido TAInstruments Q100 equipado con un automuestreador y un sistema refrigerado de enfriamiento con una purga de N_2 a 40 mL/min. Se obtuvieron los termogramas de DSC a 15 °C/min en cápsulas de Al selladas.

La Figura 3 presenta el termograma de DSC de la FORMA 1.

10 La Figura 6 presenta el termograma de DSC de la FORMA 2.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en la que:

5 X es CR₁ o N;

Y es CH, C o N;

R₁ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

R₂ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, halo, -C(O)-alquilo C₁₋₆, CN, halo-alquilo C₁₋₆ o C(O)NR₄R₅;

R₃ es hidrógeno o alcoxi C₁₋₆;

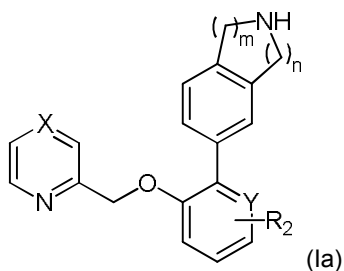
10 R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y

m y n son números enteros seleccionados cada uno independientemente de 1 y 2; o

una de sus sales.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de la fórmula (Ia):



en la que:

X es CR₁ o N;

Y es CH, C o N;

R₁ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

20 R₂ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, halo o -C(O)-alquilo C₁₋₆; y

m y n son números enteros seleccionados cada uno independientemente de 1 y 2; o

una de sus sales.

3. Un compuesto o una de sus sales según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que X es CR₁.

4. Un compuesto o una de sus sales según la reivindicación 3, en el que R₁ es metilo, metoxi o hidrógeno.
5. Un compuesto o una de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Y es C.
6. Un compuesto o una de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₂ es hidrógeno, metoxi o -C(O)CH₃.
- 5 7. Un compuesto o una de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que m y n son ambos 2.
8. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de:
 - 7-(3-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 - 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 - 10 7-(4-(metiloxi)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 - 1-[4-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-yl)fenil]etanona;
 - 1-[4-[(2-pirazinilmetil)oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;
 - 7-(5-fluoro-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 - 7-[2-([4-(metiloxi)-2-piridinil]metil]oxi)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 - 15 1-[4-[(2-piridinilmetil)oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;
 - 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 - 7-(5-(etiloxi)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 - 7-{2-(metiloxi)-6-[(2-pirazinilmetil)oxi]fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 - 4-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)benzonitrilo;
 - 20 7-[2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]-5-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 - 7-(5-(metiloxi)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 - 7-{5-(metiloxi)-2-[(2-pirazinilmetil)oxi]fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 - 7-[5-(metiloxi)-2-([4-(metiloxi)-2-piridinil]metil]oxi)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 - 1-[4-([4-(metiloxi)-2-piridinil]metil]oxi)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;
 - 25 7-[2-([4-(metiloxi)-2-piridinil]metil]oxi)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 - 7-(5-fluoro-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 - 7-(5-(etiloxi)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 - 7-(5-(metiloxi)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 - 4-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)benzonitrilo;
 - 30 7-[2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]-5-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 - 1-[4-[[4-(etil-2-piridinil)metil]oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;
 - 1-[4-([4-(etiloxi)-2-piridinil]metil]oxi)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;
 - 7-{5-(metiloxi)-2-[(2-piridinilmetil)oxi]fenil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 - 1-[4-[(2-piridinilmetil)oxi]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)fenil]etanona;
 - 35 N-metil-4-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)berizamida;
 - 4-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)benzamida;
 - N,N-dimetil-4-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)benzamida;

- 4-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)benzamida;
 7-(2,3-bis(metiloxi)-6-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 7-(2,3-bis(metiloxi)-6-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 7-(5-chloro-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 5 7-{5-chloro-2-[(2-piridinilmetil)oxi]fenil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 7-(6-chloro-3-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 7-(6-chloro-3-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]-2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 1-{3-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-4-[(2-piridinilmetil)oxi]fenil}etanona; y
 1-[4-[(2-piridinilmetil)oxi]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-6-isoquinolinil)fenil]etanona; o una de sus sales.
- 10 9. Un compuesto que se selecciona de:
 7-(3-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]-2-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 7-(4-(metiloxi)-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 1-[4-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;
 15 1-[4-[(2-pirazinilmetil)oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona;
 7-(5-fluoro-2-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
 7-[2-[[4-(metiloxi)-2-piridinil]metil]oxi]fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; y
 1-[4-[(2-piridinilmetil)oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona; o una de sus sales.
- 20 10. Un compuesto según la reivindicación 1, que es 1-[4-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)fenil]etanona; o una sal del mismo.
11. Un compuesto según la reivindicación 1, que es 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; o una de sus sales.
12. Un compuesto según la reivindicación 1, que es mesilato de 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 25 13. Un compuesto o una de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definen en la reivindicación 13, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 30 15. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14, en donde el compuesto de fórmula (I) es 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
16. Una composición farmacéutica según la reivindicación 15, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal mesilato..
- 35 17. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14, 15 o 16, en la que la composición está adaptada para administración dérmica tópica.
18. Una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definen en la reivindicación 13, junto con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos.
- 40 19. Una combinación según la reivindicación 18, en la que el compuesto de fórmula (I) es 7-(2-(metiloxi)-6-[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
20. Una combinación según la reivindicación 19, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal mesilato.

21. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 13, para uso en terapia.
22. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia según la reivindicación 21, en donde el compuesto es 7-(2-(metiloxi)-6-[[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
23. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia según la reivindicación 22, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal mesilato.
24. Un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 13, para uso en la inhibición de la tirosina cinasa del bazo.
25. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 13, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune.
26. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso según la reivindicación 25, donde la enfermedad autoinmune es la urticaria idiopática crónica con y sin auto-anticuerpos.
27. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso según la reivindicación 26, donde el compuesto es 7-(2-(metiloxi)-6-[[[4-metil-2-piridinil]metil]oxi]fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
28. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal mesilato.

Figura 1

Patrón de difracción XRPD para la FORMA 1

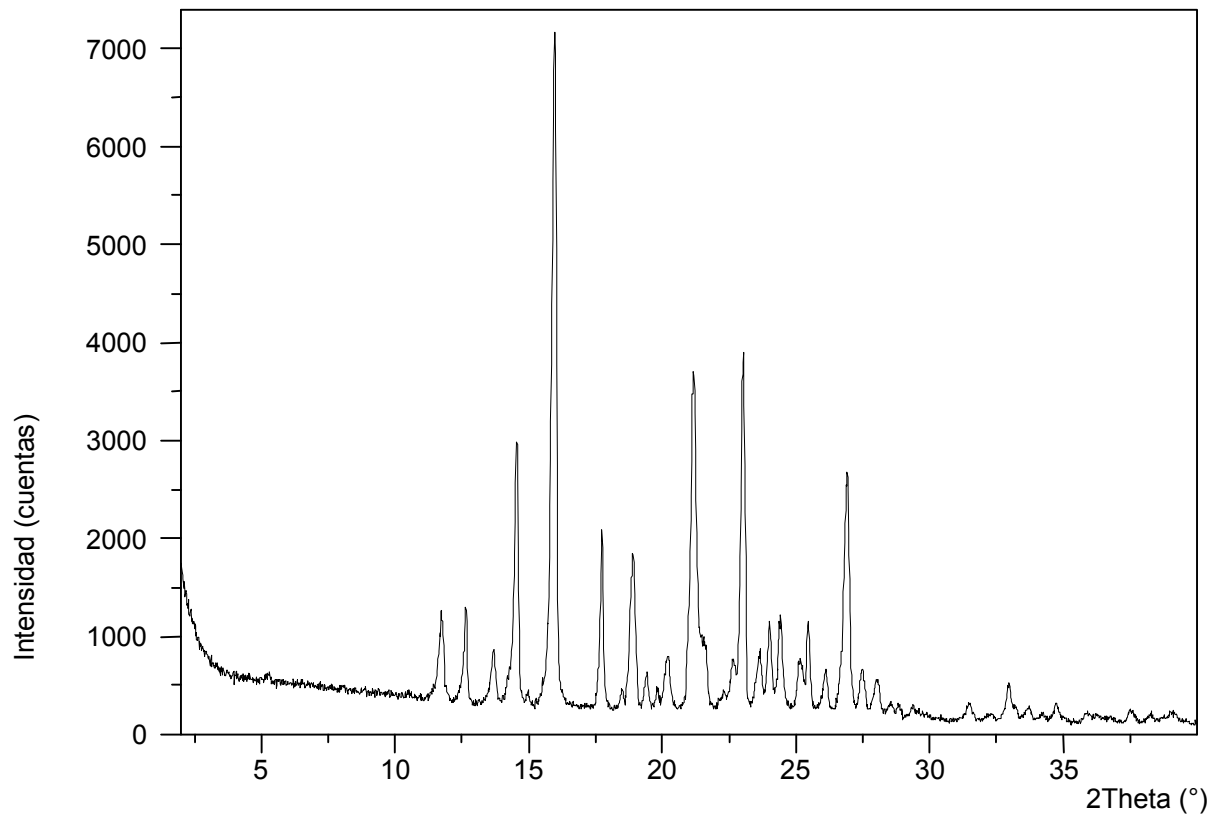


Figura 2

Espectro FT-Raman para la FORMA 1

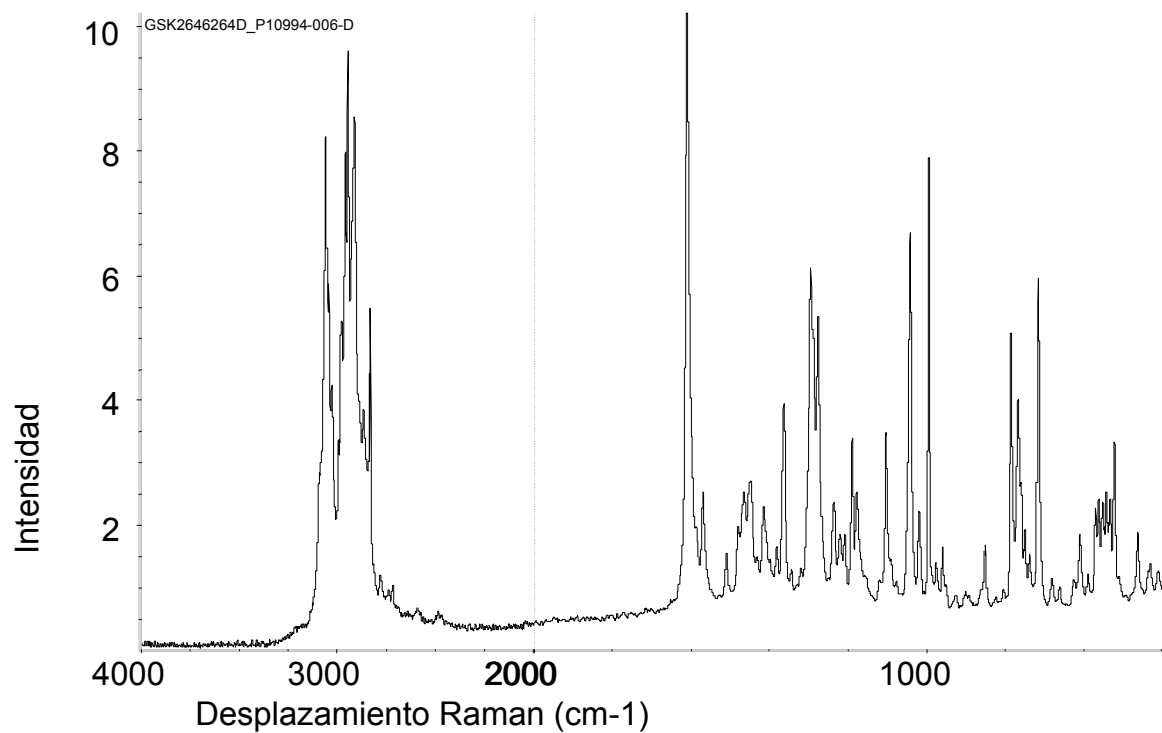


Figura 3

Termograma DSC de la FORMA 1

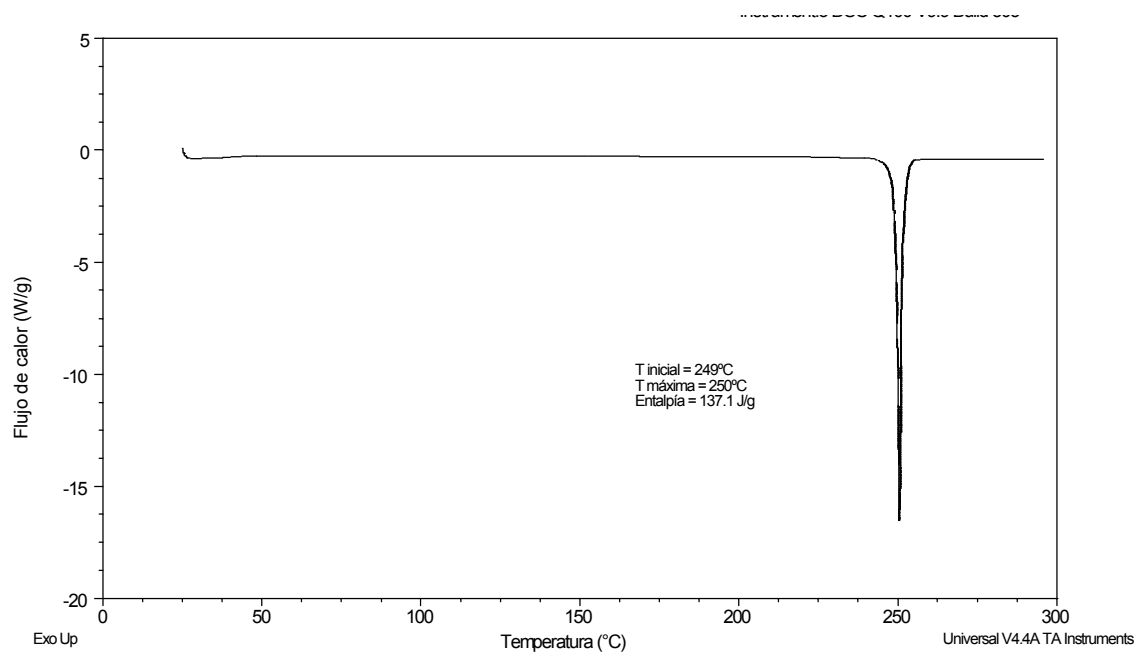


Figura 4

Patrón de difracción XRPD para la FORMA 2

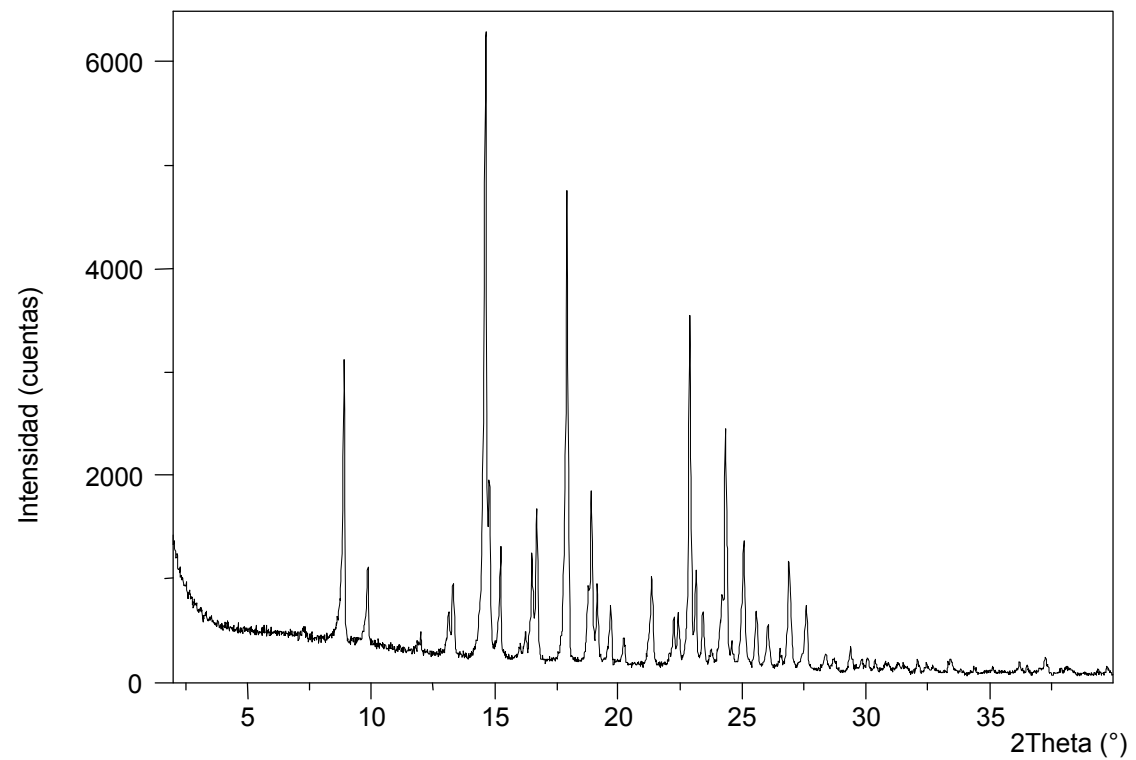


Figura 5

Espectro FT-Raman para la FORMA 2

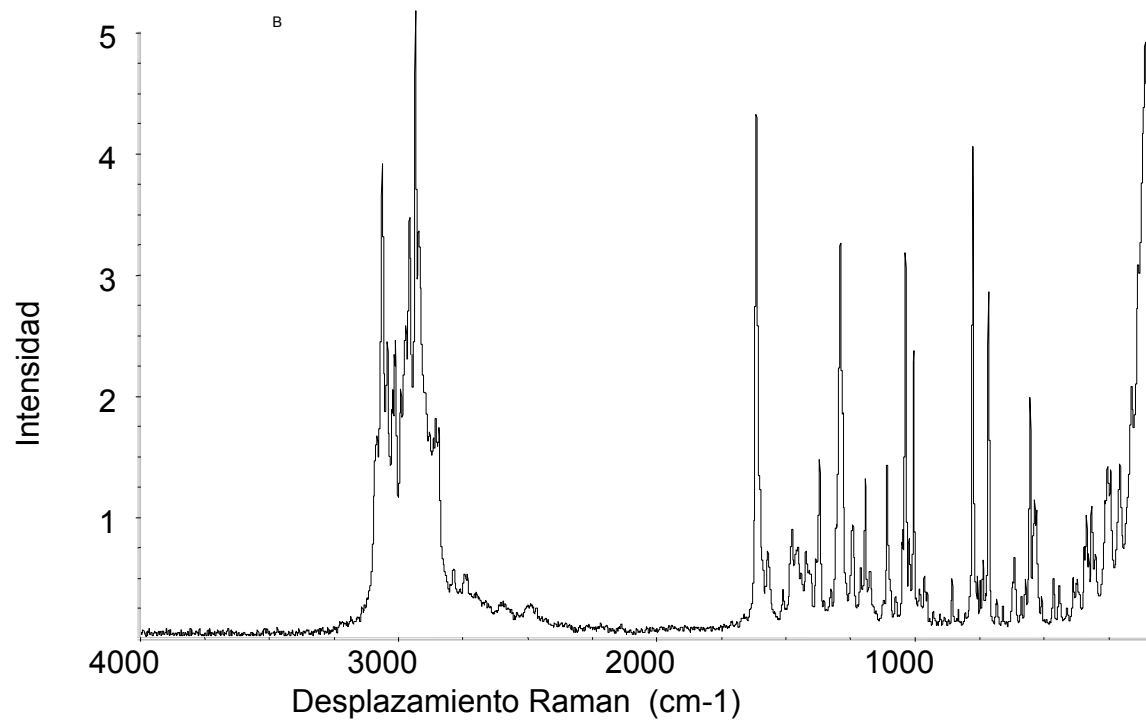


Figura 6

Termograma DSC de la FORMA 2

