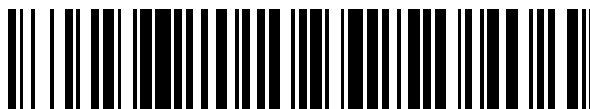


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 514**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01) A61P 37/02	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01)	
C07D 495/04	(2006.01)	
A61K 31/437	(2006.01)	
A61K 31/4985	(2006.01)	
A61K 31/5025	(2006.01)	
A61K 31/52	(2006.01)	
A61P 9/00	(2006.01)	
A61P 31/12	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2012** **E 12795138 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015** **EP 2773640**

54 Título: **Compuestos bicíclicos de piperazina**

30 Prioridad:

03.11.2011 US 201161555396 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.11.2015

73 Titular/es:

HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacher Strasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

CRAWFORD, JAMES JOHN;
ORTWINE, DANIEL FRED y
YOUNG, WENDY B.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 552 514 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

Compuestos bicíclicos de piperazina

5 SECTOR DE LA INVENCION

La presente invención, se refiere, de una forma general, a compuestos para tratar desórdenes mediatizados por la Tirosina Quinasa de Bruton (Btk), incluyendo a la inflamación, a la inflamación, a los trastornos o desórdenes inmunológicos y al cáncer y, de una forma más específica, a los compuestos los cuales incluyen a la actividad Btk.

10 La presente invención, se refiere así mismo, también, a procedimientos de utilización de compuestos para la diagnosis *in vitro*, *in situ* e *in vivo*, o para el tratamiento de las células de los mamíferos, o de las condiciones o trastornos patológicos asociados.

ANTECEDENTES Y TRASFONDO DE LA INVENCION

15 Las proteínas quinasas, la mayor familia de las enzimas humanas, abarcan bien a más de 500 proteínas. La tirosina quinasa de Bruton (Btk), es un miembro de las tirosinas quinasas de la familia Tec, y es un regulador del desarrollo temprano de las células B, así como de la de la activación, de la señalización y de la supervivencia de las células B maduras (linfocitos B maduros).

20 La señalización de las células B (linfocitos B) mediante el receptor de las células B (BCR), puede conducir a una amplia gama de resultados biológicos, los cuales, a su vez, dependen de la fase o etapa de desarrollo de la célula B. La magnitud y la duración de las señales del BCR, deben regularse de una forma precisa. La señalización aberrante mediatizada por el BCR, puede provocar una activación desregularizada de las células B y / o la formación de auto-anticuerpos patogénicos, conduciendo a múltiples tipos de enfermedades autoinmunes y / o inflamatorias. La mutación de la Btk en humanos, tiene como resultado una agammaglobulinemia vinculada a X (XLA). La enfermedad, se encuentra asociada con la maduración deteriorada de las células B, con la producción disminuida de inmunoglobulina, con las respuestas comprometidas, inmunes, independientes, de las células B, y con la atenuación marcada del indicador sostenido del calcio, después de la estimulación del BCR. Se ha establecido una evidenciaaa

25 para el rol interpretativo de la Btk, en trastornos o desórdenes alérgicos y / o en las enfermedades autoinmunes y / o en las enfermedades inflamatorias, en los modelos del ratón Btk-deficiente. Así, por ejemplo, en modelos preclínicos murinos estándar del lupus eritematoso sistémico (SLE), la deficiencia de la Btk, ha mostrado tener como resultado una mejora remarcable de la progresión de la enfermedad. De una forma adicional, los ratones deficientes en Btk, pueden también ser resistentes en cuanto a lo referente al desarrollo de la artritis inducida por colágeno, y pueden ser menos susceptibles en cuanto a lo referente al desarrollo de la artritis inducida por estafilococos. Una enorme masas de evidencias, soportan el rol interpretativo de las células B y del sistema inmune humoral, en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes y / o inflamatorias. Las terapéuticas basadas en proteínas (tales como el Rituxan), desarrolladas para reducir y agotar las células B, representan una propuesta de procedimiento para el tratamiento de un gran número de enfermedades autoinmunes y / o inflamatorias. Debido al rol interpretativo de la

30 Btk en la activación, los inhibidores de la Btk, pueden ser de utilidad como inhibidores de las células B (linfocitos B), mediatizados por actividad patogénica (tal como la consistente en la producción de anticuerpos). La Btk, se expresa así mismo, también, en osteoclastos, en mastocitos y monocitos, y ésta ha mostrado ser importante para la función de estas células. Así, por ejemplo, la deficiencia de la Btk, en ratones, se encuentra asociada con la activación deteriorada o disminuida de las células mástil (mastocitos) mediatizada por IgE (disminución remarcable de la liberación del TNF-alfa y de otras citocinas inflamatorias), y la deficiencia de Btk, en humanos, se encuentra asociada con una producción altamente reducida del TNF-alfa, mediante monocitos activados.

35 Así, de este modo, la inhibición de la actividad Btk, puede ser de utilidad para el tratamiento de los desórdenes alérgicos y / o de las enfermedades autoinmunes y / o inflamatorias, tales como las consistentes en el SLE (lupus eritematoso sistémico), la artritis reumatoidea, la vasculitis múltiple, la púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), la miastenia gravis, la rinitis alérgica, y el asma (Di Paolo et al (2011) Nature Chem. Biol. 7(1):41-50; Liu et al (2011) Jour. of Pharm. and Exper. Ther. 338 (1):154 - 163). De una forma adicional, se reportado el hecho de que, la Btk, juega un rol interpretativo en la apoptosis; así, de este modo, la actividad Btk, puede ser de utilidad para el cáncer, así como también para el tratamiento del linfoma de las células B, la leucemia, y otras malignidades o hematológicas. De una forma adicional, dado el rol interpretativo de la Btk en la función de los osteoclastos, la inhibición de la actividad Btk, puede ser de utilidad para el tratamiento de los trastornos óseos, tales como el consistente en la osteoporosis. Los inhibidores específicos de la Btk, se han reportado ya, en la literatura correspondiente al arte especializado de la técnica (véase, a dicho efecto, (Liu (2011) Drug Metab. and Disposition, - Metabolismo y disposición de fármacos -, (39 (10): 1840 - 1849; Patente Estadounidense U S 7 884 108, Patente Internacional WO 2010 / 056 875; Patente Estadounidense U S 7 405 295; Patente Estadounidense U S 7 393 848; Patente internacional WO 2006 / 05 3121; Patente Estadounidense U S 7 947 835; Patente Estadounidense U S 2008 / 0 139 557; Patente Estadounidense U S 7 838 523; US 2008 / 0 125 417; Patente Estadounidense U S 2011 / 0 118 233; Documento de prioridad PCT / LTS 2011 / 050 034 "PYRIDINONES / PYRAZINONES, METHOD OF MAKING, AND METHOD OF USE THEREOF", - PIRIDINONAS / PIRAZINONAS, PROCEDIMIENTO PARA LA

40 45 50 55 60 65

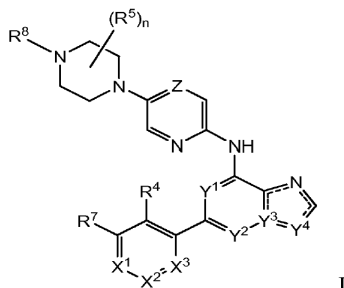
ELABORACIÓN DE ÉSTAS Y PROCEDIMIENTO PARA SU USO -, registrado en fecha 31 de Agosto del 2011;

Documento de prioridad PCT / LTS 2011/ 050 013 "PYRIDAZINONES, METHOD OF MAKING, AND METHOD OF USE THEREOF", - PIRADIZINONAS, PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE ÉSTAS Y PROCEDIMIENTO PARA SU USO -, registrado en fecha 31 de Agosto del 2011; U S Ser. No. 13 / 102 720 "PYRIDONA AND AZA-PYRIDONA COMPOUNDS AND METHODS OF USE", COMPUESTOS DE PIRIDONA Y AZA-PIRIDONA, PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE ÉSTOS Y PROCEDIMIENTO PARA SU USO -, registrado en fecha 6 de Mayo del 2011). La Patente Internacional WO 2011 / 112 995, da a conocer inhibidores de quinasa.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención, se refiere, de una forma general, a compuestos de piperazina, bicíclicos, con actividad moduladora tirosina quinasa de Bruton (Btk) de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula I, tienen la estructura:



incluyendo a los estereoisómeros, los tautómeros, o las sales farmacéuticamente aceptables de éstos. Los varios sustituyentes, se definen aquí, en este documento, más abajo, a continuación.

Un aspecto de la presente invención, es el consistente en una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de la fórmula I y un portador o soporte, glidante (agente deslizante), diluyente o excipiente, farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica, puede comprender, de una forma adicional, un segundo agente terapéutico.

Otro aspecto de la presente invención, es un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica, la cual comprende el combinar un compuesto de la fórmula I, con un portador o soporte farmacéuticamente aceptable.

La presente invención, da a conocer un procedimiento para tratar una enfermedad o un desorden, procedimiento éste, el cual comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, a un paciente con una enfermedad o desorden, seleccionados de entre los desórdenes inmunes, el cáncer, una enfermedad cardiovascular, una infección vírica, una inflamación, trastornos o desórdenes del metabolismo / función endocrina, y trastornos o desórdenes neurológicos, y mediatizados por la tirosina quinasa de Bruton.

La presente invención, incluye un equipo, a modo de "kit", para tratar una condición mediatizada por la tirosina quinasa de Bruton, la cual comprende: a) una primera composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula I, y b) instrucciones para su uso.

La presente invención, incluye un compuesto de la fórmula I, para su uso como un medicamento, y para su uso en el tratamiento de una enfermedad o desorden, seleccionados de entre los desórdenes inmunes, el cáncer, una enfermedad cardiovascular, una infección vírica, una inflamación, trastornos o desórdenes del metabolismo / función endocrina, y trastornos o desórdenes neurológicos, y mediatizados por la tirosina quinasa de Bruton.

La presente invención, incluye el uso de un compuesto de la fórmula I, en la fabricación de un medicamento, y para su uso en el tratamiento de una enfermedad o desorden, seleccionados de entre los desórdenes inmunes, el cáncer, una enfermedad cardiovascular, una infección vírica, una inflamación, trastornos o desórdenes del metabolismo / función endocrina, y trastornos o desórdenes neurológicos, y en donde, el medicamento, mediatiza la tirosina quinasa de Bruton.

La presente invención, incluye procedimientos para la elaboración de un compuesto de la fórmula I.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LOS DIBUJOS

La Figura 1a, muestra la preparación de la 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)

imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101**, a partir de la 6-Cloro-8-bromoimidazo[1,2-a]piridina **101a**.

La Figura 1b, muestra la preparación del Acetato de 4-Fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo, **101i**, a partir de la 3,4,6,7,8,9-Hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101g** y el Acetato de 2,6-Dibromo-4-fluorobencilo, **101j**.

La Figura 2, muestra la preparación de la 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il) iperazina-1-il) piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **102**, a partir del 4-(6-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)piridin-3-il) piperazin-1-carboxilato de tert.-butilo **102a**.

La Figura 3, muestra la preparación de la 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-1{(8-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)}fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **103**, a partir del Acetato de 2-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotieno[2,3-c]piridin-2(1H)-il)bencilo, **103g**.

La Figura 4, muestra la preparación de la 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **104**, a partir de la 8-Bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina **104a**.

La Figura 5, muestra la preparación de la 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **105**, a partir de la 6-Cloro-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina **105a**.

La Figura 6, muestra la preparación de la 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **106** a, a partir del 4-(6-(6-Bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de tert.-butilo **106a**.

La Figura 7, muestra la preparación de la 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **107**, a partir de la 2-(5-Fluoro-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-(2-oxopropil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **107a**.

La Figura 8, muestra la preparación de la 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona, **108**, a partir de la (E)-N'-(3-Bromo-5-cloropiridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida **108a**.

La Figura 9, muestra la preparación de la 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(3-metil-7-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-3H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **109**, a partir de la 2-Bromo-4-cloro-6-nitrobencenamina **109a**.

Figura 10, muestra la preparación de la 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **110**, a partir del Acetato de 2-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4-fluoro-6-(9-oxo-4,4-dimetil-1,10diazatriciclo[6.4.0.02,6]-dodeca-2(6),7-dien-10-il)bencilo **110g**, y de la 6-cloro-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina.

La Figura 11, muestra la preparación de la 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **111**, a partir del acetato de (4-fluoro-2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **103g**, y de la 6-cloro-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina.

La Figura 12, muestra la preparación de la 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil]-8-tia-4,5-diazatriciclo-[7.4.0.02,7]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona **112**, a partir del acetato de (4-fluoro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.02,7]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}-6-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo y de la 6-cloro-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina.

La Figura 13, muestra la preparación de la 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **113**, a partir del Acetato de (2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10- azatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-fluoro-6-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **113j** y la 6-cloro-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina.

La figura 14, muestra la preparación de la 2-(3-hidroximetil)-4-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo-[1,2-b]piridazin-6-il)-piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **114**, a partir del acetato de (2-(1-Oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1-H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)metilo **114a**, y de la 6-cloro-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina.

DESCRIPCION DETALLADA DE LAS FORMAS EJEMPLARES DE PRESENTACIÓN

Se procederá, a continuación, a hacer referencia, en detalle, a determinadas formas de presentación de la presente invención, cuyos ejemplos, se ilustran en las estructuras y en las fórmulas las cuales se acompañan. Mientras que, la invención, se describirá conjuntamente con las formas de presentación enumeradas, se entenderá el hecho de que, éstas, no pretenden limitar la invención a dichas formas de presentación. Por el contrario, la invención, pretende cubrir a todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, los cuales pueden incluirse en el ámbito de la presente invención, de la forma la cual se define en las reivindicaciones anexas. Las personas expertas en el arte especializado de la técnica, reconocerán varios procedimientos y materiales similares o equivalentes a aquéllos los cuales se describen aquí, en este documento de solicitud de patente, y que podrían utilizarse en la práctica de la presente invención. La presente invención, no se limita, en modo alguno, a los procedimientos y a los materiales los cuales se describen en ella. En el caso en el que uno o más de entre la literatura, las patentes, y materiales semejantes, difieran o contradigan lo expuesto en este documento de solicitud de patente, incluyendo, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los términos utilizados, al uso de los términos, a las técnicas descritas o por el estilo, este documento de solicitud de patente, efectúa un control sobre ellos. A menos de que se defina de otro modo, la totalidad de los términos técnicos y científicos, los cuales se utilizan aquí, en este documento de solicitud de patente, tienen los mismos significados que los que se entienden, de una forma usual, por parte de una persona usualmente experimentada en el arte especializado de la técnica a la cual pertenece la presente invención. Si bien los procedimientos y los materiales similares o equivalentes a aquéllos los cuales se describen aquí, en este documento de solicitud de patente, pueden utilizarse en la práctica o en el ensayo de presente invención, en la parte que se facilita abajo, a continuación, se describen procedimientos y materiales apropiados para llevarla a cabo. La totalidad de las publicaciones, de las solicitudes de patente, de las patentes y de otras referencias las cuales se mencionan aquí, en este documento de solicitud de patente, se incorporan, en éste, a título de referencia, en su totalidad. La nomenclatura la cual se utiliza en este documento de solicitud de patente, se basa en la nomenclatura sistemática de la IUPAC, a menos de que se indique de otro modo.

DEFINICIONES

Cuando se indica el número de sustituyentes, el término “uno o más”, se refiere a la gama comprendida dentro de unos márgenes que van desde un sustituyente hasta el número de sustituyentes más alto posible, es decir, un reemplazo que va desde el reemplazo de un hidrógeno, hasta el reemplazo de la totalidad de los hidrógenos, por sustituyentes. El término “sustituyente”, significa un átomo o un grupo de átomos, los cuales reemplazan a un átomo o a un grupo de átomos en la molécula original. El término “sustituido” (o “sustituida”), significa el hecho de que, un grupo específico, porta uno o más sustituyentes. Allí en donde, cualquier grupo, pueda portar múltiples sustituyentes, y se proporcione una gran variedad de posibles sustituyentes, los sustituyentes en cuestión, se seleccionan de una forma independiente, y no necesitan ser los mismos. El término “insustituido (o “insustituida”), significa el hecho de que, el grupo especificado, no porta sustituyentes. El término “opcionalmente sustituido” (u “opcionalmente sustituida”), significa el hecho de que, el grupo especificado, se encuentra sustituido o insustituido, por uno o por más sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo de posibles sustituyentes. Cuando se indica el número de sustituyentes, entonces, el término “uno o más”, significa un número des sustituyentes que va desde un sustituyente hasta el número de sustituyentes más alto posible, es decir, un reemplazo que va desde el reemplazo de un hidrógeno, hasta el reemplazo de la totalidad de los hidrógenos, por sustituyentes.

El término “alquilo”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, saturado, de cadena lineal o de cadena ramificada, de uno a doce átomos de carbono (C₁-C₁₂), en donde, el radical alquilo, puede encontrarse opcionalmente sustituido, de una forma independiente, con uno o más sustituyentes, los cuales se encuentran descritos abajo, a continuación. En otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención el radical alquilo, es de uno a ocho átomos de carbono (C₁-C₈), o de uno a seis átomos de carbono (C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentil (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂-CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo, y por el estilo.

El término “alquilenilo”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a un radical hidrocarburo divalente, saturado, de cadena lineal o de cadena ramificada, de uno a doce átomos de carbono (C_1 - C_{12}), en donde, el radical alquilenilo, puede encontrarse opcionalmente sustituido, de una forma independiente, con uno o más sustituyentes, los cuales se encuentran descritos abajo, a continuación. En otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención el radical alquilenilo, es de uno a ocho átomos de carbono (C_1 - C_8), o de uno a seis átomos de carbono (C_1 - C_6). Los ejemplos de grupos alquilenilo, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a metileno ($-CH_2CH_2-$), propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), y por el estilo.

El término “alquenilo”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o de cadena ramificada, de dos a ocho átomos de carbono (C_2 - C_8), con por lo menos un sitio de insaturación, a saber, un doble enlace sp^2 carbono – carbono, en donde, el radical alquenilo, puede encontrarse opcionalmente sustituido, de una forma independiente, con uno o más sustituyentes, los cuales se encuentran descritos aquí, y éste incluye a radicales los cuales tienen las orientaciones “cis” y “trans”, o de una forma alternativa, las orientaciones “E” y “Z”. Los ejemplos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a etilenilo o vinilo ($CH=CH_2$), alilo ($CH_2CH=CH_2-$), y por el estilo.

El término “alquenileno”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a un radical hidrocarburo divalente, de cadena lineal o de cadena ramificada, de dos a ocho átomos de carbono (C_2 - C_8), con por lo menos un sitio de insaturación, a saber, un doble enlace sp^2 carbono – carbono, en donde, el radical alquenileno, puede encontrarse opcionalmente sustituido, de una forma independiente, con uno o más sustituyentes, los cuales se encuentran descritos aquí, y éste incluye a radicales los cuales tienen las orientaciones “cis” y “trans”, o de una forma alternativa, las orientaciones “E” y “Z”. Los ejemplos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a etilenileno o vinileno ($CH=CH$), alilo ($CH_2CH=CH-$), y por el estilo.

El término “alquinilo”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o de cadena ramificada, de dos a ocho átomos de carbono (C_2 - C_8), con por lo menos un sitio de insaturación, a saber, un triple enlace sp^2 carbono – carbono, en donde, el radical alquinilo, puede encontrarse opcionalmente sustituido, de una forma independiente, con uno o más sustituyentes, los cuales se encuentran descritos aquí. Los ejemplos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a etinilo ($CH\equiv CH$), propinilo (propargilo, $-CH_2C\equiv CH$), y por el estilo.

El término “alquinileno”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a un radical hidrocarburo divalente, de cadena lineal o de cadena ramificada, de dos a ocho átomos de carbono (C_2 - C_8), con por lo menos un sitio de insaturación, a saber, un triple enlace sp^2 carbono – carbono, en donde, el radical alquinileno, puede encontrarse opcionalmente sustituido, de una forma independiente, con uno o más sustituyentes, los cuales se encuentran descritos aquí. Los ejemplos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a etinileno ($C\equiv C$), propinileno (propargileno, $-CH_2C\equiv C-$), y por el estilo.

Los términos “carbociclo”, “carbociclilo”, anillo carbocíclico, y “cicloalquilo”, se refiere a un anillo monovalente, no aromático, saturado o parcialmente insaturado, el cual tiene de 3 a 12 átomos de carbono (C_3 - C_{12}), tal como un anillo monocíclico de 7 a 12 átomos de carbono, tal como un anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos los cuales tienen de 7 a 12 átomos de carbono, pueden organizarse como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6], ó [6,6], y los carbociclos bicíclicos los cuales tienen de 9 a 10 átomos de carbono, pueden organizarse como un sistema biciclo [5,6] ó [6,6], ó como sistemas puenteados tales como el biciclo[2,2,1]heptano, el biciclo[2,2,2]octano y biciclo[3,2,2]nonano. Las porciones espiro, se encuentran también incluidas en el ámbito de esta definición. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y por el estilo. Los grupos carbociclilo, se encuentran opcionalmente sustituidos, de una forma independiente, con uno o más sustituyentes descritos aquí.

“Arilo”, significa un radical hidrocarburo aromático, monovalente, de 6 – 20 átomos de carbono (C_6 - C_{20}). Derivado mediante la retirada de un átomo de hidrógeno, de un átomo de carbono individual de un sistema de anillo aromático de origen. Algunos grupos arilo, se encuentran representados en las estructuras ejemplares, como “Ar”. El arilo, incluye a los radicales bicíclicos, los cuales comprenden un anillo aromático, condensado a un anillo carbocíclico, insaturado, parcialmente insaturado, o aromático. Los grupos arilo típicos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los radicales derivados del benceno (fenilo), a los bencenos sustituidos, al naftaleno, al antraceno, al bifenilo, al indenilo, al indanilo, al 1,2-dihidronaftaleno, al 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y por el estilo. Los grupos arilo, se encuentran opcionalmente sustituidos, de una forma independiente, con unos o más sustituyentes los cuales se encuentran descritos aquí, en este documento de solicitud de patente.

“Arileno”, significa un radical hidrocarburo aromático, divalente, de 6 – 20 átomos de carbono (C_6 - C_{20}). Derivado mediante la retirada de dos átomos de hidrógen, de dos átomos de carbono, de un sistema de anillo aromático de origen. Algunos grupos arileno, se encuentran representados en las estructuras ejemplares, como “Ar”. El arileno, incluye a los radicales bicíclicos, los cuales comprenden un anillo aromático, condensado a un anillo carbocíclico,

insaturado, parcialmente insaturado, o aromático. Los grupos arileno típicos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los radicales derivados del benceno (fenilo), a los bencenos sustituidos, al naftaleno, al antraceno, al bifenilo, al indenilo, al indanilo, al 1,2-dihidronaftaleno, al 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y por el estilo. Los grupos arilo, se encuentran opcionalmente sustituidos, de una forma independiente, con unos o más sustituyentes los cuales se encuentran descritos aquí, en este documento de solicitud de patente.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico", se utilizan aquí, en este documento de solicitud de patente, de una forma intercambiable, y se éste se refiere a un radical carbocíclico, saturado o parcialmente insaturado (a saber, que tienen uno o más enlaces dobles y / o enlaces triples) de 3 a aproximadamente 20 átomos en el anillo. En el cual, por lo menos un átomo del anillo, es un heteroátomo seleccionado de entre el nitrógeno, el oxígeno, el fósforo y el azufre, siendo, los átomos restantes, átomos de C, en donde, uno o más átomos del anillo, se encuentran opcionalmente sustituidos, de una forma independiente, con uno o más sustituyentes los cuales se describen abajo, a continuación. Un heterociclo, puede ser un monociclo, el cual tenga de 3 a 7 miembros en el anillo (de 2 a 4 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos, seleccionados de entre N, O, P y S), o un biciclo el cual tenga de 7 a 10 miembros (de 4 a 9 átomos de carbono, y de 1 a 6 heteroátomos, seleccionados de entre N, O, P y S), por ejemplo; un sistema biciclo [4,5], [5,5], ó [6,6]. Los heterociclos, se encuentran descritos en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry", - Principios de la química heterocíclica moderna -, (W.A. Benjamin, New York, 1968), de una forma particular, los capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" -, La química de los compuesto heterocíclicos, Una serie de Monográficos -, (John Wiley & Sons, New York, 1950, hasta el presente), de una forma particular, in particular los volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82 : 5566. "Heterociclilo", incluye así mismo, también, a los radicales, en donde, los radicales heterociclo, se encuentran condensados con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o con un anillo aromático, carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona piperazin-4-il-3-ona pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, azocan-1-ilo, azetidin-1-ilo, octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, [1,4]diazepan-1-ilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditiánilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolil quinolizínilo y N-piridilureas. Las porciones espiro, se encuentran también incluidas en el ámbito de la presente definición. Los ejemplos de un grupo heterociclo, en donde, 2 átomos del anillo, se encuentran sustituidos con porciones oxo (=O), son el pirimidinilo y el 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo los cuales se encuentran indicados aquí, en este documento de solicitud de patente, se encuentran opcionalmente sustituidos, de una forma independiente, con uno o más sustituyentes los cuales se encuentran descritos aquí.

El término "heteroarilo", se refiere a un radical aromático, monovalente, de 5-, 6-, ó 7 miembros, y éste incluye a sistemas de anillo condensados (en donde, por lo menos uno de ellos, es aromático) de 5 – 50 átomos, y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre el nitrógeno, el oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo, son piridinilo (incluyendo, por ejemplo, al 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, al 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo, se encuentran opcionalmente sustituidos, de una forma independiente, con uno o con más sustituyentes, los cuales se encuentran descritos aquí, en este documento de solicitud de patente.

Los grupos heterociclo o heteroarilo, pueden encontrarse ligados con carbono (enlazados con carbono) o ligados con nitrógeno (enlazado con carbono), allí en donde, ello sea posible. A título de ejemplo no limitativo, los heterociclos o heteroarilos enlazados con carbono, se encuentran enlazados en la en las posición 2, 3, 4, 5, ó 6 de una piridina, en la posición 3, 4, 5, ó 6 de una piridazina, en la posición 2, 4, 5, ó 6 de una pirimidina, en la posición 2, 3, 5, ó 6 de una pirazina, en la posición 2, 3, 4, ó 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol ó tetrahidropirrol, en la posición 2, 4, ó 5 de un oxazol, imidazol ó tiazol, en la posición 3, 4, ó 5 de un isoxazol, pirazol, ó isotiazol, en la posición 2 ó 3 de una aziridina, en la posición 2, 3, ó 4 de una azetidina, en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina, o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina.

A título de ejemplo no limitativo, los heterociclos ó heteroarilos enlazados con nitrógeno, se encuentran enlazados en la posición 1, de una aziridina, de una azetidina, de un pirrol, de una pirrolidina, de una 2-pirrolina, de una 3-pirrolina, de un imidazol, de una imidazolidina, de una 2-imidazolina, de una 3-imidazolina, de un pirazol, de una pirazolina, de una 2-pirazolina, de una 3-pirazolina, de una piperidina, de una piperazina, de un indol, de una indolina, de un 1H-indazol, en la posición 2 de un indol, ó de una isoindolina, en la posición 4 de una morfolina, u en la posición 9 de un carbozol ó de una β -carbolina.

Los términos “tratar” y “tratamiento”, se refiere a un tratamiento terapéutico, en donde, la finalidad, es la de enlentecer (disminuir) un cambio o desorden fisiológico no deseado, tal como el consistente en el desarrollo o la propagación de la artritis o el cáncer. Para los propósitos de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al alivio o mitigación de los síntomas, a la disminución de la extensión de la enfermedad, a un estado estabilizado (es decir, no empeorado) de la enfermedad, al retardo o enlentecimiento de la progresión de la enfermedad, a la mejora o paliación del estado de la enfermedad, a la remisión (bien ya sea parcial o bien ya sea total), tanto como si ésta es detectable como si no es detectable. El “tratamiento”, puede también significar el prologar la supervivencia, si se compara con la supervivencia esperada, en el caso en el que no se reciba tratamiento. Aquellos individuos los cuales se encuentren en necesidad de tratamiento, incluyen a aquéllos con la condición o desorden o trastorno.

La frase “cantidad terapéuticamente efectiva”, significa una cantidad de un compuesto de la presente invención, la cual, (i) trata la enfermedad, condición o desorden (trastorno) particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, condición, o desorden (trastorno) particular, (iii) evita o retarda el inicio de uno o de más síntomas de la enfermedad, condición, o desorden (trastorno) particular, las cuales se describen aquí, en este documento de solicitud de patente. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco, puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, enlentecer en alguna extensión y, de una forma preferible, parar) la infiltración de las células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (a saber, enlentecer en alguna extensión y, de una forma preferible, para) la metástasis tumoral; inhibir en alguna extensión el crecimiento del tumor; y / o liberar, en alguna extensión, uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En cuanto a la medida o extensión en la que el fármaco puede evitar o prevenir el crecimiento y / o eliminar (matar) las células cancerosas existentes, éste puede tratarse de un fármaco citostático y / o citotóxico. Para la terapia contra el cáncer, puede medirse la eficacia, tal como, por ejemplo, mediante la valoración del tiempo de la progresión de la enfermedad (TTP –[del inglés, disease progresión] -) y / o determinando la tasa de respuesta (RR – [del inglés, response rate] -).

“Desorden inflamatorio” (o “trastorno inflamatorio”), tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, puede referirse a cualquier tipo de enfermedad, desorden o trastorno, o síndrome, en cual, una respuesta inflamatoria excesiva o no regulada, conduce a unos síntomas inflamatorios excesivos, a un daño de tejido del huésped, o a una pérdida de la función del tejido. “Desorden inflamatorio” (o “trastorno inflamatorio”), se refiere así mismo, también, a un estado patológico mediatizado por el influjo de los leucocitos y / o quimiotaxis neutrofílica.

“Inflamación”, tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a una respuesta protectora, localizada, provocada por una o lesión o una destrucción de los tejidos, la cual sirve para destruir, diluir o provocar una barrera entre (secuestrar) ambos, el agente que provoca la lesión y el tejido lesionado. La inflamación, se encuentra notablemente asociada con el influjo de los leucocitos y / o la quimiotaxis neutrofílica. La inflamación, puede proceder de una infección con organismos y virus patogénicos, y de medios no infecciosos, tales como los consistentes en el trauma o la reperusión que sigue a un infarto de miocardio o a una apoplejía, la respuesta inmune a un antígeno foráneo, y la respuestas autoinmunes. De una forma correspondientemente en concordancia, los desórdenes o trastornos susceptibles a un tratamiento con los compuestos de la Fórmula I, abarcan a los desórdenes o trastornos asociados con reacciones del sistema de defensa específico, así como también con reacciones del sistema de defensa no específico.

“Sistema de defensa específico”, se refiere al componente de un sistema inmune, el cual reacciona ante la presencia de antígenos específicos. Los ejemplos de inflamación procedente de una respuesta del sistema de defensa específico, incluye la respuesta clásica a los antígenos foráneos, a las enfermedades autoinmunes, y a la respuesta de hipersensibilidad mediatizada mediante las células T. Las enfermedades inflamatorias crónicas, el rechazo del tejido trasplantado sólido y de los órganos trasplantados, tales como por ejemplo, los consistentes en los trasplantes de los riñones y los trasplantes de la médula ósea, y la enfermedad del injerto versus huésped (GVHD – [de sus iniciales en idioma inglés, graft versus host disease] -), y otros ejemplos adicionales de las reacciones inflamatorias del sistema de defensa específico.

El término “sistema de defensa no específico”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a trastornos o desórdenes inflamatorios, los cuales están mediatizados por leucocitos, los cuales son incapaces de una memoria inmunológica (tales como, por ejemplo, los granulocitos, y los macrófagos). Los ejemplos de inflamación procedente, por lo menos en parte, de una reacción del sistema de defensa no específico, incluye a la inflamación asociada con condiciones tales como las consistentes en el síndrome de ansiedad respiratoria (aguda) en el adulto (ARDS – [del inglés, adult (acute) respiratory distress syndrome] -), los síndromes de múltiples lesiones en los órganos; la lesión de la perfusión; la granulonefritis aguda; la artritis reactiva, la dermatosis con componentes inflamatorios agudos, la meningitis purulenta aguda y otros trastornos o desórdenes del sistema nervioso central, tales como los consistentes en la apoplejía; la lesión térmica; la enfermedad inflamatoria del intestino; los síndromes asociados con la transfusión; y la toxicidad inducida por citosina; los síndromes asociados con la transfusión de granulocitos; y la toxicidad inducida por citocinas.

“Enfermedad autoinmune”, tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a cualquier grupo de trastornos o desórdenes, en los cuales, la lesión de los tejidos, se encuentra asociada con las respuestas tumorales o mediatizadas por células, a constituyentes del propio cuerpo.

5 “Enfermedad alérgica”, tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a cualesquiera síntomas, daños de tejidos, o pérdida de la función de los tejidos, resultante de una alergia. “Enfermedad artrítica”, tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a cualquier enfermedad la cual se caracteriza por lesiones inflamatorias de las articulaciones, las cuales sean atribuibles a una
10 variedad de etiologías. “Dermatitis”, tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a cualquier tipo de enfermedad, de entre una gran familia de enfermedades, de la piel, la cual se caracterice por la inflamación de la piel, atribuible a una variedad de etiologías. “Rechazo de trasplantes”, tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a cualquier tipo de reacción inmune, dirigida contra un tejido trasplantado, tales como los consistentes en órganos o células (tal como, por ejemplo, la médula ósea), caracterizado por una pérdida de la función de los tejidos trasplantado y de los tejidos circundantes, el dolor, la
15 inflamación o hinchamiento, la leucocitosis, y la trombocitopenia. Los procedimientos terapéuticos de la presente invención, incluyen a los procedimientos para el tratamiento de los desórdenes o trastornos asociados con la activación de las células inflamatorias.

20 “Activación de las células inflamatorias”, se refiere a la inducción mediante un estímulo (incluyendo, a uno no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a las citocinas, a los antígenos, o a los autoanticuerpos) de una respuesta proliferativa celular, a la producción de mediadores solubles (incluyendo, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a las citocinas, a los radicales de oxígeno, a las enzimas, a los prostanoïdes, o a las aminas vasoactivas), o a la expresión superficial celular de nuevos mediadores o de unos números incrementados de de mediadores (incluyendo, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los antígenos de histocompatibilidad mayor o moléculas de adhesión) en células inflamatorias (incluyendo, aunque no de una forma limitativa en cuanto a
25 éstos, a los monocitos, a los macrófagos, a los linfocitos T, a los linfocitos B, a los granulocitos (a saber, los leucocitos polimorfonucleares, tales como los consistentes en los neutrófilos, en los basófilos, y en los eosinófilos), a los mastocitos (células mástil), a las células dendríticas, a las células de Langerhans, y a las células endoteliales). Se apreciará el hecho, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, de que, la activación de uno o de una combinación de estos fenotipos, en estas células, puede contribuir a la iniciación, a la
30 perpetuación, o a la exacerbación de un desorden o trastorno inflamatorio.

El término “NSAID”, es un acrónimo para “fármaco antiinflamatorio no esteroideo” (NSAID, son las siglas, en idioma inglés, de “non-steroidal anti-inflammatory drug” -), y éste es un agente terapéutico con propiedades o efectos
35 analgésicos, anipiréticos (reduciendo una temperatura corporal elevada, y liberando el dolor, sin perjudicar a la consciencia) y, a altas dosis, unas propiedades o efectos antiinflamatorios (reduciendo la inflamación). El término “no esteroideo” (o no esteroide), se utiliza aquí, en ese documento de solicitud de patente, para distinguir a estos fármacos con respecto a los esteroides, los cuales (entre una amplia gama de otros efectos), tienen una acción antiflamatoria, reductora de los eicosanoides. Como analgésicos, los NSAIDs, son inusuales, debido al hecho de
40 que, éstos, son no narcóticos (no narcotizantes). Los NSAIDs, incluyen a la aspirina, al ibuprofeno, y al naproxeno. Los NSAIDs, se encuentran indicados, de una forma usual, para el tratamiento de las condiciones o trastornos agudos o crónicos, en donde se encuentren presentes el dolor y la inflamación. Los NSAIDs, se encuentran indicados, de una forma general, para la liberación sintomática de las siguientes condiciones: la artritis reumatoidea, la osteoartritis, las artropatías inflamatorias (tales como, por ejemplo, la espondilitis anquilosante, la artritis
45 psoriática, el síndrome de Reiter, la gota aguda, la dismenorrea, el dolor óseo metastásico, la cefalea y la migraña, el dolor postoperatorio, el dolor que va desde el dolor suave hasta el dolor moderado, debido a la inflamación o a una lesión de los tejidos, la pirexia, el íleo, y el cólico renal. La mayor parte de los NSAIDs, actúan como inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa, inhibiendo ambas, las isoenzimas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). La ciclooxigenasa, cataliza la formación de prostaglandinas y tromboxano, procedentes
50 del ácido araquidónico (derivado, en sí mismo, de las bicapa de fosfolípidos celulares, mediante la fosfolipasa A₂). Las prostaglandinas, actúan (entre otras cosas), como moléculas mensajeras, en el proceso de la inflamación. Los inhibidores de COX-2, incluyen al celecoxib, el etoricoxib, el lumiracoxib, el perecoxib, el rofecoxib, y al valdecoxib.

El término “cáncer”, se refiere a una condición o trastorno fisiológico, o bien la describe, en los mamíferos, la cual se
55 caracteriza por un crecimiento celular no regulado. Un “tumor”, comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al carcinoma, al linfoma, al blastoma, al sarcoma, y a la leucemia o malignidades linfoides. De una forma más particular, los ejemplos de tales tipos de cáncer, incluyen al cáncer de células escamosas (tal como, por ejemplo, el cáncer de células cancerosas epiteliales), al cáncer de pulmón, incluyendo al cáncer de pulmón de células pequeñas, al cáncer de pulmón de células no pequeñas “NSCLC” (de sus siglas en inglés, correspondientes a “non-small cell lung cancer”), al
60 adenocarcinoma de pulmón, y al carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, al cáncer hepatocelular, al cáncer gástrico o del estómago, incluyendo al cáncer gastrointestinal, al cáncer pancreático, al glioblastoma, al cáncer cervical, al cáncer de ovario, al cáncer de hígado, al cáncer de vejiga, al hepatoma, al cáncer de mama, al cáncer de mama, al cáncer de colon, al cáncer rectal, al cáncer colorrectal, al carcinoma endometrial o uterino, al
65 carcinoma uterino, al carcinoma de las glándulas salivales, al cáncer renal o del riñón, al cáncer de próstata, al

cáncer de vulva, al cáncer de tiroides, al cáncer hepático, al carcinoma anal, al carcinoma de pene, así como al cáncer de la cabeza y del cuello.

“Malignidades hematológicas” (las cuales, según el documento original en inglés, se diferencian en cuanto a lo referente a su forma ortográfica, a saber, “Hematological malignancies” en inglés americano, y “Haematological malignancies” en inglés británico), son los tipos de cáncer, los cuales afectan a la sangre, a la médula ósea, y al nódulos o ganglios linfáticos. Ya que, los tres se encuentran íntimamente conectados, a través de sistema inmune, una enfermedad la cual afecte a uno de los tres, afectará, a menudo, también a los otros: si bien el linfoma es una enfermedad de los nódulos o ganglios linfáticos, ésta se propaga, a menudo, a la médula ósea, afectando a la sangre. Las malignidades hematológicas, son neoplasmas malignos (cáncer), y éstos, se tratan, de una forma general, por parte de especialistas en hematología y / u oncología. En algunos centros, “Hematología / oncología”, es un subespecie individual de la medicina interna, mientras que, en otros centros, estas especialidades se consideran como divisiones separadas (existen así mismo, también, oncólogos quirúrgicos y radiólogos). No todos los desórdenes o trastornos hematológicos, son malignos (“cancerosos”); estas otras condiciones o trastornos, pueden también gestionarse por parte de un hematólogo. Las malignidades hematológicas, pueden derivarse de cualquiera de ambos linajes mayores de las células sanguíneas: la línea celulares mieloide y la línea celular linfoide. La línea celular mieloide, produce, normalmente, granulocitos, eritrocitos, trombocitos, macrófagos, mastocitos; la línea celular linfoide, produce células B, células T, células NK y células plasmáticas. Los linfomas, las leucemias linfocíticas, y el mieloma, son la línea linfoide, mientras que, la leucemia aguda mielógena aguda y crónica, los síndromes mielodisplásicos, y las enfermedades mieloproliferativas, son de origen mieloide. Las leucemias, incluyen a la leucemia linfoblástica aguda (ALL), a la leucemia mielógena aguda (AML), a la leucemia linfocítica crónica (CLL), a la leucemia mielógena crónica (CML), a la leucemia monocítica aguda (AMOL), y al linfoma linfocítico pequeño (SLL). Los linfomas, incluyen a los linfomas de Hodgkin (la totalidad de los cuatro subtipos), y a los linfomas de no Hodgking (la totalidad de los cuatro subtipos).

Un “agente quimioterapéutico”, es un compuesto químico, el cual es de utilidad en el tratamiento del cáncer, de una forma independiente en cuanto a lo referente a su mecanismo de acción. Las clases de agentes quimioterapéuticos, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a: los agentes alquilantes, los antimetabolitos, los alcaloides antimicóticos de origen vegetal, antibióticos citotóxicos / antitumorales, los inhibidores de topoisomerasa, los anticuerpos, los fotosensibilizantes, y los inhibidores de quinasa. Los agentes quimioterapéuticos, incluyen a los compuestos utilizados en la “terapia objetivizada como diana”, y en la quimioterapia convencional. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos, incluyen a los siguientes compuestos: erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracilo, 5-fluorouracilo, CAS No. 51-21-8), gemcitabine (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS No. 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatinum(II), CAS No. 15663-27-1), carboplatino (CAS No. 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo- 2,3,4,6,8-pentazabicio [4.3.0] nona-2,7,9-trieno- 9-carboxamida, CAS No. 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetilethanamina, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®), y la doxorubicin (ADRIAMICIN®), Akti-1/2, HPPD, y la rapamicina.

Ejemplos adicionales de los agentes quimioterapéuticos, incluyen a los siguientes agentes: oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), borteomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sunitinib (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), imatinib mesilato (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (inhibidor de Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (PI3K inhibidor, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorin (ácido folínico), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecan (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (Exento de Cremófos), formulaciones de nanopartículas de paclitaxel diseñadas mediante albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), clorambucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCITA®, Telik), tiotepa y ciclosfosfamida (CITOXAN®, NEOSAR®); sulfonatos de alquilo, tales como el improsulfano y el piposulfano; las aziridinas tales como la benzodopa, la carboquona, la meturedopa, y la uredopa; las etileniminas y las metilamelaminas, incluyendo a la altretamina, la trietilenemelamina, la trietilenefosforamida, trietilenfiofosforamida, la trimetilomelamina; las acetogeninas (de una forma especial, la bullatacina y la bullatacinona); una camptotecina (incluyendo al análogo sintético consistente en el topotecán); la briostatina; callistatina; CC-1065 (incluyendo a sus análogos consistentes en la adozelesina, la acarzelesina y la bizelesina); las criptoficinas (de una forma particular, la criptoficina 1 y la criptoficina 8); la dolastatina; la duocarmicina (incluyendo a los análogos sintéticos consistentes en los KW-2189 y CB1-TM1); la euterobina; la pancratistatina; una sarcodictina; laa espongiatrina; las mostazas nitrogenadas, tales como las consistentes en el clorambucilo, la clornafazina, la clorofosfamida, la estramustina, ifosfamida, la mecloretamina, el óxido de mecloretamina clorhidrato, el melfalano, la novembiquina, la fenesterina, la prednimustina, la trofosfamida, la mostaza de uracilo; las nitrosoureas tales como las consistentes en la carmustina, la clorozotocina, la fotemustina, la lomustina, la nimustina, y la ranimustina; los antibióticos, tales como los consistentes en los antibióticos de enidina (tales como, por ejemplo, los consistentes en

en la caliqueamicina, la caliqueamicina gama 11, la caliqueamicina omega 11 (Angew. Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); la dinemicina, la dinemicina A; los bisfosfonates, tales como el clodronato; una esperamicina; Así como también el cromóforo de neocarzinostatina, y los antibióticos de la cromoproteína enedina relacionados), la aclacinomisinas, la actinomicina, la autramicina, la azaserina, las bleomicinas, la cactinomicina, la carabicina, la carminomicina, la carzinofilina, las cromomicinas, la dactinomicina, la daunorubicina, la detorubicina, la 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, la morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, la 2-pirrolino-doxorubicina y la desoxidoxorubicina), la epirubicina, la esorubicina, la idarrubicina, la nemorubicina, la marcellomicina, las mitomicinas, tales como la mitomicina C, el ácido micofenólico, la nogalamicina, las olivomicinas, la peplomicina, la porfiromicina, la puomicina, la quelamicina, la rodorrubicina, la estreptonigrina, la estreptozocina, la tubercidina, el ubenimex, la zinostatina, la zorubicina; los antimetabolitos, tales como el metotrexato y el 5-fluorouracilo (5-FU); los análogos del ácido fólico, tales como los consistentes en la denopterina, el metotrexato, la pteropterina, el trimetrexato; los análogos de la purina, tales como los consistentes en la fludarabina, la 6-mercaptopurina, la tiamiprina, la tioguanina; los análogos de la pirimidina, tales como los consistentes en la ancitabina, la azacitidina, la 6-azauridina, el carmofur, la citarabina, la didesoxiuridina, la doxifluridina, la enocitabina, la floxuridina; los andrógenos, tales como los consistentes en la calusterona, la dromostanolona propionato, el epitostanol, el mepitiostano, la testolactona; los antiadrenales, tales como los consistentes en la aminoglutetimida, el mitotano, el trilostano; los reforzantes de ácido fólico, tales como los consistentes en el ácido frolínico; la aceglatona; la aldofosfamida glicósido; el ácido aminolevulínico; el eniluracilo; la amsacrina; el bestrabucilo; bisantreno; el edatraxato; la defofamina; la demecolcina; la diaziquona; la elfornitina; el acetato de elliptinium; una epotilona; el etoglúcido; el nitrato de galio; la hidroxiurea; el lentinan; la lonidainina; los maitansinoides, tales como los consistentes en la maitansina y las ansamitocinas; la mitoguazona; mitoxantrona; el mopidanmol; la nitraerina; la pentostatina; el fenamet; la pirarrubicina; la losoxantrona; el ácido podofilínico; la 2-etilhidrazida; la procarbazona; el complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugen, OR); el razoxano; la rizoxina; el sizofirano; el espirogermanio; el ácido tenuazónico; la triaziquona; la 2,2',2"-triclorotrietilamina; los tricotecenos (de una forma especial, la toxina T-2; la verracurina A, la roridina A y la anguidina); el uretano; la vindesina; la dacarbazina; la mannomustina; el mitobronitol; el mitolactol; el pipobromán; la gacitosina; el arabinósido ("Ara-C"); la ciclofosfamida; la tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; el metotrexato; los análogos del platino, tales como el cisplatino y el carboplatino; la vinblastina; la etoposida (VP-16); la ifosfamida; la mitoxantrona; la vincristina; la vinorelbina (NAVELBINE®); la novantrona; la teniposida; el edatrexato; la daunomicina; la aminopterina; la capecitabina (XELODA®, Roche); el ibandronato; CPT-11; el inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; la difluorometilornitina (DMFO); los retinoides, tales como los consistentes en el ácido retinoico; y las sales farmacéuticamente aceptables y derivados de cualesquiera de los agentes anteriormente mencionados, arriba.

Se incluyen así mismo, también, en la definición de "agente quimioterapéutico", los siguientes agentes: (i) los agentes antihormonales, los cuales actúan para regular o inhibir la acción hormonal en los tumores, tales como los consistentes en los antiestrógenos y los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs), incluyendo, por ejemplo, al tamoxifeno (incluyendo al tomoxifeno, NOLVADEX®; tamoxifeno citrato), el raloxifeno, el droloxifeno, el 4-hidroxitamoxifeno, el trioxifeno, el keoxifeno, el LY117018, la onapristona y el FARESTON® (toremifina citrato); (ii) los inhibidores de aromatasas, los cuales inhiben la enzima aromatasas, la cual regula la producción de estrógenos, en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, los 4(5)-imidazoles, la aminoglutetimida, el MEGASE® (megestrol acetato), el AROMASIN® (exemestano; Pfizer), la formestanina, el fadrozol, el RIVISOR® (vorozol), el FEMARA® (letrozol; Novartis), y el ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) los antiandrógenos, tales como los consistentes en la flutamida, la nilutamida, la leuprolida, la goserelina; así como también la troxacitabina (un análogo nucleósido de la citosina 1,3-dioxolano); (iv) los inhibidores de proteína quinasa, tales como los consistentes en los inhibidores de MEK (los cuales se encuentran descritos en la patente internacional WO 2007 / 044 515); (v) los inhibidores de quinasas de lípidos; (vi) los oligonucleótidos antisentido, de una forma particular, aquéllos los cuales inhiben la expresión de genes en las trayectorias de señalización implicadas en la proliferación de células aberrantes, tales como, por ejemplo, los consistentes en los PKC-alfa, Raf y H-Ras, tales como los consistentes en el oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) las ribozimas, tales como los consistentes en la inhibición de la expresión del VEGF (tales como, por ejemplo, el ANGIOZIME®) y los inhibidores de la expresión del HER2; (viii) las vacunas, tales como las consistentes en las vacunas de la terapia génica, como, por ejemplo, las consistentes en los fármacos ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; el fármaco PROLEUKIN® rIL-2; los inhibidores de topoisomerasa 1, tales como los consistentes en el LURTOTECAN®; el fármaco ABARELIX® rmRH; (ix) los agentes anti-angiogénicos, tales como el bevacizumab (AVASTIN®, Genntech); y las sales farmacéuticamente aceptables, los ácidos y los derivados de cualesquiera de los agentes anteriormente citados, arriba.

Se incluyen así mismo, en la definición de "agente quimioterapéutico", los agentes terapéuticos tales como los consistentes en el alemtuzumab (Campath), el bevacizumab (AVASTIN®, Genntech); el cetuximab (ERBITUX®, Imclone); el panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), el rituximab (RITUXAN®, Genntech/Biogen Idec), el pertuzumab (OMNITARG™, 2C4, Genntech) el trastuzumab (HERCEPTIN®, Genntech), el tositumomab (Bexxar, Corixa), y el conjugado anticuerpo – fármaco, gemtuzumab ozogamicina (MILOTARG®, Wyeth).

Los anticuerpos monoclonales humanizados, con potencial terapéutico, como los agentes quimioterapéuticos, en combinación con los inhibidores de Btk de la presente invención, incluyen a los siguientes: alemtuzumab,

apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolvizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, sipilizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleukin, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab, y visilizumab.

Un "metabolito", es un producto producido mediante el metabolismo, en el cuerpo de un compuesto específico o sal de éste. Los metabolitos de un compuesto, pueden identificarse mediante la utilización de técnicas de rutina, las cuales son conocidas en el arte especializado de la técnica, y sus actividades determinadas, mediante la utilización de tests de ensayos, tales como los que se describen aquí, en este documento de solicitud de patente. Tales tipos de productos, pueden proceder como el resultado de una oxidación, de una reducción, de una hidrólisis, de una amidación, de una desamidación, de una desesterificación, de una escisión, y por el estilo, del compuesto administrado. De una forma correspondiente en concordancia, la presente invención, da a conocer metabolitos de compuestos de la invención, incluyendo a los compuestos producidos mediante un procedimiento el cual comprende el proceder a contactar un compuesto de la fórmula I de la presente invención, con un mamífero, durante un transcurso de tiempo suficiente como para proporcionar un compuesto metabólico de éste.

El término "inserto en el envase", tal como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a instrucciones las cuales se incluyen, de una forma acostumbrada y usual, en los envases comerciales de los productos terapéuticos, los cuales contienen información sobre las indicaciones, el uso, la dosificación, la administración, las contraindicaciones y /o las advertencias concernientes al uso de tales tipos de agentes terapéuticos.

El término "quiral", se refiere a las moléculas, las cuales tienen la propiedad de la no sobreposición del compañero de imagen especular, mientras que, el término "aquiral", se refiere a las moléculas, las cuales son sobreposicionables sobre su compañero de imagen especular.

El término "estereoisómeros", se refiere a compuestos los cuales tienen una constitución química idéntica, pero que difieren en cuanto a lo referente a la organización u orden de disposición de los átomos o de los grupos de átomos, en el espacio.

"Diastereómero", se refiere a un estereoisómero con dos centros o con más centros de quiralidad, y cuyas moléculas no son imágenes especulares, la una con respecto a la otra. Los diastereómeros, tienen unas propiedades físicas diferentes, tales como, por ejemplo, las consistentes en los puntos de fusión, las propiedades espectrales, y las reactividades. Las mezclas de diastereómeros, pueden separarse, mediante una alta resolución de los procedimientos analíticos, tales como los consistentes en la electroforesis y la quimioterapia.

"Enantiómeros", se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto, los cuales no son imágenes especulares superpuestas, la una con respecto a la otra.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas las cuales se utilizan aquí, en este documento de solicitud de patente, de una forma general, siguen las instrucciones de S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms, - Diccionario de términos químicos -, (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", - Estereoquímica de los compuestos orgánicos -, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la presente invención, pueden contener centros asimétricos o centro quirales y, así, por lo tanto, éstos existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende el hecho de que, la totalidad de las formas estereoisoméricas de lo compuestos de la presente invención, incluyendo, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los diastereómeros, los enantiómeros y los atropisómeros, así como a las mezclas de éstos, tales como las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos, existen en formas activas, es decir, éstos tienen la capacidad de hacer girar el plano de la luz polarizada en el plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, ó R y S, se utilizan para denotar la configuración absoluta de una molécula, alrededor de su centro o centros quiral(es). Los prefijos d y l, ó (+) y (-), se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano, mediante el compuesto, significando, (-) ó l, el hecho de que, el compuesto, es levorrotatorio. Un compuesto, el cual lleva el prefijo (+), ó d, es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros, son idénticos, excepto en cuanto a lo referente al hecho consistente en que, éstos, son imágenes especulares, la una con respecto a la otra. A un estereoisómero específico, se le puede también hacer referencia, así mismo, como un enantiómero, y a una mezcla de tales tipos de isómeros, se le hace también referencia, a menudo, como una mezcla enantiomérica. A una mezcla 50 : 50 de enantiómeros, se le hace referencia como una mezcla racémica o como un racemato, el cual puede acontecer, allí en donde no haya habido una estereoselección o estereoespecificidad en una reacción química o en un proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato", se refieren a una mezcla equimolar de dos

especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica. Los enantiómeros, pueden separarse de una mezcla racémica, mediante un procedimiento de separación quiral, tal como el consistente en un cromatografía de fluidos (SFC). La asignación de la configuración de centros quirales, en enantiómeros separados, puede ser provisional o tentativa, y en la Tabla 1, se proporcionan estructuras para propósitos ilustrativos, mientras que, la determinación estereoquímica, se encuentra en espera, tal como la consistente en los datos cristalográficos proporcionados mediante rayos x.

El término "tautómero", o "forma tautomérica", se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías, los cuales son inconvertibles, vía una barrera de baja energía. Así, por ejemplo, los tautómeros protónicos (a los cuales se les conoce así mismo, también, con el nombre de tautómeros prototópicos), incluyen a interconversiones, vía la migración de un protón, tal como isomerización de ceto-enoles y de imina – enamina. Los tautómeros de valencia, incluyen a interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

El término "sales farmacéuticamente aceptables", denota sales, las cuales no son biológicamente indeseables, o que no son indeseables por otras causas. Las sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a ambas, las sales de adición de ácidos, y las sales de adición de bases. La frase "farmacéuticamente aceptable", indica el hecho consistente en que, la sustancia o composición en cuestión, debe ser químicamente compatible y / o toxicológicamente compatible, con los otros ingredientes, comprendiendo una formulación, y / o el mamífero, el cual se esté tratando con ésta.

El término "sal de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptable", denota aquellas sales farmacéuticamente aceptables, formadas con ácidos orgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el carbónico, el ácido fosfórico, y con ácidos orgánicos, seleccionados entre las clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas, y sulfónicas de los ácidos orgánicos, tales como los consistentes en el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido glucónico, el ácido láctico, el ácido pirúvico, el ácido oxálico, el ácido, málico, el ácido maléico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido aspártico, el ácido ascórbico, el ácido, glutámico, el ácido, antranílico, el ácido benzoico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido embónico, el ácido fenilacético, el ácido metanosulfónico "mesilato", el ácido etanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, y el ácido salicílico.

El término "sal de adición de bases, farmacéuticamente aceptables", denota aquéllas sales farmacéuticamente aceptables, formadas con una base orgánica o con una base inorgánica. Los ejemplos de bases inorgánicas aceptables, incluyen a las sales de sodio, de potasio, de amonio, de calcio, de magnesio, de hierro, de zinc, de cobre, de manganeso, y de aluminio. Las sales derivadas de las bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyen a las sales de aminas sustituidas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo a las aminas sustituidas de origen natural, la aminas cíclicas y las resinas de intercambio de resinas, básicas, tales como las consistentes en la isopropilamina, la trimetilamina, la dietilamina, la trietilamina, la tripropilamina, la etanolamina, el 2-dietilaminoetanol, la trimetamina, la dicitlohexilamina, la lisina, la arginina, la histidina, la cafeína, la procaína, la hidrabamina, la colina, la betaína, la etilendiamina, la glucosamina, la metilglucamina, teobromina, las purinas, piperazina, la piperidina, la N-etilpiperidina, y las resinas de poliamina.

Un "solvato", se refiere a una asociación o complejo de una o de más moléculas de disolvente y un compuesto de la presente invención. Los ejemplos de disolventes los cuales forman solvatos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al agua, al isopropanol, al etanol, al metanol, al DMSO, al cetato de etilo, al ácido acético, y a la etanolamina.

El término "EC₅₀", es la concentración máxima efectiva media, y denota la concentración en plasma de un compuesto particular, la cual se requiere para la obtención del 50 % del máximo de un efecto particular, in vivo.

El término "ki", es la inhibición constante, y éste denota la afinidad de enlace o unión absoluta, de un inhibidor particular, a un receptor. Éste se mide mediante la utilización de ensayos de enlace o unión de competición, y éste es igual a la concentración, en donde, el inhibidor particular, ocuparía un porcentaje del 50 % de los receptores, si no se encontrara presente ningún ligante competente (tal como, por ejemplo, un radioligando). Los valores de Ki, pueden convertirse, de una forma logarítmica, en valores de pKi (- log ki), en los cuales, los valores más elevados, indican una potencia exponencialmente mayor.

El término "IC₅₀", es la concentración máxima inhibitoria media, y éste denota la concentración de un compuesto particular, la cual se requiere para la obtención de un porcentaje de inhibición de un 50 %, de un proceso biológico, in vitro. Los valores de IC₅₀, pueden convertirse, de una forma logarítmica, en valores de pIC₅₀ (- log IC₅₀), en los cuales, los valores más elevados, indican una forma potencia exponencialmente mayor. El valor IC₅₀, no es un valor absoluto, sino que, éste, depende de las condiciones experimentales, tales como, por ejemplo, las concentraciones empleadas, y puede convertirse en una constante de inhibición absoluta (KLi), mediante la utilización de la ecuación de Cheng – Prusoff (Biochem Pharmacol. (1973) 22 : 3099). Pueden también calcularse otros parámetros de inhibición, tales como los consistentes en los IC₇₀ IC₉₀, etc.

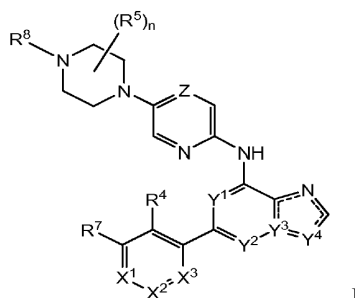
Los términos “compuesto de la invención”, y “compuestos de la presente invención”, y también, “compuestos de la fórmula I), incluyen a los compuestos de las formulas I, y a los estereoisómeros, a los isómeros geométricos, a los tautómeros, a los solvatos, a los metabolitos, y a las sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de éstos.

Cualquier fórmula o estructura facilitada aquí, en este documento de solicitud de patente, pretende también representar a los hidratos, a los solvatos, y a los polimorfos de tales tipos de compuestos, y a las mezclas de éstos.

Cualquier fórmula o estructura facilitada aquí, en este documento de solicitud de patente, incluyendo a los compuestos de la fórmula I, pretende también representar, así mismo, a las formas no marcadas, así como también a las formas isotópicamente marcada de los compuestos en cuestión. Los compuestos isotópicamente marcados, tienen unas estructuras, las cuales se representan mediante las fórmulas que se proporcionan aquí, en este documento de solicitud de patente, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, uno o más átomos, se encuentran reemplazados mediante un átomo, el cual tiene una masa atómica o un número atómico seleccionados. Los ejemplos de los isótopos los cuales pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención, incluyen a los isótopos del hidrógeno, a los isótopos del carbono, a los isótopos del nitrógeno, a los isótopos del oxígeno, a los isótopos del fósforo, a los isótopos del flúor y a los isótopos del cloro, tales como – si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos – los consistentes en los 2H (deuterio, D), 3H (tritio), 11C , 13C , 14C , 15N , 18F , 31P , 32P , 35S , 36Cl y 125I . Se encuentran incorporados varios compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, tales como, por ejemplo, aquéllos en los cuales se encuentran incorporados isótopos radioactivos, tales como los consistentes en los 3H , 13C , y 14C . Tales tipos de compuestos isotópicamente marcados, pueden ser de utilidad en estudios metabólicos, en estudios de reacción cinética, en las técnicas de detección o de la imagen, tales como las consistentes en un tomografía por emisión de positrones (PET), o en una tomografía computerizada individual de emisión de fotones (SPCT), incluyendo a los fármacos o a los ensayos de distribución de tejidos en substratos, o en los pacientes de tratamiento radioactivo. Los compuestos terapéuticos marcados o sustituidos con deuterio de la presente invención, pueden tener una DMPK (metabolismo de los fármacos y la farmacocinética – [DMPK, del inglés drug metabolism and pharmacokinetics] -) mejorada, relacionada con la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución con isótopos pesados, tales como los consistentes en deuterio, puede aportar determinadas ventajas terapéuticas procedentes de una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, una vida media, in vivo, incrementada, o unos requerimientos de dosificación reducidos. Un compuesto marcado con 18F , puede ser de utilidad, en estudios realizados mediante las técnicas de PET ó de SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención y los profármacos de éstos, pueden prepararse, de una forma general, procediendo a llevar a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas o en los procedimientos los cuales se describen abajo, a continuación, procediendo a sustituir un reactivo isotópicamente isotópicamente marcado, el cual se encuentre fácilmente disponible, por un reactivo no isotópicamente marcado. De una forma adicional, la sustitución con isótopos más pesados, de una forma particular, con el deuterio (a saber, 2H ó D), puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas, resultantes de una mayor estabilidad metabólica, tales como, por ejemplo, una vida media in vivo incrementada, o unas dosificaciones de fármacos reducidas, o una mejora del índice terapéutico. Se entenderá el hecho de que, el deuterio, en este contexto, se ve como un sustituyente en el compuesto de la fórmula (I). La concentración de un isótopo más pesado, de una forma específica, el deuterio, puede definirse como un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente invención, se pretende dar a entender cualquier átomo no específicamente designado como un isótopo particular, para representar cualquier tipo de isótopo de este átomo. A menos de que se especifique de otro modo, cuando una posición se designa de una forma específica como “H” ó “hidrógeno”, la posición se entenderá como teniendo un hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. De una forma correspondientemente en concordancia, en los compuestos de la presente invención, cualquier átomo específicamente designado como un deuterio (D), pretende representar al deuterio.

COMPUESTOS BICÍCLICOS DE PIPERAZINA

La presente invención, proporciona compuestos bicíclicos de piperazina de la fórmula I, incluyendo a las fórmulas Ia – Ih, y formulaciones farmacéuticas de éstas, las cuales son potencialmente de utilidad en el tratamiento de enfermedades, condiciones y / o desórdenes (trastornos), modulados por la quinasa Btk:



o estereómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de éstos, en donde, la línea continua / discontinua ----- , indica un enlace individual o doble;

X^1 , es CR^1 ó N;

X^2 , es CR^2 ó N;

X^3 , es CR^3 ó N;

en donde, ninguna, una, ó dos de entre las X^1 , X^2 y X^3 , son N;

Y^1 e Y^2 , se seleccionan, de una forma independiente, entre CH y N;

Y^3 , es C ó N;

Y^4 , es CR^6 , N ó NH;

en donde, una, ó dos de entre las Y^1 , Y^2 , Y^3 , e Y^4 , son N;

R^1 , R^2 y R^3 , se seleccionan, de una forma independiente, de entre H, F, Cl, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, y alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con F, Cl, CN, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, y $-OCH_2CH_2OH$;

R^4 , se selecciona de entre H, F, Cl, CN, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(CF_3)OH$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CF_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 1-hidrox ciclopropilo, imidazolilo, pirazolilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, oxetan-3-ilo, y azetidin-1-ilo;

R^5 , se selecciona de entre $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$, y $-CH_2CH_2OH$;

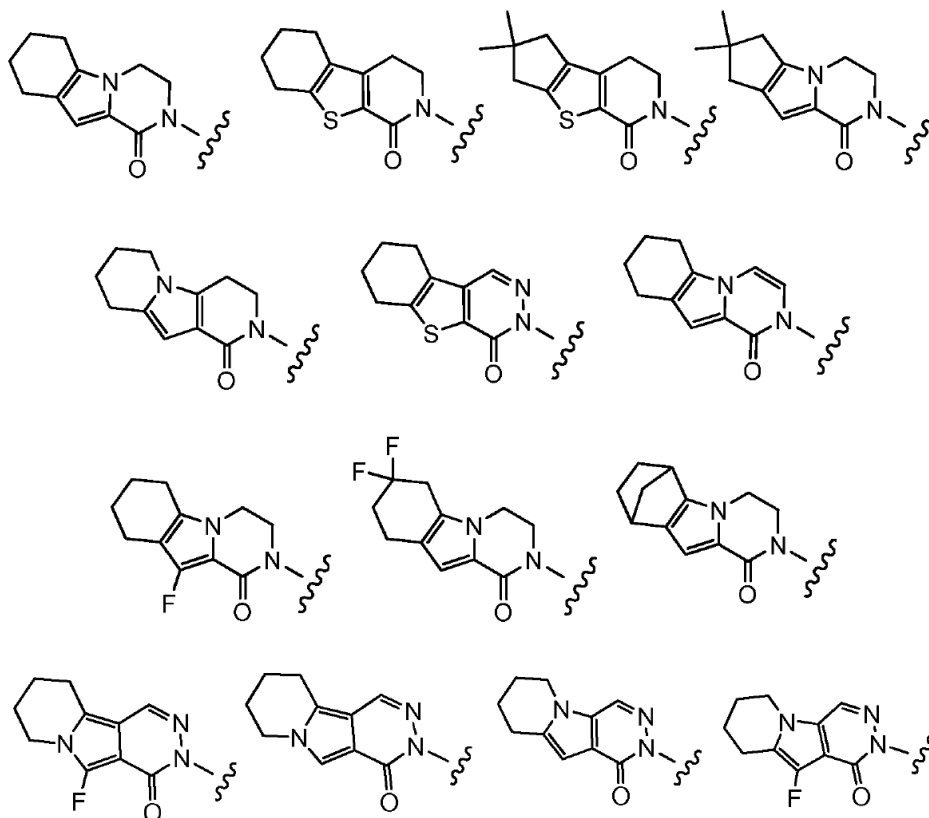
ó dos grupos R^5 , forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3, 4, 5, ó 6-miembros;

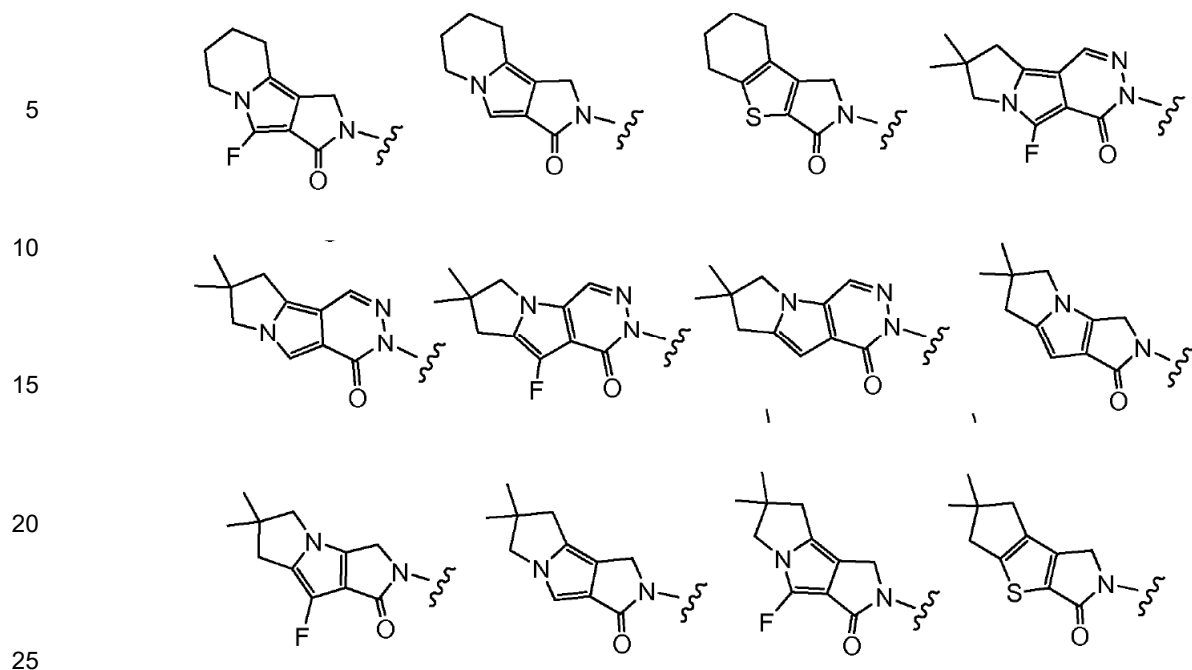
ó un grupo R^5 y un grupo R^8 , forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3, 4, 5, ó 6-miembros;

n, es 0, 1, 2, 3, ó 4;

R^6 , se selecciona de entre H, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, y $-OCH_2CH_2OH$;

R^7 , se selecciona de entre las estructuras:



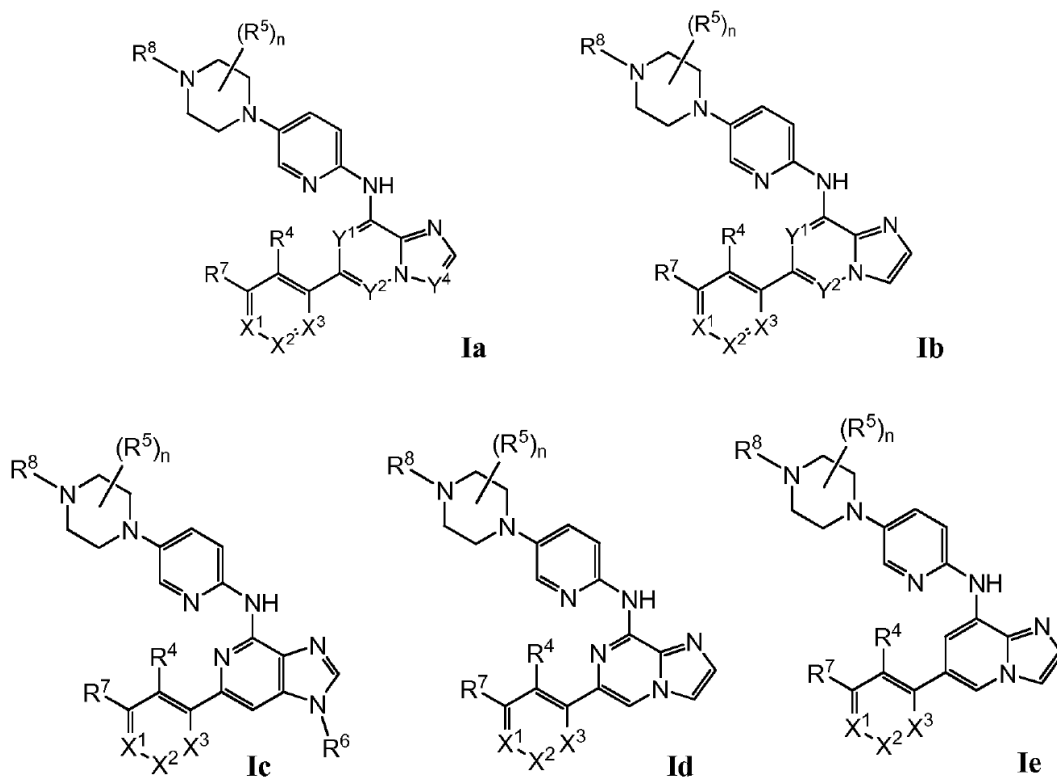


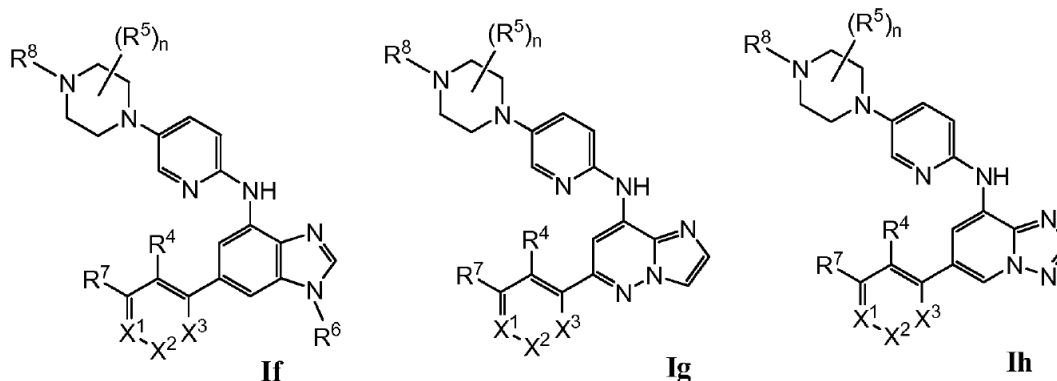
en donde, la línea ondulada, indica el sitio de unión;

R^8 , se selecciona de entre H, $-\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, ciclopropilo, azetidin-3-ilo, oxetan-3-ilo, y morfolin-4-ilo;

Z, es CR^9 ó N; en donde, R^9 , se selecciona de entre H, F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, y $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

Las formas ejemplares de presentación de la Fórmula I, incluyen a los compuestos de las Fórmulas Ia-Ih:





Las formas ejemplares de presentación de los compuestos de la Fórmula I, incluyen a los compuestos de ésta, en donde, X^1 , es N, X^2 , es CR^2 , y X^3 , es CR^3 .

Las formas ejemplares de presentación de los compuestos de la Fórmula I, incluyen a los compuestos de ésta, en donde, X^1 , es CR^1 , X^2 , es N, y X^3 , es CR^3 .

Las formas ejemplares de presentación de los compuestos de la Fórmula I, incluyen a los compuestos de ésta, en donde, X^1 , es CR^1 , X^2 , es CR^2 , y X^3 , es N.

Las formas ejemplares de presentación de los compuestos de la Fórmula I, se seleccionan de entre los compuestos de dicha fórmula I, en donde : X^1 y X^3 , son N, X^1 y X^2 , son N, ó X^2 y X^3 , son N.

Las formas ejemplares de presentación de los compuestos de la Fórmula I, incluyen a los compuestos de ésta, en donde, R^4 , es $-CH_2OH$.

Las formas ejemplares de presentación de los compuestos de la Fórmula I, incluyen a los compuestos de ésta, en donde, X^2 , es CR^2 , y R^2 , es F.

Las formas ejemplares de presentación de los compuestos de la Fórmula I, incluyen a los compuestos de ésta, en donde, X^1 , y X^3 , son CH.

Las formas ejemplares de presentación de los compuestos de la Fórmula I, incluyen a los compuestos de ésta, en donde, Y^4 , es CR^6 , y R^6 , es CH_3 .

Los compuestos de la fórmula I de la presente invención, pueden contener centros quirales asimétricos, y así, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que, la totalidad de las formas estereoisoméricas de los compuestos de la presente invención, incluyendo – aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los diastereómeros, a los enantiómeros y a los atropisómeros, así como a las mezcla de éstos, tales como las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

De una forma adicional, la presente invención, abarca a la totalidad de diastereómeros, incluyendo a los isómeros cis – trans (geométricos) y conformacionales. Así, por ejemplo, si un compuesto de la fórmula incorpora un doble enlace o un anillo fusionado o condensado, entonces, las formas cis y trans, así como las mezclas de éstas, se encuentran abarcadas en el ámbito de la presente invención.

En las estructuras las cuales se muestran aquí, en este documento de solicitud de patente, en donde, la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, no se encuentra especificada, entonces, se contempla la totalidad de los estereoisómeros, y se incluyen como los compuestos de la invención. Allí, en donde, la estereoquímica se especifica mediante un borde continuo o una línea discontinua, representando una configuración particular, entonces, dicho estereoisómero, se especifica y se define de esta forma.

Los compuestos de la presente invención, pueden existir en formas insolvatadas o en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como los consistentes en agua, en etanol, y por el estilo, y pretende el hecho de que, la presente invención, abarque a ambas formas, la forma solvatada y la forma insolvatada.

Los compuestos de la presente invención, pueden también existir en diferentes formas tautoméricas, y la totalidad de dichas formas, se encuentran abarcadas en el ámbito de la presente invención. El término “tautómero” o forma tautomérica”, se refiere a los isómeros estructurales o energías diferentes, los cuales son interconvertibles, vía una barrera de baja energía. Así, por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros

prototrópicos), incluyen interconversiones vía la migración de un protón, tales como la isomerización de ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia, incluyen a las inteconversiones, mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

5 EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Las eficacias relativas de los compuestos de la fórmula I, como inhibidores de una actividad enzimática (u otro tipo de actividad biológica) pueden establecerse procediendo a determinar las concentraciones a las cuales el compuesto inhibe la actividad en una extensión predeterminada y, a continuación, comparando los resultados.

De una forma típica, la determinación preferida, es la consistente en la concentración la cual inhibe un porcentaje del 50 % de la actividad en los ensayos bioquímicos, a saber, el 50 % de la concentración inhibitoria de "IC₅₀". La determinación de los valores de IC₅₀, puede llevarse a cabo mediante la utilización de técnicas convencionales, las cuales son conocidas en el arte especializado de la técnica. De una forma general, un valor de IC₅₀, puede determinarse mediante la medición de la actividad de una enzima dada, en presencia de una gama de concentraciones del inhibidor el cual se encuentra en estudio. Los valores experimentalmente obtenidos de la actividad enzimática, se comparan, a continuación, gráficamente, con las concentraciones de inhibidor utilizadas. La concentración del inhibidor, el cual muestra un 50 % de la actividad enzimática (según se compara con la actividad en ausencia de inhibidor), se toma como el valor de IC₅₀. De una forma análoga, pueden definirse otras concentraciones inhibitorias, mediante la apropiada determinación de la actividad. Así, por ejemplo, en algunas configuraciones, podría ser deseable el proceder a establecer una concentración inhibitoria del 90 %, a saber, IC₅₀, etc.

Los compuestos de la fórmula I, se sometieron a tests de ensayo, mediante un ensayo bioquímico de la quinasa Btk (Ejemplo 901).

Un procedimiento general para un ensayo celular estándar de la quinasa Btk, el cual puede utilizarse para someter a test de ensayo los compuestos de la Fórmula I, es el consistente en ensayo celular de Btk de Ramos (Ejemplo 902).

Puede utilizarse un ensayo estándar de proliferación celular de células B, con objeto de someter a test de ensayo los compuestos de la fórmula I, con células B purificadas, procedentes del bazo, de ratones Balb /c (Ejemplo 903).

Puede utilizarse un ensayo estándar de la proliferación de las células T, con objeto de someter a test de ensayo los compuestos de la fórmula I, con células T purificadas, procedentes del bazo, de ratones Balb /c (Ejemplo 904).

Puede procederse a llevar a cabo un ensayo de inhibición de CD86, en los compuestos de la Fórmula I, para la inhibición de la actividad de las células B, mediante la utilización de esplenocitos purificados procedentes de los bazos, de ratones Balb / c, de 8 – 16 semanas de edad (Ejemplo 905).

Puede procederse a realizar un ensayo de supervivencia de las células B-ALL, en los compuestos de la Fórmula I, con objeto de medir el número de células B-ALL viables, en el cultivo (Ejemplo 906).

Puede realizarse un ensayo de sangre entera de CD 69, en los compuestos de la fórmula I, con objeto de determinar la capacidad de los compuestos para inhibir la producción de CD 69, mediante linfocitos B, en sangre entera, humana, activada mediante la superficie entrelazada o reticulada IgM, con IgM anti-humana de la cabra F(ab')₂ (Ejemplo 907). La expresión de CD 69, es una lecitina del tipo II C, involucrada en la migración de linfocitos de la secreción de citocinas. La expresión del CD 69, representa uno de los indicadores más tempranos de la activación de leucocitos, y su rápida inducción, acontece a través de la activación transcripcional (Vázquez et al (2009), Jour. of Immunology, publicado en fecha 19 de Octubre del 2009, doi:10.4049 / jimmunol.0900839). La inhibición dependiente de la concentración de la estimulación de un receptor de antígeno, mediante inhibidores selectivos de Btk, induce la expresión del marcador CD 69, en la activación de linfocitos (Honigberg et al (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. 107 (29):13075 - 13080). Así, de este modo, la inhibición del CD 69, mediante los inhibidores selectivos de Btk, puede correlacionarse, con la eficacia terapéutica de determinados trastornos o desórdenes de las células B. Los valores de IC₇₀ de "CD69 Hu Blood FACS" (FACS de la sangre humana, de CD69), se exponen, para los compuestos ejemplares de la Fórmula I, en las Tablas 1 y 2.

La actividad citotóxica o citostática de los compuestos ejemplares de la Fórmula I, puede establecerse mediante: el establecimiento de una línea celular de tumores celulares, en un medio de cultivo, añadiendo un compuesto de la Fórmula, cultivando la células durante un transcurso de tiempo que va desde las aproximadamente 6 horas, hasta los aproximadamente 5 días, y procediendo a medir la viabilidad de la células (Ejemplo 908). Se procede a utilizar ensayos *in vitro*, a base de células, con objeto de medir la viabilidad, a saber, la proliferación (IC₅₀), la citotoxicidad (EC₅₀), y la inducción de la apoptosis (activación de la caspasa), y éste puede ser de utilidad en la predicción de la eficacia clínica, contra las malignidades (neoplasias malignas) y tumores sólidos.

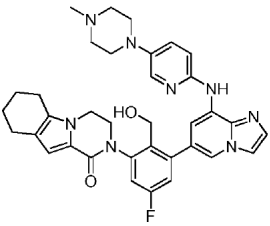
La potencia *in vitro* de las combinaciones de compuestos de la Fórmula I con agentes quimioterapéuticos, puede medirse mediante el ensayo de proliferación celular del Ejemplo 908; mediante el ensayo de viabilidad celular luminiscente consistente en el “CellTiter-Glo® Luminascent Cell Viability Assay”, el cual se encuentra comercialmente disponible en el mercado, procedente de la firma Promega Corp., Madison, WI. Este procedimiento de ensayo homogéneo, se basa en la expresión recombinante de la Coleoptera luciferasa (véase, a dicho efecto, las patentes estadounidenses U S 5 583 024; U S 5 674 713; y US 5 700 670), y éste determina el número de células viables en el cultivo basado en la cuantificación de la ATP presente, un indicador de la células metabólicamente activas (véase, a dicho efecto, Crouch et al (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88; US 6602677). Se procedió a llevar a cabo el ensayo de viabilidad luminiscente consistente en el “CellTiter-Glo® Assay”, en un formato de 96 pozos o de 384 pozos, convirtiéndolo en susceptible para poder llevar a cabo un ensayo exploración de rastreo de alto rendimiento (HTS - [de las siglas en idioma inglés, de high-throughput screening] -) (véase, a dicho efecto, Cree et al (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404). El procedimiento de ensayo homogéneo, involucra la adición de un reactivo individual (CellTiter-Glo® Reagent), directamente a las células cultivadas en el medio suplementado con suero. No se requieren, en dicho procedimiento, las etapas del lavado de las células, la retirada del medio, y múltiples etapas de pipeteado. El sistema, detecta una tasa tan pequeña como la correspondiente a 15 células / pozo, en un formato de 384 pozos, en transcurso de tiempo de 10 minutos, después de haberse procedido a la adición del reactivo y al mezclado.

El formato homogéneo del tipo “add – mix – measure” (añadir – mezclar – medir), tiene como resultado na lisis celular y una generación de una señal luminiscente, la cual sea proporcional a la cantidad de ATP presente. La cantidad de ATP, es directamente proporcional al número de células presentes en el cultivo. El ensayo del tipo “CellTiter-Glo® Assay”, genera una señal luminiscente del tipo resplandeciente (“glow – type”), producida mediante la reacción de la luciferasa, la cual tiene una vida media, la cual, de una forma general, es mayor de cinco horas, en dependencia del tipo de célula y del medio utilizado. Las células viables, se reflejan en unidades luminiscentes relativos (RLU). El substrato, consistente en la “Luciferina Beetle”, se descarboxaliza, de una forma oxidante, mediante luciferasa de luciérnaga, con la conversión concomitante de la ATP a la AMP, y la generación de fotones. La vida media extendida, elimina la necesidad de utilizar inyectores de reactivos, y proporciona flexibilidad para un procedimiento en forma continua o en forma discontinua (por lotes), de múltiples placas. Esta proliferación celular, puede utilizarse mediante varios formatos de múltiples pozos, tales como, por ejemplo, formatos de 96 pozos o formatos de 384 pozos. Los datos, pueden registrarse mediante un luminómetro o mediante un dispositivo de tratamiento de imágenes, tal como el consistente en una cámara CCD. El rendimiento productivo de la luminiscencia, se presenta como unidades de luz relativas (RLU), medidas a través del tiempo.

La eficacia antiproliferativa de los compuestos ejemplares de la Fórmula I, y las combinaciones con agentes quimioterapéuticos, se miden mediante el ensayo del tipo “CellTiter-Glo® Assay” (Ejemplo 908), contra determinadas líneas celulares de tumores hematológicos. Se establecen los valores de EC₅₀, para los compuestos sometidos a test de ensayo y las combinaciones.

Los compuestos ejemplares de la Fórmula I, en las Tablas 1 y 2, se realizaron, se caracterizaron y se sometieron a la tests de ensayo, para la inhibición del Btk, en concordancia con los procedimientos de la presente invención, y éstos tienen las estructuras y los correspondientes nombres, los cuales se facilitan abajo, a continuación (ChemDraw Ultra, Versión 9.0.1, y ChemBioDraw, Versión 11.0, Cambridge Soft Corp., Cambridge MA). Allí, en donde, se encuentra asociado más de un nombre, con un compuesto o con un intermediario de la Fórmula I, la estructura química, se definirá el compuesto. Los compuestos 117, 119, 120, 123 y 124, en la Tabla 2, son los compuestos de referencia.

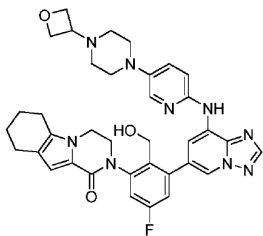
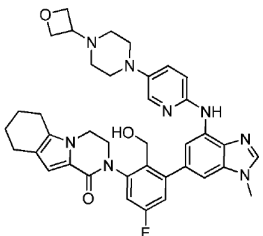
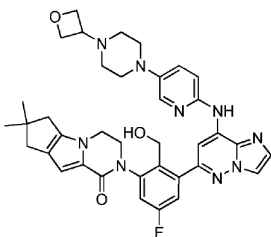
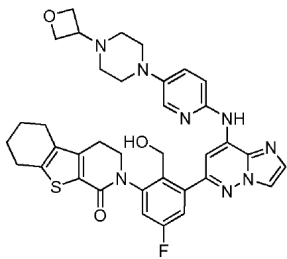
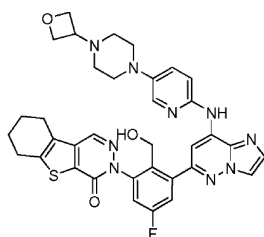
Tabla 1. FACS de la sangre humana, de CD69

Nº	Estructura	Nombre según la IUPAC	Peso molecular	FACS de la sangre humana, de CD69 (IC70)
101		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	621	0,007

Continuación Tabla 1.

Nº	Estructura	Nombre según la IUPAC	Peso molecular	FACS de la sangre humana, de CD69 (IC70)
102		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	663	0,011
103		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-{(8-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)}fenil]-8-tia-5-azatriciclo-[7.4.0.0.2,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	638	0,319
104		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino-[1,2-a]indol-1(2H)-ona	622	0,096
105		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	664	0,049
106		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	622	0,814
107		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il-amino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	664,3	0.939

Continuación Tabla 1

Nº	Estructura	Nombre según la IUPAC	Peso molecular	FACS de la sangre humana, de CD69 (IC70)
108		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	664	0,058
109		2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(3-metil-7-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-3H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	677,3	1,3
110		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.02,6]-dodeca-2(6),7-dien-9-ona	678	0,015
111		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona	681	0,313
112		5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil]-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.02,7]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona	680	0,126

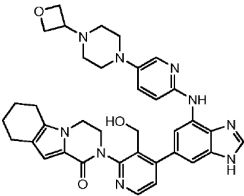
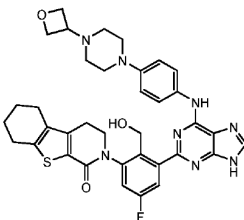
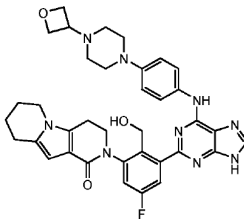
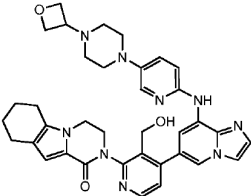
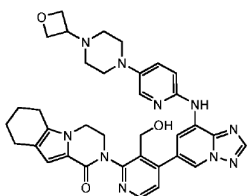
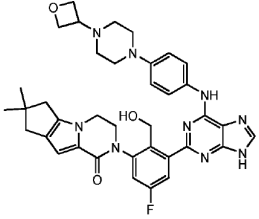
Continuación Tabla 1

Nº	Estructura	Nombre según la IUPAC	Peso molecular	FACS de la sangre humana, de CD69 (IC70)
113		10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.02,6]-dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona	695	0,012
114		2-(3-(hidroximetil)-4-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	647	0,118
115		(S)-2-(3-(hidroximetil)-4-(8-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	660,33	

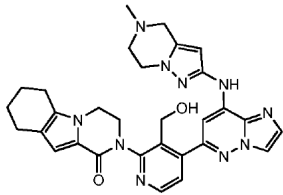
Tabla 2.

Nº	Estructura	Nombre según la IUPAC	FACS de la sangre humana, de CD69 (IC70)
116		12-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[7-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]-amino]-3H-benzimidazol-5-il]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	1,3
117		2-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[6-[4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]anilino]-9H-purin-2-il]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,812

Continuación Tabla 2

Nº	Estructura	Nombre según la IUPAC	FACS de la sangre humana, de CD69 (IC70)
118		2-[3-(hidroximetil)-4-[7-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-3H-benzimidazol-5-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	4,3
119		2-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[6-[4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]anilino]-9H-purin-2-il]fenil]-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotiofeno[2,3-c]piridin-1-ona	0,727
120		2-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[6-[4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]anilino]-9H-purin-2-il]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	1,9
121		2-[3-(hidroximetil)-4-[8-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]imidazo-[1,2-a]piridin-6-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,79
122		2-[3-(hidroximetil)-4-[8-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,208
123		3-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[6-[4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]anilino]-9H-purin-2-il]fenil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrol o[3,5-b]pirazin-4-ona	0,256

Continuación Tabla 2

Nº	Estructura	Nombre según la IUPAC	FACS de la sangre humana, de CD69 (IC70)
124		2-[3-(hidroximetil)-4-[8-[(5-metil-6,7-dihidro-4Hpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino-[1,2-a]indol-1-ona	0,333

5 ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA FÓRMULA I

Los compuestos de la presente invención, puede administrarse a través de cualquier tipo de ruta apropiada para la condición o trastorno a ser tratado. Las rutas apropiadas, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a la vía parenteral, (incluyendo a las vías subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal, y epidural), la vía transdermal, la vía rectal, la vía nasal, la vía tópica (incluyendo a las vías bucal y sublingual), la vía vaginal, la vía intraperitoneal, la vía intrapulmonar y la vía intranasal. Para el tratamiento inmunodepresivo local, los compuestos en concordancia con la presente invención, pueden administrarse mediante administración intralesional, incluyendo la perfusión, o de otro modo, el contactar el injerto con el inhibidor, antes del trasplante. Se apreciará el hecho de que, la ruta o vía de administración preferida, puede variar, por ejemplo, la condición del destinatario. Allí en donde, el compuesto, se administra oralmente, éste puede entonces formularse como una píldora, como una cápsula, como una tableta, etc., con un portador o soporte o con excipiente, el cual sea farmacéuticamente aceptable. Allí en donde, el compuesto, se administre parenteralmente, éste puede formularse con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable., y en un forma inyectable de dosis unitaria, tal y como se describirá posteriormente, más abajo.

Una dosis para tratar pacientes humanos, puede ser la correspondiente a una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 10 mg hasta los aproximadamente 1000 mg de un compuesto de la fórmula I. Una dosis típica, puede ser la correspondiente a una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 100 mg hasta los aproximadamente 300 mg del compuesto. La dosis en cuestión, puede administrarse una vez al día (QID), o bien, ésta puede administrarse dos veces al día (BID), o más frecuentemente, en dependencia de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluyendo a la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción del compuesto particular. De una forma adicional, los factores de toxicidad, pueden influenciar la dosificación y el régimen de administración. Cuando se administra oralmente, la píldora, la cápsula, o la tableta, puede ingerirse diariamente, o de una forma menos frecuente, durante un transcurso de tiempo especificado. El régimen, puede repetirse durante un gran número de ciclos de la terapia.

PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO, CON LOS COMPUESTOS DE LA FÓRMULA I

Los compuestos de la fórmula I de la presente invención, son de utilidad para el tratamiento de un paciente humano o de un paciente animal, el cual sufra de una enfermedad o de un desorden o trastorno, el cual emane de crecimiento celular anormal, de una función o un comportamiento asociado con la quinasa Btk, tal como un desorden o trastorno inmune, una enfermedad cardiovascular, una infección vírica, una inflamación, un desorden o trastorno del metabolismo / endocrino, o un desorden o trastorno neurológico, y el cual pueda así tratarse mediante un procedimiento el cual comprenda la administración, a éste, de un compuesto de la presente invención, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba. La condición del paciente, puede así favorecerse o mejorarse.

Los compuestos de la fórmula I, pueden ser de utilidad para la diagnosis *in vitro*, *in situ*, e *in vivo*, o para el tratamiento de células de mamíferos, de organismos de mamíferos, o de condiciones o trastornos patológicos asociados, tales como los consistentes en la inflamación sistémica y local, las inflamaciones inmunes, tales como las consistentes en la artritis reumatoidea, la supresión inmune, el rechazo de trasplantes de órganos, las alergias, la colitis ulcerante, la enfermedad de Crohn, la dermatitis, el asma, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjörgen, la esclerosis múltiple, la esclerodermia / esclerosis sistémica, la púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), los anticuerpos citoplásmicos de neutrófilos (ANCA), la vasculitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), la psoriasis, y para los efectos protectores generales de las articulaciones.

Aquí, en este documento de solicitud de patente, se dan también a conocer, así mismo, procedimientos para el tratamiento de enfermedades, tales como las consistentes en las enfermedades artríticas, tales como la artritis reumatoidea, la artritis monoarticular, la osteoartritis, la artritis gotosa (gota), la espondilitis, la enfermedad de Beheet, la sepsis, el shock (choque) séptico, el shock endotóxico, la sepsis gram negativa, la sepsis gram positiva, y el síndrome del shock tóxico; síndrome de múltiples lesiones orgánicas, secundarias a la septicemia, el trauma o la hemorragia; los trastornos oftálmicos, tales como los consistentes en la conjuntivitis alérgica, la conjuntivitis vernal, la uveítitis, y la oftalmopatía asociada con las tiroides; el granuloma eosinofílico, los desórdenes o trastornos respiratorios, tales como los consistentes en el asma, la bronquitis crónica, la rinitis alérgica, el ARDS (síndrome de dificultad respiratoria aguda), la enfermedad inflamatoria pulmonar aguda (tal como, por ejemplo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica), la silicosis, la sarcoidosis pulmonar, la pleuresía, la alveolitis, la vasculitis, en enfisema, la neumonía, la bronquiectasia, y la toxicidad pulmonar por oxígeno; la lesión por reperfusión del miocardio, del cerebro, o de las extremidades; la fibrosis, tal como la fibrosis quística; la formación de queloides o la formación de cicatrizaciones en; la aterosclerosis, las enfermedades autoinmunes, tales como las consistentes el lupus eritematoso sistémico (SLE – [de sus siglas en inglés, correspondientes a “systemic lupus erythematosus” -]), la tiroiditis autoinmune, la esclerosis múltiple, algunas formas de diabetes, tales como las consistentes en el síndrome de Reynaud; y los trastornos o desórdenes del rechazo de trasplantes, tales como los consistentes en la GVHD (la enfermedad del injerto contra el huésped – [GVHD, de sus iniciales en inglés, correspondientes a Graft – Versus – Host - Disease] -), y el rechazo de aloinjertos; la glomerulonefritis crónica, las enfermedades inflamatorias del intestino, tales como las consistentes en la enfermedad inflamatoria crónica del intestino (CIBD- [de sus iniciales en idioma inglés, correspondientes a chronic inflammatory bowel disease] -), la colitis ulcerante, y la enterocolitis necronizante; las dermatosis inflamatorias, tales como las consistentes en la dermatitis por contacto, la dermatitis atópica, la psoriasis, y la urticaria; la fiebre y las mialgia debidas a infección; los desórdenes o trastornos del sistema nervioso central o periférico, tales como los consistentes en meningitis, la encefalitis, el daño o lesión del cerebro o del cordón o médula espinal, debido a un trauma menor; el síndrome de Sjogren; las enfermedades que involucran a la diapedesis leucocitaria; la hepatitis alcohólica; la neumonía bacteriana; las enfermedades mediatizadas por complejos antígeno – anticuerpo; el shock hipovolémico; la diabetes mellitus del tipo I; la hipersensibilidad aguda y retardada; los estados de enfermedades debidos a la discrasia leucocitaria y metástasis; la lesión térmica; los síndromes asociados con la transfusión de granulocitos, y la toxicidad inducida por citocinas.

Aquí, en este documento de solicitud de patente, se dan también a conocer, así mismo, procedimientos para el tratamiento del cáncer, seleccionado de entre el cáncer de mama, cáncer de ovario, el cáncer de cérvix, el cáncer de próstata, el cáncer de testículos, el cáncer del tracto genitourinario, el cáncer de esófago, el cáncer de laringe, el glioblastoma, el neuroblastoma, el cáncer de estómago, el cáncer de la piel, el queratocantoma, el cáncer de pulmón, el carcinoma epidermoide, el carcinoma de células grandes, el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC – [de sus iniciales en idioma inglés, correspondientes a non – small cell lung carcinoma] -), el carcinoma de células pequeñas, el adenocarcinoma de pulmón, el cáncer de huesos, el cáncer de colon, el adenoma, el cáncer de páncreas, el adenocarcinoma, el cáncer de tiroides, el carcinoma folicular, el carcinoma indiferenciado, el carcinoma papilar, el seminoma, el melanoma, el sarcoma, el carcinoma de vejiga, el carcinoma de hígado y de los pasos biliares, el carcinoma de riñón, el cáncer de páncreas, el cáncer de mieloides, el linfoma, el cáncer de las células pilosas, el cáncer de la cavidad bucal, el cáncer nasofaríngeo, el cáncer de faringe, el cáncer de labios, el cáncer de la lengua, el cáncer de boca, el cáncer del intestino delgado, el cáncer de colon – recto (cáncer colorrectal), el cáncer del intestino grueso, el cáncer de recto, el cáncer del cerebro y el cáncer del sistema nervioso central, el cáncer de Hodgkin, la leucemia, el cáncer de los bronquios, el cáncer de tiroides, el cáncer de hígado y del conducto biliar; el cáncer hepatobiliar, el cáncer gástrico, el glioma / glioblastoma, el cáncer endometrial, el melanoma, el cáncer de riñón y de la pelvis renal, el cáncer de la vejiga urinaria, el cáncer del cuerpo uterino, el cáncer de cérvix uterino, el mieloma múltiple, la leucemia mielógena aguda, la leucemia mielógena crónica, la leucemia linfocítica, la leucemia linfocítica crónica (CLL – [de sus iniciales en inglés, correspondientes a Chronic lymphoid leukemia] -), la leucemia mieloide, el cáncer de la cavidad oral y de la faringe, el linfoma no de Hodgkin, el melanoma, y el adenoma vellosa de colon.

Los procedimientos los cuales se dan a conocer aquí, en este documento de solicitud de patente, pueden tener una utilidad en el tratamiento de sujetos, los cuales están sufriendo de una lesión por reperfusión, o que pueden sufrir una lesión por reperfusión, a saber, una lesión procedente de situaciones, en las cuales, un tejido o un órgano, experimenta un período de isquemia, seguido de una reperfusión. El término “isquemia”, se refiere a una anemia localizada del tejido, debido a la obstrucción del flujo de entrada de la sangre arterial. La isquemia transitoria, seguida de una reperfusión, tiene como resultado, de una forma característica, una activación y transmigración de los neutrófilos, a través del endotelio de los vasos sanguíneos, en el área afectada. La acumulación de neutrófilos activados, tiene a su vez como resultado la generación de metabolitos de oxígeno reactivo, los cuales dañan los componentes del tejido o del órgano involucrado. Este fenómeno de “lesión por reperfusión”, se encuentra comúnmente asociado con condiciones tales como las consistentes en apoplejía vascular (incluyendo a la isquemia global y a la isquemia focal), el shock hemorrágico, el infarto de miocardio o isquemia miocárdica, el trasplante de órganos, y el vasospasmo o isquemia cerebral. Con objeto de ilustrar, la lesión por reperfusión, acontece en la terminación de los procedimientos de un bypass o derivación cardíacos, o durante el paro cardíaco, cuando el corazón, una vez prevenido para recibir sangre, empieza la reperfusión. Se espera el hecho consistente en que, la

inhibición de la actividad Btk, puede tener como resultado unas cantidades reducidas del daño por reperfusión, en tales tipos de situaciones.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Con objeto de usar un compuesto de la presente invención para el tratamiento terapéutico para animales, incluyendo a los humanos, se procede a formularlo, normalmente, en concordancia con la práctica farmacéutica estándar, como una composición farmacéutica. En concordancia con este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención, en asociación con un diluyente o un portador o soporte, farmacéuticamente aceptables.

Una formulación típica, se prepara procediendo a mezclar un compuesto de la presente invención, y un portador o soporte, diluyente o excipiente. Los portadores o soportes, diluyentes y excipientes, se conocen bien, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica y, éstos, incluyen a los materiales tales como los consistentes en los hidratos de carbono, las ceras, los polímeros solubles en agua y / o hinchables, los materiales hidrofílicos o hidrofóbicos, la gelatina, los aceites, los disolventes, el agua, y por el estilo. El portador o soporte, diluyente o excipiente utilizado, dependerá de los medios y de los propósitos para la cuales se esté aplicando el compuesto de la presente invención. Los disolventes, se seleccionan, de una forma general, en base a los disolventes los cuales se encuentran reconocidos como siendo seguros, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica (GRAS – [de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a Generally recognized as safe] -), para ser administrados a un mamífero. De una forma general, los disolventes seguros, son disolventes acuosos no tóxicos, tales como los consistentes en el agua y en otros disolventes no tóxicos, los cuales sean solubles en agua y / o miscibles con agua. Los disolventes acuosos apropiados, incluyen al agua, al etanol, al propilenglicol, a los polietilenglicoles, (tales como, por ejemplo, los consistentes en los PEG 400, PEG 300), etc., y mezclas de entre éstos. La formulaciones en cuestión, pueden también incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos o surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, opacificantes, agentes deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes o aromatizantes, y oros aditivos conocidos, para proporcionar una presentación elegante del fármaco (a saber, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de éste), o un auxiliar o adyuvante, en la fabricación del producto farmacéutico (a saber, un medicamento).

Las formulaciones, puede prepararse mediante el uso de procedimientos convencionales de disolución y de mezclado. Así, por ejemplo, la sustancia la sustancia a granel del fármaco (a saber, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (tal como, por ejemplo, un complejo con un derivado de la ciclodextrina u otro agente de complejación conocido), se disuelve en un disolvente apropiado, en presencia de uno de más excipientes los cuales se han descrito anteriormente, arriba. El compuesto de la presente invención, de una forma típica, se formula convirtiéndolo en formas de dosificación farmacéuticas, para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco, y para facilitar la conformidad del cliente, con el régimen el cual se ha prescrito.

La composición (o formulación) farmacéutica, para la aplicación, puede envasarse según una gran variedad de formas, en dependencia del procedimiento usado para la administración del fármaco. De una forma general, un artículo, para su distribución, incluye un recipiente contenedor, en cuyo interior se encuentra depositada la formulación farmacéutica en cuestión, en una forma apropiada. Los recipientes contenedores apropiados, son bien conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, y éstos incluyen a los materiales tales como los consistentes en las botellas o frascos (bien ya sea a base de plástico o bien ya sea a base de vidrio), en los saquitos o bolsitas, en la ampollas, en las bolsa de plástico, en los cilindros de metal, y por el estilo. El recipiente contenedor en cuestión, puede también incluir, así mismo, un ensamblaje protegido (a prueba de manipulaciones), con objeto de impedir un acceso indiscreto de los contenidos del envase. De una forma adicional, el recipiente contenedor, dispone de una etiqueta, depositado en éste, en la cual describen los contenidos del recipiente contenedor en cuestión. La etiqueta, puede también incluir, así mismo, las advertencias o avisos apropiados.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención, pueden prepararse para varias rutas o vías y tipos de administración. Así, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, el cual tenga el grado deseado de pureza, puede mezclarse, de una forma opcional, con diluyentes, portadores o soportes, excipientes, o estabilizadores, los cuales sean farmacéuticamente aceptables (véase, a dicho efecto, Remington's Pharmaceutical Sciences -, Ciencias Farmacéuticas de Remington -, 16ª Edición, Osol, A. Ed. (1980), en forma de una formulación liofilizada, de un materia en polvo molida, o de una solución acuosa. La formulación en cuestión, puede llevarse a cabo procediendo al mezclado, a la temperatura ambiente, a un valor pH apropiado, y al deseado grado de pureza, con portadores o soportes fisiológicamente aceptables, a saber, con portadores o soportes, los cuales no sean tóxicos, a las dosificaciones o y concentraciones empleadas. El valor pH de la formulación, depende, principalmente, del uso particular y de la concentración del compuesto, pero éste será el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aprox. 3 hasta aprox. 8. La formulación, en un tampón de acetato, a un valor pH de 5, es una forma apropiada de presentación.

El compuesto, de una forma usual, puede almacenarse como una composición sólida, como una formulación liofilizada, o como una solución acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formularán, se dosificarán, y se administrarán, de tal forma, a saber, en unas cantidades, en unas concentraciones, en unas programaciones, en unos transcurso de tiempo, en unos vehículos y en una ruta o vía de administración, la cual sea consistente con la buena práctica médica. Los factores de consideración, en este contexto, incluyen e desorden o trastorno particular el cual se esté tratando, el mamífero particular el cual se esté tratando, la condición clínica del paciente individual, la causa del desorden o trastorno, el sitio de suministro del agente, el procedimiento de administración, el programa de administración, y otros factores, los cuales son bien conocidos por parte de los médicos practicantes. La "cantidad terapéuticamente efectiva" del compuesto a ser administrado, vendrá gobernado por parte de dichas consideraciones, y ésta es la mínima cantidad necesaria para mejorar, o tratar el desorden o trastorno hiperproliferativo.

Como una proposición general, la cantidad farmacéuticamente efectiva inicial del inhibidor administrado parenteralmente, por dosis, será la correspondiente a una cantidad comprendida dentro de unos márgenes de aprox. 0,01 - 100 mg / kg, a saber, la correspondiente a una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde aprox. 0,1 mg / kg hasta aprox. 20 mg / kg, con respecto al peso corporal del paciente, por día, siendo, la cantidad inicial utilizada del compuesto, la correspondiente a una tasa comprendida dentro de unos márgenes que van desde aprox. 0,3 mg / kg hasta aprox. 15 mg / kg, con respecto al peso corporal del paciente, por día.

Los diluyentes, los portadores o soportes, los excipientes y los estabilizadores aceptables, no son tóxicos, para los destinatarios, a las dosificaciones y las concentraciones empleados, y éstos incluyen a los tampones, tales como los consistentes en los tampones fosfatos, los tampones citratos y de otros ácidos orgánicos; a los antioxidantes, incluyendo al ácido ascórbico y a la metionina; a los conservantes (tales como los consistentes en el cloruro octadecildimetil-bencilamónico; al cloruro de hexametonio; al cloruro de benzalconio, al cloruro de bencetonio; al alcohol fenólico, butílico o bencilico; a los alquilparabenos, tales como los consistentes en el metilparabeno o en el propilparabeno, al catecol; al resorcinol; al ciclohexanol; al 3-pentanol; y al m-cresol; a los polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); a las proteínas, tales como las consistentes la albúmina de suero, la gelatina, o las inmunoglobulinas; a los polímeros hidrofílicos, tales como los consistentes en la polivinilpirrolidona; a los aminoácidos, tales como los consistentes en la glicina, la glutamina, la asparagina, la histidina, la arginina, o la lisina; a los monosacáridos, a los disacáridos, y a los hidratos de carbono, incluyendo a la glucosa, a la manosa, o a la dextrina; a los agentes quelantes, tales como los consistentes en el EDTA; a los azúcares, tales como los consistentes en la sucrosa (sacarosa), el manitol, la trehalosa, o el sorbitol; a los contraindicaciones tales como el sodio; a los complejos metálicos (tal como, por ejemplo, los complejos de Zn-proteínas); y / o a los surfactantes o tensioactivos no iónicos, tales como los consistentes en los TWENTTM, PLURONICSTM ó el polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticamente activos, pueden también encontrarse atrapados en microcápsulas, preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación, o mediante polimerización interfacial, tal como, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o de gelatina, y microcápsulas de poli-(metacrilato de metilo), de una forma respectiva, en sistemas de suministro de fármacos coloidales (tales como, por ejemplo, los consistentes en liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas), o en macroemulsiones. Tales tipos de técnicas, se dan a conocer en Remington's Pharmaceutical Sciences -, Ciencias Farmacéuticas de Remington -, 16ª Edición, Osol, A. Ed. (1980).

Pueden prepararse preparaciones de liberación sostenida de los compuestos de la fórmula I de la presente invención. Los ejemplos apropiados de preparaciones de liberación sostenida en concordancia con la presente invención, incluyen a las matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos, los cuales contienen un compuesto de la Fórmula I, cuyas matrices, se encuentran en forma de artículos conformados, tal como, por ejemplo, en forma de películas o films, o en forma de microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida, incluyen a los poliésteres, a los hidrogeles (tales como, por ejemplo, el poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), o el poli(alcohol vinílico), a las lactidas (véase, a dicho efecto, la patente estadounidense U S 3 773 919), a los copolímeros del ácido L-glutámico y L-glutamato de gamma-etilo, a los copolímeros no degradables de etileno - acetato de vinilo, a los copolímeros degradables de ácido láctico - ácido glicólico, tales como el LUPRON DEPOTTM microesferas inyectables compuestas por copolímero de ácido láctico - ácido glicólico, y acetato de leuprolide), y al ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

Las formulaciones, incluyen a aquéllas las cuales son apropiadas para las rutas o vías de administración las cuales se encuentran detalladas aquí, en este documento de solicitud de patente. Las formulaciones en cuestión, pueden encontrarse presentes, de una forma conveniente, en una forma de dosificación unitaria, y éstas pueden prepararse mediante cualesquiera de los procedimientos los cuales son bien conocidos, en el arte especializado de la farmacia. Las técnicas y las formulaciones, se encuentran disponibles en Remington's Pharmaceutical Sciences -, Ciencias Farmacéuticas de Remington -, (Mack Publishing Co. Easton, PA). Tales tipos de procedimientos, incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el portador al cual constituye uno o más ingredientes accesorios. De una forma general, las formulaciones en cuestión, se preparan procediendo a poner en asociación, de una forma

uniforme e íntimamente, el ingrediente activo, con portadores o soportes líquidos, o finamente divididos, o ambos, y a continuación, en caso necesario, conformando el producto,

Las formulaciones de un compuesto de la fórmula I, apropiadas para una administración oral, pueden prepararse como unidades discretas, tales como las consistentes en píldoras, en cápsulas, en saquitos o bolsitos, o en tabletas, conteniendo, cada una de ellas, una cantidad predeterminada de un compuesto de la fórmula I. Las tabletas comprimidas, pueden prepararse procediendo a comprimir, en una máquina apropiada, el ingrediente activo, en una forma de libre fluidez (suelta), tal como la consistente en una materia en polvo o en gránulos (materia granulada), opcionalmente mezclado con un ligante, con un lubricante, con un diluyente inerte, con un conservante, con agente de superficie activa (tensioactivo), o con un agente dispersante. Las tabletas moldeadas, pueden realizarse procediendo a moldear, en una máquina de mezcla apropiada, el ingrediente activo en forma de polvo, humedecido con diluyente líquido inerte. Las tabletas en cuestión, pueden opcionalmente recubrirse, o proveerse de ranuras, y de una forma opcional, éstas se formulan de tal forma que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo, a partir de éstas. Para el uso oral, pueden prepararse formas de presentación tales como las consistentes en las tabletas, los comprimidos, las pastillas, las suspensiones acuosas o aceitosas, las materias en polvo o granulados dispersables, las emulsiones, las cápsulas duras o blandas, tales como, por ejemplo, las cápsulas de gelatina, los jarabes, o los elixires. Las formulaciones de los compuestos de la fórmula I, pretendidas para el uso oral, pueden prepararse en concordancia con cualquier procedimiento conocido en el arte especializado de la técnica, para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales tipos de composiciones, pueden contener uno o más agentes, incluyendo a los agentes edulcorantes, a los agentes saborizantes o aromatizantes, a los agentes colorantes, y a los agentes conservantes, con objeto de proporcionar una preparación la cual sea apetecible. Son aceptables las tabletas las cuales contengan el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, el cual sea apropiado para la fabricación de tabletas. Estos excipientes, pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como los consistentes en el carbonato cálcico o el carbonato sódico, la lactosa, el fosfato cálcico o el fosfato sódico; los agentes granulantes y desintegrantes, tales como los consistentes en el almidón de maíz, o el ácido alginico; los agentes ligantes, tales como los consistentes en el almidón, la gelatina o la acacia; y los agentes lubricantes, tales como los consistentes en el estearato magnésico, el ácido esteárico o el talco. Las tabletas, pueden encontrarse no recubiertas, o éstas pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, incluyendo a la microencapsulación, para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, y mediante ello, proporcionar una acción sostenida durante un transcurso de tiempo más prolongado. Así, por ejemplo, puede emplearse un material retardante del tiempo, tal como el consistente en el monoestearato de glicerol, o el diestearato de glicerol, bien ya sea solos, o bien ya sea con una cera.

Para el tratamiento del ojo, o de otros tejidos externos, tales como, por ejemplo, la boca o la piel, la formulaciones, de una forma preferible, se aplican como un ungüento tópico, o como una crema, los cuales contengan el ingrediente o ingredientes activo(s), en una cantidad de, por ejemplo, un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde un 0,75 % hasta un 20 %, referido a peso / peso. Cuando se formulan en un ungüento, los ingredientes activos, pueden emplearse con bien ya sea una base de ungüento parafínico o miscible con agua. De una forma alternativa, los ingredientes activos, pueden formularse en una crema, con una base de crema del tipo aceite en agua. En caso deseado, la fase acuosa de la base de crema, puede incluir un alcohol polihídrico, a saber, un alcohol el cual tenga dos o más grupos hidroxilo, tal como el consistente en el propilenglicol, el butano-1,3-diol, el manitol, el sorbitol, el glicerol, y el polietilenglicol (incluyendo al PEG 400) y mezclas de entre éstos. Las formulaciones tópicas, de una forma preferible, incluyen un compuesto, el cual mejora la absorción o la penetración del ingrediente activo, a través de la piel, o de otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales tipos de mejoradores de la penetración dérmica, incluyen al dimetilsulfóxido y a los análogos relacionados. La fase aceitosa de las emulsiones de la presente invención, pueden encontrarse constituidas a partir de ingredientes conocidos, de una forma conocida. Mientras que, la fase en cuestión, puede comprender meramente un emulsionante, éste comprende, de una forma deseable, una mezcla de por lo menos un emulsionante, con una grasa o con un aceite, o con ambos, una grasa y un aceite. De una forma preferible, se encuentra incluido un emulsionante hidrofílico, conjuntamente con un emulsionante lipofílico, el cual actúa como un estabilizante. Se prefiere así mismo, también, el incluir a ambos, un aceite y una grasa. El emulsionante o los emulsionantes, conjuntamente con el estabilizante o los estabilizantes, o sin éstos, forma(n) la denominada cera emulsionante, y la cera, conjuntamente con el aceite y la grasa, forman el denominado ungüento emulsificante, el cual forma la fase aceitosa dispersable, de las formulaciones de la crema. Los emulsionantes y los estabilizantes de las emulsiones apropiados para su uso en la formulación de la presente invención, incluyen a los Tween®, el Span®, el alcohol cetosteárilico, al alcohol bencílico, al alcohol miristílico, al monoestearato de glicerilo, y laurilsulfato de sodio.

Las suspensiones acuosas de los compuestos de la Fórmula I, contienen las materias activas, en mezcla con excipientes apropiados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales tipos de excipientes, incluyen un agente de suspensión, tal como el consistente en la carboximetilcelulosa, la croscarmellose, la povidona, la metilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, el alginato sódico, la polivinilpirrolidona, la goma de tragacanto y la goma de acacia, y agentes dispersantes o humectantes, tales como los consistentes en la fosfatida de origen natural (tal como, por ejemplo, la lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo (tal como, por ejemplo, el estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (tal como, por ejemplo, el heptadecaetilenoxietanol), un producto de condensación del óxido de etileno con un éster parcial

derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (tal como, por ejemplo, el monooleato de polieoxietilensorbitán). La suspensión acuosa, puede también contener, así mismo, uno o más conservantes tales como los consistentes en el p-hidroxibenzoato de etilo ó el p-hidroxibenzoato de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes o aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como los consistentes en la sacarosa o sucrosa, o la sacarina.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la Fórmula I, pueden en forma de una preparación estéril, inyectable, tal como la consistente en una suspensión estéril, inyectable, acuosa u oleaginosa. Esta suspensión, puede formularse en concordancia con el arte especializado de la técnica, mediante la utilización de aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión, apropiados, los cuales se han mencionado anteriormente, arriba. La preparación estéril inyectable, en cuestión, puede también ser, así mismo, una solución o una suspensión estéril, inyectable, en un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable, tal como la consistente en una solución en 1,3-butanodiol ó preparada como una materia en polvo liofilizada. Entre los vehículos y disolventes aceptables los cuales pueden emplearse, cabe citar al agua, a una solución de Ringer, y a una solución isotónica de cloruro sódico. De una forma adicional, pueden emplearse aceites fijos estériles, de una forma convencional, como un disolvente o como un medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier tipo de aceite fijo suave, incluyendo a los monoglicéridos sintéticos o a los diglicéridos sintéticos. De una forma adicional, en la preparación de los inyectables, pueden utilizarse así mismo, también, ácidos grasos, tales como los consistentes en el ácido oleico.

La cantidad de ingrediente activo la cual puede combinarse con el material portador o soporte, para producir una forma de dosificación individual, variará, en dependencia del huésped tratado y el modo particular de administración. Así, por ejemplo, una formulación de liberación durante un transcurso de tiempo, pretendida para la administración oral, a humanos, puede contener una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg de material activo compuesto, con una cantidad apropiada y conveniente de material de soporte, la cual puede variar dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un porcentaje del 5 %, hasta un porcentaje de aproximadamente un 95 %, de la composiciones totales (referido a peso : peso). La composición farmacéutica, puede prepararse para proporcionar unas cantidades fácilmente medibles, para la administración. Así, por ejemplo, una solución acuosa pretendida para la infusión intravenosa, pueden contener un cantidad de ingrediente activo, correspondiente a una tasa comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 3 µg hasta los aproximadamente 500 µg de ingrediente activo, por mililitro de solución, con objeto de que, la infusión, pueda acontecer una tasa de volumen apropiada, correspondiente a un valor de 30 ml / hora.

Las formulaciones apropiadas para la administración parenteral, incluyen soluciones de inyección, estériles, acuosas y no acuosas, las cuales contienen antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos, las cuales convierten a la formulación en isotónica, con la sangre del recipiente contenedor pretendido; y suspensiones estériles, acuosas y no acuosas, las cuales pueden incluir agentes de suspensión, y agentes espesantes.

Las formulaciones las cuales son apropiadas para la administración en el ojo, incluyen así mismo, también, gotas para el ojo, en donde, el ingrediente activo, se encuentra disuelto o suspendido en un portador o soporte apropiado, de una forma especial, un disolvente acuoso, para el ingrediente activo. El ingrediente activo, se encuentra presente, de una forma preferible, en tales tipos de formulaciones, en una concentración correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un porcentaje del 0,5 % hasta un porcentaje de aproximadamente un 20 %, referido a peso / peso, tal como por ejemplo, en una concentración correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un porcentaje del 0,5 % hasta un porcentaje de aproximadamente un 10 %, referido a peso / peso, tal como por ejemplo, en una concentración correspondiente a un porcentaje de aproximadamente un 1,5 %, referido a peso / peso.

Las formulaciones apropiadas para la administración tópica, en la boca, incluye a las pastillas, las cuales comprenden el ingrediente activo, en una base saborizada o aromatizada, de una forma usual, pastillas de sucrosa (sacarosa), y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como la gelatina y la glicerina, o sucrosa (sacarosa) y acacia; y lavados o enjuagues de la boca o colutorios, los cuales comprenden el ingrediente activo, en un portador o soporte líquido, apropiado.

Las formulaciones para la administración rectal, puede presentarse como un supositorio, con una base apropiada, la cual comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones apropiadas para la administración intrapulmonar o nasal, tienen un tamaño de partícula de por ejemplo, un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 0,1 micrómetros hasta los 500 micrómetros (incluyendo unos tamaños de partícula, correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 0,1 micrómetros hasta los 500 micrómetros, en incrementos de micrómetros tales como los correspondientes a 0,5 micrómetros, 1,30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), la cual se administra mediante una rápida inhalación a través del paso nasal, o mediante la inhalación a través de la boca, de tal forma

que se alcancen los sacos alveolares. Las formulaciones apropiadas, incluyen soluciones acuosas o aceitosas del ingrediente activo. Las formulaciones apropiadas para la administración del aerosol o de la material en polvo, pueden prepararse en concordancia con procedimientos o métodos convencionales, y éstas pueden suministrarse con otros agentes terapéuticos, tales como los compuestos utilizados, hasta ahora, en el tratamiento o la profilaxis de los trastornos o desórdenes de la forma la cual se describe abajo, a continuación.

Las formulaciones apropiadas para la administración vaginal, pueden presentarse como pesarios, como tampones, como cremas, como geles, como pastas, como espumas, o como formulaciones de proyección pulverizada (spray), las cuales contienen, de una forma adicional al ingrediente activo, tales tipos de portadores o soportes como los que se conocen en el arte especializado de la técnica, como siendo apropiados.

Las formulaciones, pueden envasarse en recipientes contenedores de dosis unitaria o de múltiples dosis, tal como, por ejemplo, en ampollas i viales sellados, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (lío-filizada), requiriendo únicamente la adición del portador o soporte líquido, estéril, tal como, por ejemplo, agua, para la inyección inmediatamente previamente al uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea, se preparan a partir de materias en polvo, gránulos y tabletas estériles, de la clase previamente descrita, arriba. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas, son aquéllas, las cuales contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, o una fracción de éstas apropiada, del ingrediente activo.

La presente invención, proporciona así mismo, también, de una forma adicional, composiciones veterinarias, las cuales comprenden por lo menos un ingrediente activo, de la forma la cual se ha definido anteriormente, arriba, con un portador o soporte veterinario para éstos. Los portadores o soportes veterinarios, son materiales de utilidad para los propósitos de administración de la composición, y éstos pueden ser materiales sólidos, materiales líquidos, o materiales gaseosos, los cuales, por otro lado, son inertes o aceptables en el arte de la técnica veterinaria, y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias, pueden administrarse parenteralmente, oralmente, o mediante cualquier otro tipo de ruta o vía deseada.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de la fórmula I, pueden emplearse bien ya sea solos, o bien ya sea en combinación con otros agentes terapéuticos, para el tratamiento de una enfermedad o de un desorden o trastorno, el cual se describe aquí, en este documento de solicitud de patente, tal como el consistente en una inflamación o en un trastorno o desorden inflamatorio crónico (tal como, por ejemplo, el cáncer). En ciertas formas de presentación, se procede a combinar un compuesto de la Fórmula I, en una formulación de una combinación farmacéutica, o en un régimen de dosificación, como una terapia combinatoria, con un segundo compuesto terapéutico adicional, el cual tenga propiedades antiinflamatorias o antihiperproliferativas, o el cual sea de utilidad para tratar una inflamación, un trastorno o desorden de respuesta inmune, o un trastorno o desorden proliferativo (tal como, por ejemplo, el cáncer). La terapia adicional, puede ser la consistente en un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un agente quimioterapéutico, un mejorador de la apoptosis, un factor neurotrópico, un agente para tratar la enfermedad cardiovascular, un agente para tratar las enfermedades hepáticas, un agente antivírico, un agente para tratar los desórdenes o trastornos de la sangre, un agente para tratar la diabetes, y un agente para tratar los trastornos o desórdenes de inmunosuficiencia. El segundo agente terapéutico, puede ser un agente antiinflamatorio NSAID (fármaco antiinflamatorio no esteroideo – [de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a Nonsteroidal anti-inflammatory drug] -). El segundo agente terapéutico, puede ser un agente quimioterapéutico. El segundo compuesto de la formulación de la combinación farmacéutica o régimen de dosificación, de una forma preferible, tiene actividades complementarias al compuesto de la fórmula I, de tal forma que, éstas, no afectan de una forma inversa, la una con respecto a la otra. Tales tipos de compuestos, se encuentran presentes, de una forma apropiada, en combinación, en unas cantidades efectivas las cuales sean efectivas para el propósito propuesto como objetivo. En una forma de presentación, en concordancia con la presente invención, una composición de la presente invención, comprende un compuesto de la Fórmula I, ó un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un metabolito, o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de éste, en combinación con un agente terapéutico, tal como el consistente en un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID).

La terapia de combinación, puede administrarse como un régimen simultáneo o como un régimen secuencial. Cuando la combinación se administra de una forma secuencial, entonces, la combinación en cuestión, puede administrarse en dos o en más administraciones. La administración combinada, incluye la coadministración en dos o en más administraciones. La administración combinada, incluye la coadministración, mediante la utilización de formulaciones separadas, o mediante la utilización de una formulación farmacéutica individual, y la administración consecutiva en ambos órdenes, en donde, de una forma preferible, existe un período de tiempo, en el cual, ambos (o la totalidad de los) agentes activos, ejercen sus actividades biológicas, de una forma simultánea.

Las dosificaciones apropiadas, para cualquier de los agentes coadministrados, anteriormente mencionados, arriba, son aquéllas que se corresponden con las administraciones utilizadas en el momento presente, y éstas pueden

reducirse, debido a la acción combinada (sinergia) del agente recientemente identificado, y otros agentes o tratamientos terapéuticos.

La terapia de combinación, puede proporcionar una "sinergia" y demostrar que es "sinérgico", a saber, el efecto logrado, cuando los ingredientes activos se utilizan conjuntamente, es mayor que el correspondiente a la suma de los efectos, los cuales resultan de la utilización de los compuestos, de una forma separada. Puede lograrse un efecto sinérgico, cuando los ingredientes activos: (1) se coformulan y se administran o se suministran, de una forma simultánea o en una formulación de dosificación combinada, o en una formulación de dosificación unitaria; (2) se suministran mediante una forma alternada, o en paralelo, como formulaciones separadas; ó (3), mediante algunos otros regímenes. Cuando éstos se administran en una terapia de alternancia, puede entonces obtenerse un efecto sinérgico, cuando los compuestos se administran o se suministran de una forma secuencial, tal como, por ejemplo, mediante diferentes inyecciones, en jeringas separadas, mediante píldoras o cápsulas separadas, o mediante infusiones separadas. De una forma general, durante la terapia de alternancia, se administra, de una forma secuencial, una dosificación efectiva de cada uno de los ingredientes activos, a saber, en serie, mientras que, en la terapia de combinación, se administran, conjuntamente, unas dosificaciones efectivas de dos o de más ingredientes activos.

En una forma particular de presentación de la terapia, en concordancia con la presente invención, puede procederse a combinar un compuesto de la Fórmula I, ó un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un metabolito, o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de éste, con otros agentes terapéuticos, hormonales ó anticuerpos, tales como los que se describen aquí, en este documento de solicitud de patente, así como también puede procederse a combinarlo con una terapia quirúrgica o con una radioterapia. Las terapias de combinación en concordancia con la presente invención, comprenden así, de este modo, la administración de por lo menos un compuesto de la fórmula I, o un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un metabolito, o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de éste, y el uso de por lo menos otro procedimiento de tratamiento del cáncer. Las cantidades del compuesto o de los compuestos de la Fórmula I, y del otro agente u otros agentes terapéuticamente activo(s), y la programación temporal relativa a la administración, se seleccionarán con objeto de lograr el deseado efecto terapéutico combinado.

METABOLITOS DE COMPUESTOS DE LA FÓRMULA I

La presente invención, da también a conocer, así mismo, productos metabólicos *in vivo*, de los compuestos de la Fórmula I, los cuales se encuentran descritos aquí, en este documento de solicitud de patente. Tales tipos de productos, pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, de la hidrólisis, de la amidación, de la desaminación, de la esterificación, de la desesterificación, de la segmentación o división enzimática, y por el estilo, del compuesto administrado. De una forma correspondientemente en concordancia, la presente invención, da a conocer metabolitos de la los compuestos de la Fórmula I, incluyendo a los compuestos producidos mediante un procedimiento, el cual comprende el proceder a poner en contacto un compuesto de la presente invención, con un mamífero, durante un transcurso de tiempo que sea suficiente como para proporcionar un producto metabólico de éstos.

Los productos metabolitos, se identifican, de una forma típica, procediendo a preparar un isótopo radiomarcado (tal como, por ejemplo, ^{14}C , ó ^3H), de un compuesto de la presente invención, administrándolo de una forma parenteral, en una dosis detectable (tal como, por ejemplo, la correspondiente a una dosis superior a un valor de 0,5 mg / kg), a un animal, tal como el consistente en una rata, un ratón, un conejillo de indias, un mono, o un hombre, permitiendo que se transcurra un período de tiempo suficiente, como para que acontezca el metabolismo (de una forma típica, un período de tiempo correspondiente a un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 30 segundos hasta las aproximadamente 30 horas), y procediendo a aislar sus productos de conversión, procedentes de la orina, de la sangre o de la orina o de otras muestras biológicas. Estos productos, se aíslan fácilmente, puesto que, éstos, se marcan (otros, se aíslan, mediante la utilización de anticuerpos capaces de unir epítomos sobrevivientes en el metabolito). Las estructuras del metabolito, de determinan de una forma convencional, tal como, por ejemplo, mediante análisis de MS, de LC / MS, ó de NMR. De una forma general, el análisis de metabolitos, se lleva a cabo de la misma forma que la correspondiente a los estudios convencionales del metabolismo, relacionados con los fármacos, los cuales son bien conocidos en el arte especializado de la técnica. Los productos metabolitos, siempre y cuando éstos no se encuentren de otra forma, *in vivo*, son de utilidad en los ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención.

ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

En otra forma de presentación de la presente invención, se proporciona un artículo de fabricación, o equipo a modo de "kit", el cual contenga materiales de utilidad para el tratamiento de las enfermedades y de los desórdenes o trastornos los cuales se describen aquí, en este documento de solicitud de patente. En una forma de presentación, en concordancia con la presente invención, el equipo a modo de "kit", comprende un recipiente contenedor el cual comprende un compuesto de la Fórmula I, o un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un metabolito, o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de éste. El equipo a modo de "kit" en cuestión, comprende, de una forma adicional, una etiqueta o inserto en el envase, en el recipiente contenedor, o asociado con éste. El término

“inserto en el envase”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a las instrucciones incluidas, de una forma usual, en los envases comerciales para los productos terapéuticos, los cuales contienen información sobre las indicaciones, sobre el uso, sobre la dosificación, sobre la administración, y sobre las contraindicaciones y / o las advertencias concernientes al uso de tales tipos de productos terapéuticos. Los recipientes contenedores apropiados, incluyen, por ejemplo, a las botellas, a los viales, a las jeringas, a los envases o tiras de ampollas envasadoras o “blisters”, etc. El recipiente contenedor en cuestión, puede encontrarse formado a partir de una gran variedad de materiales, tales como los consistentes en vidrio o en el plástico. El recipiente contenedor, puede sostener un compuesto de la fórmula I, o una formulación de éste, la cual sea efectiva para el tratamiento de una condición o trastorno, y éste puede tener un puerto estéril de acceso (así, por ejemplo, el recipiente contenedor, puede ser una bolsa de una solución intravenosa, o un vial, el cual tenga un tapón susceptible de poderse perforar, mediante una aguja de inyección hipodérmica). Por lo menos un agente activo presente en la composición, es un compuesto de la Fórmula I. La etiqueta o el inserto en el envase, indica el hecho consistente en que, la composición en cuestión, se utiliza para el tratamiento de una condición o trastorno de elección, tal como el consistente en el cáncer. De una forma adicional, la etiqueta o el inserto en el envase, puede indicar el hecho consistente en que, el paciente a ser tratado, es paciente el cual tiene un trastorno o desorden tal como el consistente en un desorden o trastorno hiperproliferativo, una neurodegeneración, una hipertrofia cardíaca, dolor, migraña, o una enfermedad o evento neurotraumático. En una forma de presentación, en concordancia con la presente invención, la etiqueta o los insertos en el envase, indican el hecho consistente en que, la composición la cual comprende un compuesto de la fórmula I, puede utilizarse para tratar un trastorno o desorden resultante de un crecimiento celular anormal. La etiqueta o el inserto en el envase en cuestión, pueden indicar, de una forma adicional, así mismo, también, el hecho consistente en que, la composición, puede utilizarse para tratar otros trastornos o desórdenes. De una forma alternativa o de una forma adicional, el artículo de fabricación, puede comprender, de una forma adicional, un segundo recipiente contenedor, el cual comprenda un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como el consistente en agua bacteriostática para la inyección (BWF I – [de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a Bacteriostatic water for injection] -), una solución salina tamponada con fosfato, una solución de Ringer y una solución de dextrosa. Éste puede incluir, de una forma adicional, otros materiales deseables procedentes de una perspectiva comercial de uso, incluyendo a otros tampones, diluyentes filtros, agujas y jeringas.

El equipo a modo de “kit”, puede comprender, de una forma adicional, directrices para la administración del compuesto de la fórmula I y, en el caso de encontrarse ésta presente, la segunda formulación farmacéutica. Así, por ejemplo, en el caso en el que el equipo a modo de “kit”, comprenda una primera composición, la cual comprenda un compuesto de la fórmula I, y una segunda formulación farmacéutica, entonces, el equipo a modo de “kit”, podrá comprender, de una forma adicional, directrices para la administración simultánea, secuencial o separada, de la primera y de la segunda composiciones farmacéuticas, a un paciente el cual se encuentre en necesidad de éstas.

En otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, los equipos a modo de “kit”, son apropiados para el suministro de formas orales, sólidas, de un compuesto de la fórmula I, tales como las consistentes en tabletas o cápsulas. Tal tipo de equipo a modo de “kit”, incluye, de una forma preferible, un gran número de unidades de dosificación. Tal tipo de equipo a modo de “kit”, incluye una tarjeta de programación, la cual dispone de las dosificaciones orientadas en el orden de su uso. Un ejemplo de al tipo de equipo a modo de “kit”, es el consistente en un pack de ampollas de envase (“blister pack”). Los packs de ampollas envasadoras, son bien conocidas en la industria correspondiente al arte especializado de la técnica, y éstas se utilizan ampliamente, para el envasado de formas de dosificación unitaria, farmacéuticas. En caso deseado, puede proporcionarse un auxiliar de memoria, tal como, por ejemplo, en forma de números, en forma de letras, o en forma de otros marcapjes o con un inserto de calendario, el cual designe los días en el programa de tratamiento, en los cuales deben administrarse las dosificaciones.

En concordancia con una forma de presentación, en concordancia con la presente invención, un equipo a modo de “kit”, puede comprender: (a) un primer recipiente contenedor, con un compuesto de la Fórmula I, contenido en éste; y opcionalmente: (b) un segundo recipiente contenedor, con una segunda formulación farmacéutica contenida en éste, en donde, la segunda composición farmacéutica, comprende un segundo compuesto, con una actividad anti-hiperproliferativa. De una forma alternativa, o de una forma adicional, el equipo a modo de “kit”, puede comprender un tercer recipiente contenedor, el cual comprenda un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como el consistente en agua bacteriostática para la inyección (BWF I), una solución salina tamponada con fosfato, una solución de Ringer, o una solución de dextrosa. De una forma adicional, éste puede incluir otros materiales los cuales se deseen, procedentes de una perspectiva comercial de uso, incluyendo a otros tampones, diluyentes filtros, agujas y jeringas.

En determinadas otras formas de presentación, en donde, el equipo a modo de “kit”, comprenda una composición de la Fórmula I, y un segundo agente terapéutico, entonces, el equipo a modo de “kit” en cuestión, puede comprender un recipiente contenedor para contener la composiciones separadas, de tal forma que, como una botella dividida, o como un empaquetado a base de folio, dividido, las composiciones separadas, puedan no obstante encontrarse contenidas, así mismo, también, en el interior de un recipiente contenedor individual, no dividido. De una forma típica, el equipo a modo de “kit”, comprende directrices para la administración de los componentes separados. Esta

forma de equipo a modo de "kit", es particularmente ventajosa, cuando los componentes separados, se administran, de una forma preferible, en diferentes formas de dosificación (tales como como, por ejemplo, las consistentes en una forma de dosificación oral y en una forma de dosificación parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación, o cuando se desea una valoración o titulación de los componentes individuales de la combinación, por parte del médico que efectúa la prescripción.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA FÓRMULA I

Los compuestos de la fórmula I, pueden sintetizarse mediante rutas o vías sintéticas, las cuales incluyen a los procedimientos análogos a aquéllos los cuales son bien conocidos en el arte especializado de la técnica química, de una forma particular, a la luz de la descripción la cual se encuentra contenida aquí, en este documento de solicitud de patente, y a aquéllos los cuales se encuentran descritos para otros heterociclos, los cuales se encuentran descritos en: Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, - Química Heterocíclica comprensiva II-, Editores Katritzky y Rees, Elsevier, 1997, por ejemplo, el Volumen 3; Liebigs Annalen der Chemie, - Anales de la química, de Liebig -, (9): 1910 - 16, (1985); Helvetica Chimica Acta, 41: 1052 - 60, (1958); Arzneimittel-Forschung,- Investigación de medicamentos -, 40 (12): 1328 - 31, (1990), incorporándose, cada uno de ellos, de una forma expresa, en el presente documento de solicitud de patente, a título de referencia. Los materiales de partida, se encuentran disponibles, generalmente, de fuentes comerciales existentes en el mercado, tales como la firma Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI), o bien, éstos pueden prepararse fácilmente, mediante la utilización de procedimientos, los cuales se conocen bien, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica (tal como, por ejemplo, preparados mediante los procedimientos descritos, de una forma general, por parte de Louis F. Fieser y Mary Fieser, en Reagents for Organic Synthesis, - Reactivos para las síntesis orgánicas -, v. 1 - 23, Wiley, N.Y. (Ediciones 1967 - 2006.), o en Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, - Manual de la Química orgánica, de Beilstein -, 4ª Edición, Ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo los suplementos (también comercialmente disponibles en el mercado, vía las bases de datos de Beilstein, online).

Las transformaciones de la química sintética y las metodologías de los grupos protectores (protección o desprotección), de utilidad en la sintetización de compuestos de la Fórmula I, y los reactivos e intermediarios necesarios, son conocidos en el arte especializado de la técnica, y estos incluyen, por ejemplo, a aquéllos los cuales se encuentran descritos por parte de R. Larock, en Comprehensive Organic Transformations, - Transformaciones Orgánicas Comprensivas -, VCH Publishers (1989); por parte de T. W. Greene y P. G. M. Wuts, en Protective Groups in Organic Synthesis, - Grupos protectores en la síntesis orgánica -, 3ª Edición, John Wiley and Sons (1999); y por parte de L. Paquette, ed., en Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, - Enciclopedia de reactivos para la síntesis orgánica -, John Wiley and Sons (1995), y sus subsiguientes ediciones.

Los compuestos de la fórmula I, pueden prepararse individualmente, o como bibliotecas de compuestos, los cuales comprenden por lo menos 2 compuestos, por ejemplo, de 5 a 1.000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos. Las librerías de compuestos de la Fórmula I, pueden prepararse mediante una propuesta de procedimiento de "dividir y mezclar", o mediante múltiples síntesis paralelas, mediante la utilización de la química en fase de solución, o bien ya sea la química en fase sólida, mediante procedimientos conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte de la técnica especializada. Así, de este modo, en concordancia con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una biblioteca de compuestos, la cual comprende por los menos 2 compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Las Figuras y los ejemplos los cuales se facilitan en este documento de solicitud de patente, proporcionan procedimientos ejemplares para la preparación de los compuestos de la Fórmula I. Aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, apreciarán el hecho consistente en que pueden utilizarse otras rutas o vías sintéticas, para sintetizar los compuestos de la Fórmula I. Si bien en las Figuras y en los Ejemplos, se encuentran representados y se discuten los materiales de partida y los reactivos específicos, éstos pueden sustituirse fácilmente por otros materiales de partida y reactivos específicos, con objeto de proporcionar una variedad de derivados y / o condiciones de reacción. De una forma adicional, muchos de los compuestos ejemplares preparados mediante los procedimientos descritos aquí, en este documento de solicitud de patente, pueden modificarse de una forma adicional, a la luz de esta revelación, mediante la utilización de la química convencional, la cual se conoce bien, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica.

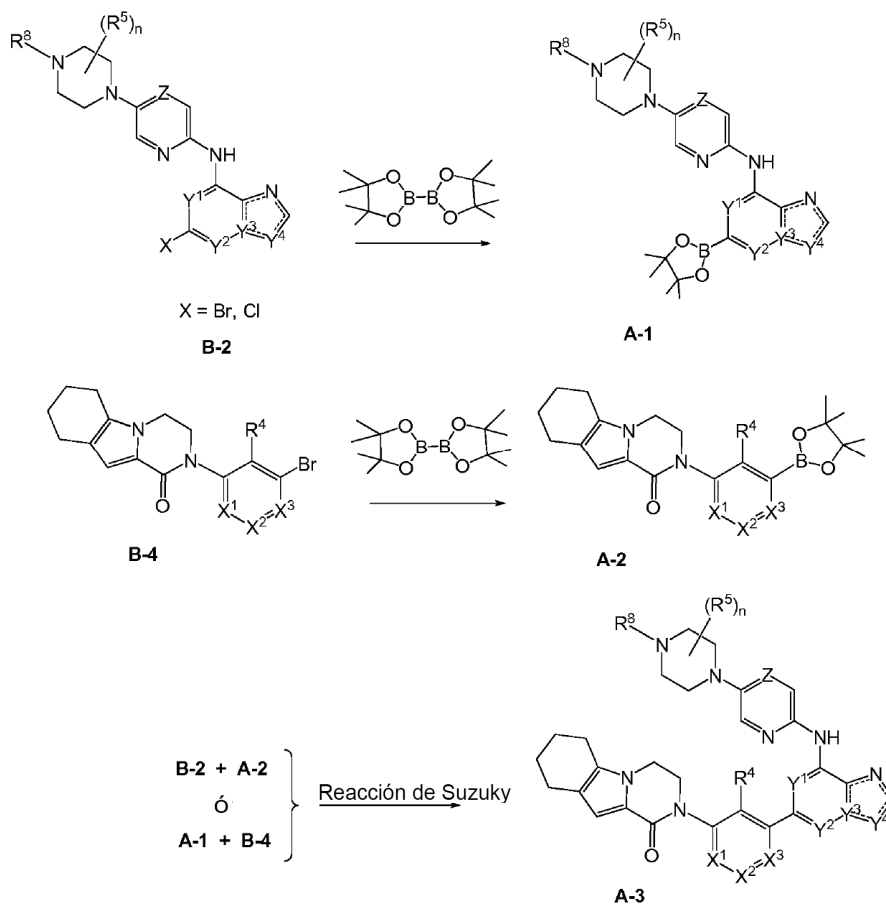
En la preparación de los compuestos de la Fórmula I, puede ser necesaria la protección de la funcionalidad remota (tal como, por ejemplo, una amina primaria o secundaria) de los intermediarios. La necesidad para tal tipo de protección, variará, en dependencia de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos protectores de amina, incluyen a los grupos acetilo, trifluoroacetilo, tert.-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). La necesidad en cuanto al hecho de poder disponer de tal tipo de protección, se determina fácilmente, por parte de las personas expertas en el arte especializado de la técnica. Para una descripción general de los grupos protectores y de su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, - Grupos protectores en la síntesis orgánica -, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Los procedimientos, intermediarios y reactivos experimentales, de utilidad para la preparación de los compuestos de la Fórmula I, pueden encontrarse en el documento estadounidense U S Ser. No. 13 / 102 720, "PIRIDONA AND AZA-PIRIDONA COMPOUNDS AND METODS OF USE", - COMPUESTOS DE PIRIDANA Y AZAPIRODONA Y PROCEDIMIENTOS DE USO -, registrado en fecha 6 de Mayo del 2011, el cual se incorpora aquí, en este documento de solicitud de patente, en su integridad.

Las figuras 1 – 14, describen la síntesis de formas ejemplares de presentación de los compuestos 101 – 115, los cuales se encuentran descritos, de una forma completa, en los Ejemplos 101 – 114, y pueden ser de utilidad para la preparación de otros compuestos de la Fórmula I.

PROCEDIMIENTOS GENERALES DE PREPARACIÓN

Procedimiento general: Acoplamiento de Suzuki



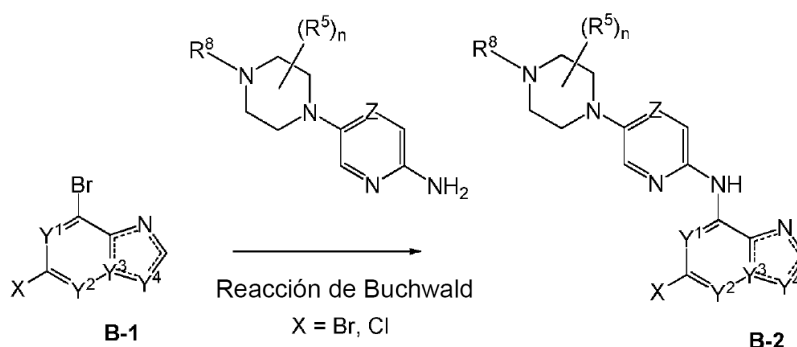
La reacción de acoplamiento del tipo Suzuki, es de utilidad para la formación de enlaces o eslabones carbono – carbono, para unir los compuestos de la Fórmula I e intermediarios tales como los consistentes en los **A-3** (Suzuki (1991) Pure Appl. Chem. 63: 419 - 422; Miyaura y Suzuki (1979) Chem. Reviews 95 (7): 2457 - 2483; Suzuki (1999) J. Organometal. Chem. 576: 147 - 168). La reacción de acoplamiento de Suzuki, es una reacción de acoplamiento cruzado, mediatizada por paladio, de un haluro de heteroarilo, al como **B-2** ó **B-4**, con un ácido borónico, tal como **A-1** ó **A-2**. Así, por ejemplo, **B-2**, puede combinarse con aproximadamente 1,5 equivalentes de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), y disolverse en aproximadamente 3 equivalentes de carbonato sódico, como una solución 1 molar en agua, y un volumen igual de acetonitrilo. Se procede a añadir una cantidad catalítica, o mayor, de reactivo de paladio de baja valencia, tal como el consistente en el dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II). En algunos casos, se utiliza acetato de potasio, en lugar de carbonato sódico, para ajustar el valor pH de la capa acuosa. Se procede a continuación, a calentar la reacción, a una temperatura de 140 – 150 °C, bajo la acción de presión, en un reactor de microondas (de la firma Biotage AB, Uppsala, Suecia) durante un transcurso de tiempo que va desde los 10 minutos hasta los 30 minutos. Los contenidos, se extraen con acetato de etilo, o con otro disolvente orgánico. Después de la evaporación de la capa orgánica, el éster de boro **A-1**, puede purificarse mediante procedimiento de HPLC sobre sílice o mediante HPLC de fase inversa. Los sustituyentes, son tal y como

éstos se definen, o formas protegidas, o precursores de éstos. Del mismo modo, el intermediario de bromuro, **B-4**, puede boronarse, para proporcionar **A-2**.

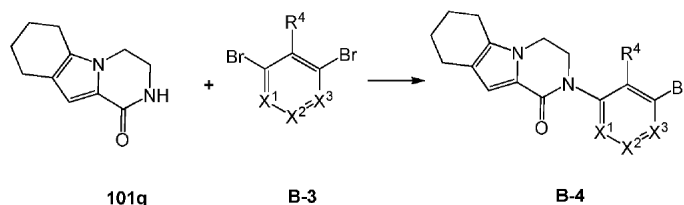
El acoplamiento de Suzuki de **B-2** y **A-2**, ó de **A-1** y **B-4**, proporciona el compuesto de la Fórmula I, ó el paladio **A-3**. El éster (o el ácido) borónico (1,5 equivalentes) **A-1** ó **A-2**, y un catalizador de paladio, tal como el consistente en el cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,05 equivalentes), se añaden a la mezcla de un intermediario halo (1 equivalente) **B-2** ó **B-4** en acetonitrilo y 1 M de una solución acuosa de carbonato sódico (igual volumen que el correspondiente al acetonitrilo). La mezcla de reacción se calienta a una temperatura de aproximadamente 150°C, en un horno microondas durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 15 minutos. Los análisis de LC/MS indican cuándo se ha completado la reacción. Se procede a añadir agua a la mezcla, y el producto precipitado, se filtra, y éste se purifica mediante HPLC para proporcionar el producto **A-3**. Los sustituyentes, son tal y como éstos se definen, o formas protegidas, o precursores de éstos.

Durante la etapa de acoplamiento de Suzuki, puede utilizarse una gran variedad de catalizadores de paladio. Pueden utilizarse varios catalizadores de valencia baja, de Pd(II) y Pd(0), en la reacción de acoplamiento de Suzuki, incluyendo a los $\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{tert.-Bu})_3$, $\text{PdCl}_2 \text{ dppPh}$, CH_2Cl_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})/\text{PPh}_3$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[(\text{Pet}_3)]_2$, $\text{Pd}(\text{DIPHOS})_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{Bipi})$, $[\text{PdCl}(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2)]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{o-tol})_3]_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{o-tol})_3$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{furilo})_3$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{furilo})_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PMePh}_2)_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(4\text{-F-Ph})_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(2\text{-COOH-Ph})(\text{Ph})_2]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(4\text{-COOH-Ph})(\text{Ph})_2]_2$, y los catalizadores encapsulados Pd EnCat™ 30, Pd EnCat™ TPP30, y Pd(II)EnCat™ BINAP 30 (patente estadounidense US 2004 / 0 254 066).

Procedimiento general: Reacción de Buchwald



La reacción de Buchwald, es de utilidad para proceder a la aminación de los intermediarios de bromo **B-1** (véase, a dicho efecto, Wolf y Buchwald (2004) Org. Synth Coll. Vol. 10:4 23; Paul et al (1994) Jour. Amer. Chem. Soc. 116: 5969 - 5970). A una solución de intermediario halo **B-1** en DMF, se le añade la amina apropiada $\text{R}^5\text{-NH}_2$ (200 mol %), Cs_2CO_3 (50 mol %), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mol %), y 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (Xanphos, CAS Reg. No. 161265-03-8, 10 mol %). La mezcla de reacción, se calienta a una temperatura de aproximadamente 110 °C bajo presión en un reactor de microondas (de la firma Biotage AB, Uppsala, Suecia) durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 30 minutos. La solución resultante, se concentra, *bajo la acción del vacío, para proporcionar B-2*. Pueden ser también de utilidad, otros catalizadores de paladio y ligandos de fosfina.



Los intermediarios de N-heteroarilamida **B-4**, pueden también prepararse, así mismo, bajo unas condiciones de Buchwald, con intermediarios de amidas cíclicas (R^7), tales como los consistentes en la 3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101g**, y dibromuros de heteroarilo **B-3**.

PROCEDIMIENTOS DE SEPARACIÓN

En los procedimientos de preparación de la Fórmula I, puede resultar ventajoso el hecho de separar los productos de reacción, los unos con respecto a los otros, y / o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa de o series de etapas, se separan y / o se purifican al deseado grado de homogeneidad, mediante técnicas las cuales son de una práctica usual en el arte especializado de la técnica. De una forma típica, tales tipos de separaciones, involucran una extracción de múltiples fases, una cristalización en un disolvente o en una mezcla de

disolventes, una destilación, una sublimación, o una cromatografía. La cromatografía, puede involucrar cualquier número de procedimientos, incluyendo, por ejemplo, a: procedimientos de fase inversa o procedimientos de fase normal; procedimientos de exclusión de tamaño; procedimiento de intercambio de iones; procedimientos y aparatos de cromatografía líquida de alta presión, de presión media y de bajo presión; procedimientos analíticos a baja escala; cromatografía de lecho en movimiento (SMB – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a simulated moving bed] -) y cromatografía preparativa, de capa fina o de capa gruesa] -), sí como técnicas de cromatografía de capa fina y de cromatografía flash (de evaporación instantánea), a pequeña escala.

Otra clase de procedimientos de separación, es la que involucra el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a un producto deseado, o convertir de otro modo en susceptible de poderse separar, un producto deseado, un material de partida no reaccionado, una reacción por productos, o por el estilo. Tales tipos de reactivos, incluyen a los absorbentes o adsorbentes, tales como los consistentes en el carbón activo, los tamices moleculares, los medios de intercambio de iones, y por el estilo. De una forma alternativa, estos reactivos, pueden ser ácidos, en caso de un material básico, bases, en el caso de un material ácido, reactivos de unión, tales como los consistentes en los anticuerpos, las proteínas de unión, los quelantes selectivos, tales como los éteres de corona, los reactivos de extracción de iones líquido / líquido (LIX), o por el estilo. La selección de los procedimientos apropiados de separación, dependen de la naturaleza de los materiales involucrados, tales como los consistentes en el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y en la sublimación, la presencia o la ausencia de grupos funcionales polares en la cromatografía, la estabilidad de los materiales, en medio ácido y en medio básico, en una extracción de múltiples fases, y por el estilo.

Las mezclas diastereoméricas, puede prepararse en sus diastereómeros individuales, en base a sus diferencias físicas y químicas, mediante procedimientos, los cuales son bien conocidos por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, tal como, mediante cromatografía y / o cristalización fraccionada. Los enantiómeros, pueden prepararse procediendo a convertir la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereoisomérica, mediante la reacción con compuesto ópticamente activo, apropiado (tal como, por ejemplo, un alcohol quiral o un cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (tal como, por ejemplo, hidrolizando), los diastereoisómeros individuales en sus correspondientes enantiómeros puros. Así mismo, también, algunos de los compuestos de la presente invención, pueden ser atropisómeros (tales como, por ejemplo, biarilos sustituidos), y éstos se consideran como siendo parte de la presente invención. Los enantiómeros, pueden también prepararse, así mismo, mediante la utilización de una columna de HPLC, quiral.

Un estereoisómero individual, tal como, por ejemplo, un anantiómero, substancialmente exento de su estereoisómero, puede obtenerse mediante la resolución de una mezcla racémica, tal como la formación de diastereómeros, mediante la utilización de agentes de resolución (véase, a dicho efecto (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compuestos," – Estereoquímica de los compuestos orgánicos -, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C.HORAS., (1975) J. Cromatogr., 113 (3): 283 - 302). Las mezclas racémicas de los compuestos de la presente invención, pueden separarse y aislarse mediante cualquier tipo de procedimiento apropiados, incluyendo a: (1) la formación de sales diastereoméricas iónicas, con compuestos quirales y la separación mediante una cristalización fraccionada, o mediante otros procedimientos, (2), la formación de compuestos diastereoméricos con agentes quirales derivatizantes, la separación de los diastereoisómeros, y la conversión de estereoisómeros puros, y (3) la separación de estereoisómeros substancialmente puros o enriquecidos, de una forma directa, bajo unas condiciones quirales. Véase, a dicho efecto, "Drug Stereochemistry, Analytical Methods y Pharmacology," - Estereoquímica de los fármacos, procedimientos analíticos y farmacología -, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

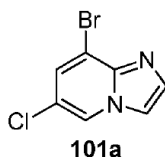
En el procedimiento (1), las sales diastereoisoméricas, pueden formarse mediante la reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como las consistentes en la brucina, la quinina, la efedrina, la estricnina, la α -metil- β -feniletilamina (enfetamina), y por el estilo, con compuestos asimétricos los cuales portan una funcionalidad ácida, tales como los consistentes en el ácido carboxílico y el ácido sulfónico. Las sales diastereoisoméricas, pueden estar inducidas a separarse, mediante una cristalización fraccionada o mediante cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos quirales o sulfónicos, tales como el ácido alcanforsulfónico, el ácido tartárico, el ácido mandélico, ó el ácido láctico, puede tener como resultado la formación de sales diastereoisoméricas.

De una forma alternativa, mediante el procedimiento (2), el sustrato a disolverse de nuevo, se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral, para formar un par diastereomérico (véase, a dicho efecto, (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compuestos", - Estereoquímica de los compuestos orgánicos -, John Wiley & Sons, Inc., 1994, página 322). Los compuestos diastereoméricos, pueden formarse procediendo a hacer reaccionar compuestos asimétricos, con reactivos derivatizantes, quirales, enantioméricamente puros, tales como los consistentes en los derivados de mentilo, seguido por la separación de los diastereoisómeros e hidrólisis, con objeto de proporcionar el enantiómero puro o enriquecido. Un procedimiento para la determinación de la pureza óptica, involucra la realización de ésteres quirales, tales como los consistentes en el éster de mentilo, tal como, por ejemplo, el cloroformiato de (-)mentilo, en presencia de una base, tal como la consistente en un éster de Mosher, el acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (véase, a dicho efecto, Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47: 4165), de la mezcla

racémica, y procediendo a analizar el espectro de ^1H NMR, para la presencia de los enantiómeros o diastereoisómeros atropisoméricos. Los diastereoisómeros de los compuestos atropisoméricos, pueden separarse y aislarse, mediante cromatografía normal y de fase inversa, seguido de procedimientos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (véase a dicho efecto, la patente internacional WO 96 / 15 111). Mediante el procedimiento (3), puede separarse una mezcla racémica de dos enantiómeros, mediante cromatografía, mediante la utilización de una fase estacionaria quiral (véase, a dicho efecto, "Chiral Liquid Chromatography", - Cromatografía Líquida Quiral -, (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513: 375 - 378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados, pueden distinguirse mediante procedimientos los cuales se utilizan para distinguir otras moléculas quirales, con átomos de carbono asimétricos, tales como los consistentes en la rotación óptica y dicromismo circular.

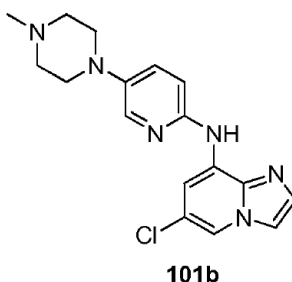
EJEMPLOS

Ejemplo 101a 6-Cloro-8-bromoimidazo[1,2-a]piridina **101a**



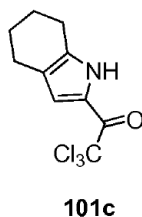
Se procedió a calentar una mezcla de 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina (10 g, 49 mmol) y cloroacetaldehído (50% en H_2O , 12 ml, 98 mmol) en etanol (100 ml), a una temperatura de 50°C durante el transcurso de toda la noche. Se procedió, a continuación, a enfriar la mezcla resultante a la temperatura ambiente, y ésta se concentró. Subsiguientemente, se procedió a añadir acetona (30 ml) al residuo y la mezcla resultante se agitó, rápidamente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Subsiguientemente, el sólido resultante, se recolectó, mediante procedimiento de filtrado, y se secó, para proporcionar el compuesto **101a** como un sólido de una tonalidad de color amarilla (10,0 g, 89 %). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 231. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,20 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H).

Ejemplo 101b 6-Cloro-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina **101b**



Se procedió a calentar una mezcla del compuesto **101a** (2,3 g, 10 mmol), 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina (1,9 g, 10 mmol), XantPhos (576 mg, 1,0 mmol), $\text{Pd}2(\text{dba})_3$ (915 mg, 1,0 mmol) y Cs_2CO_3 (6,5 g, 20 mmol) en dioxano (50 ml), a una temperatura de 100°C durante un transcurso de tiempo de 12 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Se procedió, a continuación, a su filtración, y a su evaporación, bajo la acción del vacío. El residuo se purificó, mediante columna de gel de sílice, procediendo a eluir con acetato de etilo / éter de petróleo, en un valor de relación de 1 : 1, para proporcionar el compuesto **101b**, como un sólido de una tonalidad de color verde (1,5 g, 44%). MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 343.

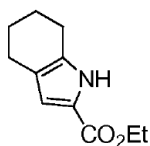
Ejemplo 101c 2,2,2-Tricloro-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il)etanona **101c**



Un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 100 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético, un condensador y un conducto de entrada para nitrógeno, se purgó con nitrógeno y se cargó con 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol (3,00 g, 24,8 mmol), cloruro de tricloroacetilo (13,5 g, 74,4 mmol) y 1,2-dicloroetano (50 ml). La solución se agitó, a una temperatura de 85°C , durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después de dicho transcurso de tiempo, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar un

rendimiento productivo del 100 % (6,50 g) del compuesto **101c** como un semisólido de tonalidad de color negro: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,94 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,62 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,47 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 266,0 (M+H).

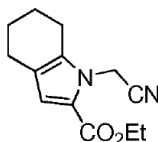
5 Ejemplo 101d 4,5,6,7-Tetrahidro-1*H*-indole-2-carboxilato de etilo **101d**



101d

15 Un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 100 ml de capacidad útil equipado con un agitador magnético y un conducto para la entrada de nitrógeno, se purgó con nitrógeno y se cargó con el compuesto 101c (6,50 g, 24,8 mmol), etóxido sódico (17,0 mg, 0,25 mmol) y etanol (40 ml). Subsiguientemente, la solución se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Después de dicho transcurso de tiempo, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción de presión reducida. A continuación, el residuo se purificó, mediante cromatografía de columna, para proporcionar un rendimiento productivo del 100 % (4,80 g) del compuesto **101d**, como un sólido, de tonalidad de color marrón: punto de fusión 70 - 72 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,08 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,25 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,65 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,56 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 1,85 (m, 4H), 1,28 (t, 3H, J = 7,2 Hz); MS (ESI+) m/z 194,1 (M+H)

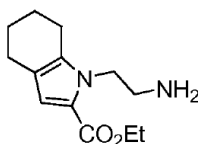
25 Ejemplo 101e 1-(Cianometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **101e**



101e

35 Un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 125 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y un conducto para la entrada de nitrógeno, se purgó con nitrógeno y se cargó con el compuesto **101d** (5,76 g, 29,8 mmol) y DMF (50 ml). A continuación, la solución, se enfrió, a una temperatura de 0 °C, mediante la utilización de un baño de hielo. A continuación, se procedió a añadir una solución de NaH (60% dispersión en aceite mineral, 1,43 g, 35,8 mmol). Subsiguientemente, la mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Después de dicho transcurso de tiempo, se procedió a añadir bromoacetronitrilo (1,43 g, 35,8 mmol). La mezcla se agitó, a una temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 14 horas. Después de dicho transcurso de tiempo, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (450 ml). La capa orgánica, se separó, y la capa acuosa, se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). A continuación, las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, bajo la acción de presión reducida. 45 Subsiguientemente, el residuo se purificó, mediante cromatografía de columna, para proporcionar un rendimiento productivo del 55 % (3,80 g) del compuesto **101e** como un semisólido de tonalidad de color amarilla: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,66 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,28 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,62 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,49 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,92 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,33 (t, 3H, J = 7,2 Hz); MS (ESI+) m/z 233,1 (M+H)

50 Ejemplo 101f 1-(2-Aminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indole-2-carboxilato de etilo **101f**

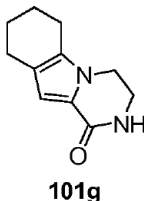


101f

60 Se procedió a purgar una botella (frasco) reactor de Parr, de 200 ml de capacidad útil, con nitrógeno, y éste se cargó con paladio sobre carbono al 10 % (50 % húmedo, 1,28 g peso en seco), el compuesto **101e** (3,00 g, 12,9 mmol), ácido clorhídrico al 12 % (6,5 ml, 25 mmol), acetato de etilo (60 ml) y etanol (40 ml). La botella, se unió a un hidrogenador de Parr, se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, a una presión de 50 psi y, y éste se agitó, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. Después de este transcurso de tiempo, se procedió a evacuar el hidrógeno, y se procedió a cargar nitrógeno, al interior de la botella. Se procedió, a continuación, a añadir un agente de filtrado de tierra de diatomeas (Celite® 521, 4,0 g) y, la mezcla, se filtró, a través de un tampón de Celite 521. La torta de

filtrado se lavó con etanol (2 x 20 ml), y los filtrados combinados, se concentraron hasta secado, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y carbonato potásico al 10 % (100 ml). La capa orgánica, se separó y, la capa acuosa, se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas, se secaron, sobre sulfato sódico y se concentraron bajo la acción de presión reducida. A continuación, el residuo, se trituró con etanol (5 ml), para proporcionar un 71% de rendimiento productivo (1,71 g) de 1-(2-aminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **101f**, como un sólido de color blanco: punto de fusión 102 - 104 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,61 (s, 1H), 6,22 (br, 2H), 4,15 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,59 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 2,42 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 1,70 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,23 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz); MS (APCI+) *m/z* 237,2 (M+H)

Ejemplo 101g 3,4,6,7,8,9-Hexahidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2H)-ona **101g**



Se procedió a purgar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 100 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y un conducto para la entrada de nitrógeno, con nitrógeno y éste se cargó con el compuesto **101f** (1,80 g, 7,63 mmol), etóxido sódico (1,55 g, 22,8 mmol) y etanol (50 ml). La mezcla se agitó, a una temperatura de 55 °C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. Después de dicho transcurso de tiempo, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica, se separó, y la capa acuosa, se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna, para proporcionar un 42% de rendimiento productivo (605 mg) del compuesto **101g**, como un sólido de color blanco: punto de fusión 207 - 209°C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,41 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,84 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 3,42 (m, 2H), 2,51 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,42 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,76 (m, 2H), 1,65 (m, 2H); (APCI+) *m/z* 191,3 (M+H)

Ejemplo 101h 2,6-Dibromo-4-fluorobenzaldehído **101h**

A una solución de 1,3-dibromo-5-fluoro-2-yodobenceno (50 g, 132 mmol), tolueno anhidro (300 ml) enfriado a una temperatura de -35 °C, se le añadió la solución de cloruro de isopropilmagnesio (84 ml, 171 mmol, 2,0 M en Et₂O), en un transcurso de tiempo de 30 minutos, al mismo tiempo que se mantenía la temperatura interna, a un valor por debajo de -25°C. Se obtuvo de una solución de tonalidad de color marrón claro, y se continuó con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas, a una temperatura de -25°C. A continuación, se procedió a añadir DMF anhidro (34 ml, 436 mmol), durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La mezcla de reacción, se calentó a una temperatura de 10 °C (temperatura ambiente), durante un transcurso de tiempo de 1 hora, y se agitó, a una temperatura de esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas. Se procedió, a continuación, a extinguir la reacción, interrumpiéndola, con HCl 3,0 M, seguido de la adición de acetato de etilo. A continuación, la capa orgánica, se separó y se evaporó bajo la acción de presión reducida. El residuo se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con éter de petróleo / acetato de etilo (desde una valor de relación de 50 : 1, hasta un valor de relación de 20 : 1) para proporcionar el compuesto **101h**, como un sólido de color blanco (20 g, 54 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10,23 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,5, 2H).

Ejemplo 101i (2,6-Dibromo-4-fluorofenil)metanol **101i**

A una solución de **101h** (20 g, 71 mmol) en EtOH (500 ml), se le añadió NaBH₄ (10 g, 284 mmol). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente (10°C), durante un transcurso de tiempo de 4 horas y, la TLC (cromatografía de capa fina - [de sus iniciales en idioma inglés, correspondientes a Thin – Layer Chromatography] -), mostraron el hecho de que, el material de partida, había desaparecido. La reacción se extinguió, interrumpiéndola mediante la adición de una solución acuosa de HCl (150 ml, 1M) y ésta se evaporó mediante la acción del vacío, hasta que, la mayoría del residuo de EtOH, se hubiera destilado. Se procedió, a continuación, a extraer el residuo, mediante acetato de etilo (500 ml x 3). Las capas orgánicas, se combinaron, éstas se secaron con Na₂SO₄, y evaporaron, bajo la acción del vacío. A continuación, el residuo se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con éter de petróleo / acetato de etilo (en unos valores de relación que iban desde 50 : 1 hasta 20 : 1) para proporcionar el compuesto **101i**, como un sólido de color blanco (15g, 75 %). MS: [M-OH]⁺ 267. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,68 (d, *J* = 8,5, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,71 (s, 2H).

Ejemplo 101j Acetato de 2,6-dibromo-4-fluorobencilo **101j**

A una solución de **101i** (20 g, 71 mmol) en CH₂Cl₂ (500 ml) a una temperatura de 0 °C se le añadió piridina (8,4 g, 107 mmol) y cloruro de acetilo (8,3 g, 107 mmol). La mezcla se agitó, a la temperatura ambiente, durante un

transcurso de tiempo de 5 horas. La TLC, mostraba el hecho de que, el material de partida, había desaparecido. La reacción se evaporó, bajo la acción del vacío y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con éter de petróleo / acetato de etilo (en unos valores de relación los cuales iban desde 50 : 1 hasta 20 : 1) para proporcionar el compuesto **101j**, como un sólido de color blanco (20g, 87 %). MS: [M-Oac]⁺ 267. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (d, J= 7,5, 2H), 5,38 (s, 2H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 101k Acetato de 2-bromo-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **101k**

Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 250 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético, el compuesto **101g** (3,8 g, 20 mmol), el compuesto **101j** (20 g, 60 mmol), XantPhos(1,2 g, 2 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,8 g, 2 mmol), Cs₂CO₃ (16 g, 50 mmol), y 1,4-dioxano (120 ml). A continuación, el sistema, se evacuó, y subsiguientemente, éste se volvió a cargar, con N₂. Se procedió a unir un condensador de reflujo al matraz y, la mezcla de reacción, se calentó, a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla, se enfrió a la temperatura ambiente y, ésta, se filtró. A continuación, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de columna flash (de evaporación instantánea), procediendo a eluir con 5:1 éter de petróleo / acetato de etilo, para proporcionar el compuesto **101k**, como un sólido de color blanco (5,2 g, 60 %). MS: [M+H]⁺ 435. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,70 (dd, J = 3, 1H), 7,48 (dd, J = 3, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,01 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

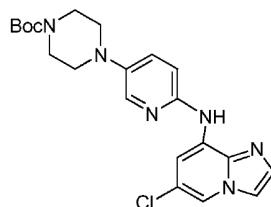
Ejemplo 101l Acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **101l**

Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 250 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético, con el compuesto **101k** (3,8 g, 8,65 mmol), (PinB)₂ (11 g, 43,25 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,4 g, 0,5 mmol), KOAc (2,5 g, 26 mmol), y 1,4-dioxano (150 ml). El sistema, se evacuó y a continuación, éste se volvió a llenar, con N₂. Se procedió a unir un condensador de reflujo al matraz y, la mezcla de reacción, se calentó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 15 horas. A continuación, la mezcla, se enfrió a la temperatura ambiente y ésta se filtró. Subsiguientemente, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de columna flash (de evaporación instantánea), procediendo a eluir con éter de petróleo / acetato de etilo, en un valor de relación de 5:1, para proporcionar el compuesto **101l**, como un sólido de una tonalidad de color amarilla (3,2 g, 77%). MS: [M+H]⁺ 483.

Ejemplo 101 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101**

Se procedió a cargar un tubo de 25 ml de capacidad útil, con el compuesto **101b** (300 mg, 0,88 mmol), el compuesto **101l** (423 mg, 0,88 mmol), Cs₂CO₃ (572 mg, 1,76 mmol), Pd₂(dba)₃ (80 mg, 0,09 mmol) suspendido en CH₃CN (25 ml), y H₂O (1 ml). La mezcla, se calentó a una temperatura de 140 °C, bajo una irradiación de microondas, en un transcurso de tiempo de 1 hora. A continuación, ésta se evaporó y, el residuo, se purificó, mediante columna de gel de sílice, procediendo a eluir con cloruro de metileno / metanol, en un valor de relación de 10:1 para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó adicionalmente mediante Combi-flash de fase inversa, procediendo a eluir con 0,3% NH₄HCO₃ en agua / CH₃CN, en un valor de relación de 1 : 4, para proporcionar el compuesto **101**, como un sólido de una tonalidad de color amarilla (150 mg, 28 %). MS: (M+H)⁺ 621. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1 H), 8,27 (d, J=1,5, 1H), 8,16 (d, J=1,5, 1H), 7,96 (d, J=1,0, 1H), 7,91 (d, J=2,5, 1H), 7,58 (d, J=1,5, 1H), 7,33-7,42 (m, 3H), 7,25 - 7,28 (m, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 4,88 (t, J=4,5, 1 H), 4,30 (d, J=4,5, 2H), 4,12 - 4,20 (m, 3 H), 3,90 - 3,92 (m, 1 H), 3,06 (t, J=4,5, 4H), 2,53-2,65 (m, 2 H), 2,43-2,48 (m, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 1,76-1,81 (m, 2 H), 1,67 - 1,71 (m, 2 H)

Ejemplo 102a 4-(6-(6-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)piridin-3-il) piperazin-1-carboxilato de tert.-butilo **102a**

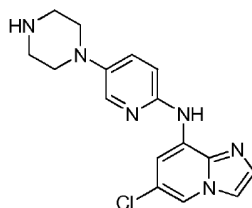


102a

Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 250 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y condensador de reflujo, con 1,4-dioxano (60 ml), 4-(6-aminopiridin-3-il) piperazin-1-carboxilato tert.-butilo (1,5 g, 5,39 mmol), 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-a]piridina **101a** (3,7 g, 16,18 mmol), y carbonato de cesio (3,52 g, 10,79mmol). A continuación, se procedió a añadir XantPhos(312 mg, 0,539 mmol) y Pd₂(dba)₃ (494mg, 0,539 mmol) y, la mezcla de reacción se calentó, a una temperatura de 100 °C. durante un

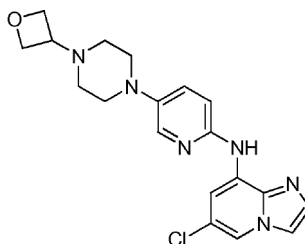
transcurso de tiempo de 5 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Después de este transcurso de tiempo, la reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla, se filtró y el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo se purificó, sobre columna flash (de evaporación instantánea) (de evaporación instantánea), procediendo a eluir con 100:1 CH₂Cl₂/MeOH para proporcionar el compuesto **102a** (1,8 g, 78%). MS: [M+H]⁺ 429.

Ejemplo 102b 6-Cloro-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina **102b**



Se procedió a suspender el compuesto **102a** (1,15 g, 4,06 mmol), en 4,0 M HCl / dioxano (10 ml) y se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. A continuación, se procedió a concentrar la suspensión, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto **102b** (1,2 g, 81 %). MS: [M+H]⁺ 329.

Ejemplo 102c 6-Cloro-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina **102c**

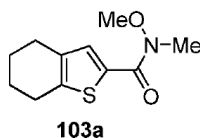


Se procedió a agitar una mezcla del compuesto **102b** (0,773 g, 1,75 mmol), oxetan-3-ona (0,189 g, 2,62 mmol), NaBH₃CN (0,22 g, 3,5 mmol), y cloruro de zinc / Et₂O (3,5ml, 3,5 mmol) en metanol (40 ml), a una temperatura de 50 ~ 60°C durante un transcurso de tiempo de 5 horas. El sólido, se retiró mediante filtrado y, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo se purificó, mediante cromatografía de columna, procediendo a eluir con CH₂Cl₂ / metanol en un valor de relación de 5 : 1, para proporcionar el compuesto **102c** (200 mg, 30%). MS: [M+H]⁺ 385.

Ejemplo 102 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il) piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **102**

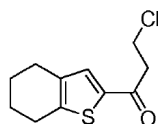
A una solución del compuesto **102c** (180 mg, 0,468 mol) en dioxano / H₂O (12ml / 1ml) se le añadió 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **1011** (225mg, 0,468 mmol), Pd₂(dba)₃ (43 mg, 0,0468 mmol), triciclohexilfosfina (131 mg, 0,468 mmol), y CS₂CO₃ (305 mg, 0,935 mmol). Se procedió, a continuación, a calentar esta mezcla, en un horno microondas, a una temperatura de 140 °C durante un transcurso de tiempo de 1 horas. A continuación, el sólido, se filtró y, el filtrado, se concentró, para proporcionar un sólido de tonalidad de color amarilla, el cual se purificó adicionalmente, mediante HPLC de preparación, de fase inversa, para proporcionar el compuesto **102** como un sólido de color blanco (36 mg, 11%). LCMS: [M+H]⁺ 663. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, J=2,5, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 - 7,91 (d, J=2,5, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 7,27-7,25 (d, J=9, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,88-4,86 (t, J=9, 1H), 4,57- 4,54 (m, 2H), 4,47 - 4,45 (m, 2H), 4,31-4,30 (d, J=4,5, 2H), 4,18-4,13 (m, 3H), 3,92 - 3,90 (m, 1H), 3,45 -3,42 (m, 1H), 3,09-3,10 (m, 4H), 2,64 -2,54 (m, 2H), 2,47-2,45 (m, 2H), 2,39-2,38 (m, 4H), 1,79-1,78 (m, 2H), 1,69-1,67 (m, 2H)

Ejemplo 103a N-Metoxi-N-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida **103a**



Se procedió a purgar con nitrógeno, un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 250 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético, y después, éste se cargó con ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (3,00 g, 16,5 mmol), cloruro de metileno (80 ml), y DMF (60 mg, 0,825 mmol) y se enfrió a una temperatura de 0 °C. A la solución resultante, se le añadió cloruro de oxalilo (2,31 g, 18,2 mmol), mediante procedimiento de goteo. Después de haberse completado la adición, la reacción se calentó, a la temperatura ambiente y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después de transcurrido dicho transcurso de tiempo, la reacción se concentró, hasta secado, bajo la acción de presión reducida. El sólido de color blanco resultante, se disolvió en cloruro de metileno (80 ml) y la solución se enfrió, a una temperatura de 0 °C. A continuación, se procedió a añadir trietilamina (5,00 g, 49,5 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina (1,61 g, 16,5 mmol). Después de haberse completado el proceso de adición, se procedió a enfriar el baño de enfriamiento y, la mezcla de reacción se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. Después de este transcurso de tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). Las capas, se separaron, y la fase acuosa, se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados, se lavaron con agua (100 ml), seguido de salmuera (100 ml) y después, éstos se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó mediante proceso de filtrado, y el disolvente, se evaporó bajo la acción de presión reducida. El residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea, para proporcionar un 88% de rendimiento productivo del compuesto **103a** (3,29 g), como un sólido de color blanco, punto de fusión: 36 - 37 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,78 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,62 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 1,82 (m, 4H); MS (APCI+) m/z 226,3 (M+H)

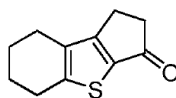
Ejemplo 103b 3-Cloro-1-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)propan-1-ona **103b**



103b

Se procedió a purgar con nitrógeno un matraz de fondo redondeado, de una boca individual, de 100 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y, a continuación, éste se cargó con el compuesto **103a** (2,70 g, 12,0 mmol) y THF anhidro (45 ml), y la solución se enfrió, a una temperatura de -10 °C, con un baño de acetona / hielo. A continuación, se procedió a añadir, a la mezcla, solución 1,0 M de bromuro de vinilmagnesio en THF (13,2 ml, 13,2 mmol), mediante procedimiento de goteo y, la mezcla de reacción resultante, se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. Después de este transcurso de tiempo, la mezcla de reacción, se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (40 ml). Las capas, se separaron, y la fase acuosa, se extrajo con acetato de etilo (40 ml). Los extractos orgánicos combinados, se lavaron con agua (100 ml), seguido de salmuera (100 ml), éstos se secaron sobre sulfato sódico, y a continuación, éstos se concentraron, bajo la acción de presión reducida. El residuo resultante, se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), y a continuación, se procedió a añadir una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (15 ml). Después de haber procedido a agitar, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, los disolventes, se eliminaron bajo la acción de presión reducida. La purificación del residuo resultante, mediante cromatografía de columna, proporcionaron un 29% de rendimiento productivo (804 mg) del compuesto **103b** de un sólido de tonalidad de color blanquecina; punto de fusión 57 - 58 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (s, 1H), 3,89 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,30 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,81 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,64 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 1,83 (m, 4H); MS (ECI+) m/z 229,1 (M+H)

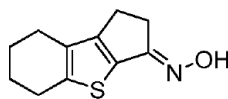
Ejemplo 103c 5,6,7,8-Tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofen-3(2H)-ona **103c**



103c

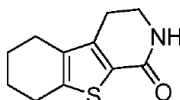
Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de una boca individual, de 50 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético, con el compuesto **103b** (800 mg, 3,51 mmol) y ácido sulfúrico al 98% (8 ml). Después de haber procedido a agitar, a una temperatura de 95 °C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo (50 g), y la suspensión resultante, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, éstos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron, bajo la acción de presión reducida. El residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), para proporcionar el compuesto **103c**, con un 47% de rendimiento productivo (320 mg) de un sólido de tonalidad de color blanquecina; punto de fusión: 75 - 76 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2,89 (m, 2H), 2,87 - 2,83 (m, 4H), 2,56 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 1,84 (m, 4H)

Ejemplo 103d Oxima 5,6,7,8-Tetrahidro-1H-benzo[b]ciclopenta[d]tiofen-3(2H)-ona **103d**

**103d**

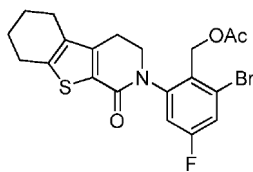
Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 100 ml de capacidad útil, equipado con un agitador mecánico y conducto para la entrada de nitrógeno, con clorhidrato de hidroxilamina (573 mg, 8,25 mmol) y metanol (10 ml). La mezcla se enfrió, a una temperatura de 0 °C, mediante la utilización de un baño de hielo. A continuación, se procedió a añadir acetato de sodio (677 mg, 8,25 mmol). Subsiguientemente, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Después de este transcurso de tiempo, se procedió a añadir el compuesto **103c** (319 mg, 1,65 mmol) y, la reacción se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. Después de este transcurso de tiempo, la mezcla, se concentró, y el residuo resultante, se trituró con agua (10 ml). A continuación, el sólido resultante, se recolectó, y se secó en un horno de vacío, a una temperatura de 45 °C para proporcionar un 84% de rendimiento productivo (287 mg) del compuesto **103d**, como un sólido de tonalidad de color blanquecina; punto de fusión: 173 - 174 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,38 (s, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,77-2,73 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 1,75 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 208,3 (M+H)

Ejemplo 103e 3,4,5,6,7,8-Hexahidrobenzotieno[2,3-*c*]piridin-1(2*H*)-ona **103e**

**103e**

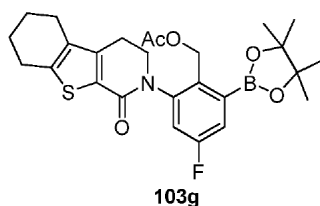
Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 50 ml de capacidad útil, equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y un conducto de entrada para nitrógeno, con el compuesto **103d** (285 mg, 1,38 mmol) y ácido fosfórico (15 g). Después de haber procedido a agitar la mezcla, a una temperatura de 80 °C durante un transcurso de tiempo de 16 horas, mezcla de reacción se enfrió, a la temperatura ambiente, y se procedió a añadir agua (30 ml). La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, y se filtró. La torta de filtrado se lavó con agua (20 ml) y se secó en un horno de vacío, a una temperatura de 45 °C, para proporcionar un 75% de rendimiento productivo, del compuesto (215 mg) del compuesto **103e**, como un sólido de tonalidad de color blanquecina; punto de fusión: 203 °C dec; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5,62 (s, 1H), 3,59 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 2,81 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,72 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 2,48 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,84 (m, 4H). MS (APCI+) *m/z* 208,3 (M+H)

Ejemplo 103f Acetato de 2-Bromo-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotieno[2,3-*c*]piridin-2(1*H*)-il)bencilo **103f**

**103f**

Se procedió a calentar una solución del compuesto **103e** (3 g, 14,5 mmol), acetato de 2,6-dibromo-4-fluorobencilo **101j** (14 g, 43,5 mmol), XantPhos (839 mg, 1,45 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,33 g, 1,45 mmol) y Cs₂CO₃ (9,4 g, 29 mmol) en dioxano (200 ml), se calentó, a una temperatura de 100° C, durante un transcurso de tiempo de 15 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Después de haberse procedido al filtrado, el filtrado se evaporó, bajo la acción del vacío y éste se purificó mediante columna flash (de evaporación instantánea), procediendo a eluir con acetato de etilo/éter de petróleo (en un valor de relación de 1 : 1), para proporcionar el compuesto **103f** (5 g, de rendimiento productivo, 77 %), como un sólido de una tonalidad de color amarilla. LCMS: (M+H)⁺ 452. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,71 (dd, *J* = 2,5, 1H), 7,51 (dd, *J* = 3, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,78 (m, 4H)

Ejemplo 103g Acetato de 2-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotieno[2,3-*c*]piridin-2(1*H*)-il)bencilo **103g**



A una solución del compuesto **103f** (3 g, 6,65 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bis(1,3,2-dioxa-borolane) (10 g, 40 mmol) en dioxano (160 ml) se le añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (543 mg, 0,66 mmol) y CH_3COOK (3,9 g, 40 mmol). La mezcla, se agitó, a una temperatura de continuación, a una temperatura de 100°C , durante un transcurso de tiempo de 15 horas, bajo atmósfera de argón. A continuación, la mezcla, se filtró y ésta se evaporó, bajo la acción del vacío, y ésta se purificó, mediante columna flash (de evaporación instantánea), procediendo a eluir con acetato de etilo / éter de petróleo (en un valor de relación de 1 : 2), para proporcionar el compuesto **103g** (2,5 g, 76 % de rendimiento productivo) como un sólido de una tonalidad de color amarilla. LCMS: $(\text{M}+\text{H}^+)$ 500

Ejemplo 103 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-((8-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il))fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7,4,0,0,2,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **103**

Siguiendo los procedimientos de la forma que se ha descrito para el compuesto 101, se hicieron reaccionar **103g** (499 mg, 1,0 mmol) de éste, y 6-cloro-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina correspondiente al compuesto **101b** (342 mg, 1,0 mmol), para proporcionar el compuesto **103**, como un sólido de color blanco (220 mg, 35%). LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 638. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (s, 2H), 7,96 (d, $J=2,5$, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (d, $J=1,0$, 1H), 7,57 (d, $J=1,0$, 1H), 7,30 (dd, $J=3,0$, 9,0, 1H), 7,24 (dd, $J=2,5$, 9,0, 1H), 7,03 (dd, $J=3,0$, 9,0, 1H), 6,92 (d, $J=8,5$, 1H), 4,57 (d, $J=11,5$, 1H), 4,35 (t, $J=8,5$, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 3,87-3,92 (m, 1H), 3,16 (t, $J=5,0$, 4H), 2,85-3,02 (m, 4H), 2,60 (t, $J=5,0$, 4H), 2,51-2,57 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,85-1,95 (m, 4H)

Ejemplo 104a 8-Bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina **104a**

Se procedió a calentar una solución de 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (5,0 g, 24 mmol) y 2-cloroacetaldehído (12 g, 75 mmol) en etanol (100 ml), a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 15 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se concentró, y ésta, se lavó con acetona (75 ml), para proporcionar el compuesto **104a** como un sólido de una tonalidad de color amarilla (6,0 g, 71%). MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 234.

Ejemplo 104b 6-Cloro-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina **104b**

Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 100 ml de capacidad útil y equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, con el compuesto **104a** (2,0 g, 4 mmol), 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina (920 mg, 4,8 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (366 mg, 0,4 mmol), XantPhos(688 mg, 1,2 mmol), Cs_2CO_3 (2,6 g, 8,0 mmol), y 1,4-dioxano (60 ml). Después de tres ciclos de aplicación de vacío / enjuague con argón, la mezcla se calentó, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 15 horas. Se procedió, a continuación, a enfriar a la temperatura ambiente, y al filtrado. A continuación, el filtrado se concentró, bajo la acción de presión reducida, y el residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice procediendo a eluir con diclorometano / metanol (en un valor de relación de 20 : 1), para proporcionar el compuesto **104b**, como una materia sólida de tonalidad de color amarilla (1,4 g, 70%). MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 344.

Ejemplo 104 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **104**

Se procedió a cargar un tubo sellado, con el compuesto **104b** (340 mg, 0,8 mmol), Acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil acetato **1011** (400 mg, 0,8 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (72 mg, 0,1 equivalentes, 0,08 mmol), PCy_3 (68 mg, 0,3 equivalentes, 0,24 mmol), carbonato de cesio (520 mg, 2 equivalentes, 1,6 mmol), dioxano (15 ml), y agua (1 ml). Después de tres ciclos de enjuague con vacío / argón, la mezcla se calentó, a una temperatura de 130°C , durante un transcurso de tiempo de 14 horas. Se procedió, a continuación, a enfriar la mezcla a la temperatura ambiente y, después, se procedió a su filtrado. A continuación, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida, y el residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con diclorometano / -metanol (en un factor de relación de 20 : 1), para proporcionar el compuesto **104** (100 mg, 16%). LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 622. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,95 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00(d, $J=2,0$, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,43-7,46 (m, 3H), 7,34-7,36 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,67 (t, $J=5,0$, 1H), 4,34-4,41 (m, 2H), 4,13-4,18 (m, 3H), 3,87-3,88 (m, 1H), 3,10-3,12 (m, 4H), 2,57-2,61 (m, 2H), 2,43-2,47 (m, 6H), 2,21(s, 3H), 1,77-1,79 (m, 2H), 1,68-1,69 (m, 2H)

Ejemplo 105 a 6-Cloro-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina **105a**

Seguendo los procedimientos de la forma que se ha descrito para el compuesto **104b**, se procedió a hacer reaccionar la 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina **104a** (233 mg, 1,0 mmol), y la 5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-amina (234 mg, 1,0 mmol), para proporcionar el compuesto **105a**, como un sólido de color blanco (296 mg, 77%). LCMS: $[M+H]^+$ 386

Ejemplo 105 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **105**

Seguendo los procedimientos de la forma que se ha descrito para el compuesto **104**, la reacción de Suzuki del compuesto **105a** (385 mg, 1,0 mmol) y el acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo, **1011**, proporcionaron el compuesto **105**, como un sólido de una tonalidad de color amarilla (60 mg, 9%). LCMS: $[M+H]^+$ 664. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,04 (d, $J=4,0$, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10-8,13 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,34-7,36 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,66-4,72 (m, 3H), 4,33-4,43 (m, 2H), 4,11-4,19 (m, 3H), 3,86-3,89 (m, 2H), 3,49-3,51 (m, 2H), 3,03-3,14 (m, 4H), 2,57-2,63 (m, 3H), 2,45-2,47 (m, 4H), 1,77-1,80 (m, 2H), 1,68-1,69 (m, 2H)

Ejemplo 106a 4-(6-(6-Bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de tert.-butilo **106a**

Se procedió a agitar una mezcla de 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina (1,2 g, 4,3 mmol), diisopropiletilamina (1,1 g, 8 mmol), y de 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato tert.-butilo (1 g, 3,5 mmol) en IPA (20 ml), a una temperatura de 130 °C, bajo irradiación mediante microondas, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas. La suspensión resultante, se filtró y, el sólido, se lavó con agua y se secó bajo la acción del vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó adicionalmente, mediante cromatografía sobre gel de sílice, procediendo a eluir con CH_2Cl_2 / MeOH (en un valor de relación de 50 : 1), para proporcionar el compuesto **106a**, como un sólido de color blanco (800 mg, 50%). MS: $[M+H]^+$ 474.

Ejemplo 106b 6-Bromo-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina **106b**

A una mezcla del compuesto **106a** (260 mg, 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se le añadió TFA (0,5 ml) y, la mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 25°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La solución en reacción, se concentró, para proporcionar el compuesto **106b** como un líquido de tonalidad de color amarillo pálido, sin purificación, para la siguiente etapa (210mg, 97%). MS: $[M+H]^+$ 374.

Ejemplo 106c 6-Bromo-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina **106c**

Se procedió a agitar una mezcla del compuesto **106b** (210 mg, 0,52 mmol), formaldehído (150 mg, 5 mmol), y $NaBH_3CN$ (220 mg, 3,5 mmol) en metanol (8 ml), a una temperatura de 20°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. El sólido, se eliminó, mediante proceso de filtrado y, el filtrado resultante, se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna, procediendo a eluir con CH_2Cl_2 / metanol (en un valor de relación de 20 : 1), para proporcionar el compuesto **106c** (200 mg, 90%). MS: $[M+H]^+$ 388.

Ejemplo 106d Acetato de 4-fluoro-2-(8-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **106d**

Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 250 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, con 1,4-dioxano (60 ml), el compuesto **106c** (200 mg, 0,5 mmol), y acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **1011** (385 mg, 0,8 mmol), y carbonato de cesio (332 mg, 1mmol). Se procedió, a continuación, a añadir XantPhos (30 mg, 0,08 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (55 mg, 0,08 mmol) y, la mezcla de reacción, se calentó, a una temperatura de 90°C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. Después de este transcurso de tiempo, la reacción se enfrió, a la temperatura ambiente, y ésta se filtró y, el filtrado resultante, se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, sobre columna flash (de evaporación instantánea), procediendo a eluir con CH_2Cl_2 / MeOH (en un valor de relación de 10 : 1), para proporcionar el compuesto **106d** (200 mg, 60%). MS: $[M+H]^+$ 664.

Ejemplo 106 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **106**

Se procedió a agitar una mezcla del compuesto **106d** (200 mg, 0,92 mmol) y LiOH (300 mg, 10 mmol) en iPrOH / THF (1:1, 3,5 ml) y H_2O (1 ml), a una temperatura de 50°C, durante un transcurso de tiempo de 0,5 horas. La mezcla, se evaporó, bajo la acción del vacío y, el residuo, se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). El extracto combinado de acetato de etilo, se concentró, bajo la acción de presión reducida, y el residuo se purificó, con HPLC preparativa de fase inversa, para proporcionar el compuesto **106** (45 mg, 20%). LCMS: $[M+H]^+$ 622. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,04 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,39 - 7,37

(m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,38-5,36 (m, 1H), 4,37-4,44 (m, 2H), 4,19-3,98 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 6H), 2,21 (s, 3 H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,69-1,67 (m, 2H)

Ejemplo 107a 2-(5-Fluoro-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-(2-oxopropil)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **107a**

Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 250 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y condensador de reflujo, con 1, 4-dioxano (60 ml), 6-bromo-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (130 mg, 0,3 mmol), acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **1011** (146 mg, 0,3 mmol), PdCl₂(dppf) (25 mg, 0,03 mmol), K₃PO₄ (138 mg, 0,6 mmol), y NaOAc (48 mg, 0,6 mmol) en CH₃CN (5 ml) y H₂O (1,5 ml). El sistema, se evacuó, y se rellenó con N₂. A continuación, la mezcla de reacción se calentó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Se procedió, a continuación, a enfriar a la temperatura ambiente y a realizar un proceso de filtrado. Después, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida, y el residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de columna flash (de evaporación instantánea), procediendo a eluir con CH₂Cl₂ / MeOH, en un valor de relación de 10 : 1, para proporcionar el compuesto **107a** (150 mg, 70%) como un sólido, de tonalidad de color marrón. MS: [M+H]⁺ 706,4.

Ejemplo 107 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **107**

Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 100 ml de capacidad útil, con el compuesto **107a** (150 mg, 0,21mol) en THF / iPA / H₂O (5 ml / 5ml / 2 ml) y LiOH (85 mg, 3,5 mmol), al mismo tiempo que se procedía a agitar. A continuación, esta mezcla, se agitó, a una temperatura de 50°C, durante un transcurso de tiempo de 0,5 horas. Subsiguientemente, se añadieron 20 ml de H₂O y, la mezcla, se extrajo con EA (30 ml x 3). La capa orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄ y ésta se concentró, para proporcionar un sólido de tonalidad de color amarilla, el cual se purificó adicionalmente, mediante HPLC de preparación, de fase inversa, para proporcionar el compuesto **107**, como una materia sólida de tonalidad de color blanca (74 mg, 52% de rendimiento productivo). LCMS: [M+H]⁺ 664,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,06 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 2H), 7,98 (d, J= 2,5, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,39-7,36(m, 1 H), 6,54 (s, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,57-4,35 (m, 6H), 4,18-4,13 (m, 4H), 3,44-3,42 (m, 1H), 3,15 (s, 4H), 2,59 (d, J=3,0, 2H), 2,47-2,40 (m, 6H), 1,79-1,69 (m, 4H)

Ejemplo 108a (E)-N'-(3-Bromo-5-cloropiridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida **108a**

Se procedió a agitar una mezcla de 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina (10 g, 0,05 mol) y dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (7 g, 0,06 mmol), a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. A continuación, la mezcla, se vertió en agua y, después, ésta se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 4). La capa orgánica combinada, se concentró, bajo la acción de presión reducida, y el residuo, se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con Acetato de etilo / PE (en un valor de relación de 1 : 2), para proporcionar el compuesto **108a** (10 g, 77%). LCMS: [M+H]⁺ 262.

Ejemplo 108b (E)-N'-(3-bromo-5-cloropiridin-2-il)-N-hidroxiformimidamida **108b**

Se procedió a agitar una mezcla del compuesto **108a** (2 g, 10 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1,4 g, 20 mmol) en MeOH (10 ml), a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 0,5 horas. A continuación, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 4) y la fase orgánica combinada, se lavó con agua. Ésta se concentró, a continuación, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto **108b** (2 g, 80%), el cual se utilizó, para la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. LCMS: [M+H]⁺ 250.

Ejemplo 108c 8-Bromo-6-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina **108c**

Se procedió a agitar una mezcla del compuesto **108b** (500 mg, 2 mmol) y PPA (1,4 g, 20 mmol), a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. A continuación, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 4) y la fase orgánica combinada, se lavó con agua. Ésta se concentró, a continuación, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto **108c** (250 mg, 50%), el cual se utilizó, para la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. LCMS: [M+H]⁺ 250.

Ejemplo 108d 6-Cloro-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-8-amina

Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 25 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y condensador de reflujo, con 1,4-dioxano (8 ml), el compuesto **108c** (250 mg, 1,07 mmol), 5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-amina (252 mg, 1 mmol), y carbonato de cesio (700 mg, 2mmol). Se procedió, a continuación, XantPhos (30 mg, 0,08 mmol) y Pd₂(dba)₃ (55 mg, 0,08 mmol) y, la mezcla de reacción se calentó, a una temperatura de 105 °C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de este transcurso de tiempo, la reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente y ésta se filtró. El filtrado se concentró, bajo la acción de presión

reducida, y el residuo se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con CH₂Cl₂ / MeOH (en un valor de relación de 20 : 1), para proporcionar el compuesto **108d** (250 mg, 60%). MS: [M+H]⁺ 386.

Ejemplo 108e Acetato de 4-fluoro-2-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **108e**

Se procedió a calentar una mezcla de acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil **1011** (165 mg, 0,38 mmol), **108d** (140 mg, 0,38 mmol), PdCl₂(dppf) (41 mg, 0,056 mmol), K₃PO₄ (100 mg), y NaOAc (50 mg) en MeCN (10 ml) y H₂O (3 ml), a una temperatura de 110 °C, en un tubo sellado, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A continuación, el disolvente, se evaporó, bajo la acción del vacío, y el residuo, se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, para proporcionar el compuesto **108e** (250 mg, 60%). MS: [M+H]⁺ 706.

Ejemplo 108 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **108**

Se procedió a agitar una mezcla del compuesto **108e** (250 mg, 0,35 mmol) y LiOH (300 mg, 10 mmol) en iPrOH / THF (1 : 1,3,5 ml) y H₂O (1ml), a una temperatura de 50°C, durante un transcurso de tiempo de 0,5 horas. La mezcla, se evaporó, a continuación, bajo la acción del vacío y, el residuo, se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 2). El extracto combinado de acetato de etilo, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó con HPLC preparativa de fase inversa, para proporcionar el compuesto **108** (110 mg, 25%). LCMS: [M+H]⁺ 664. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,33 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55-8,54(m, 2H), 7,95 (d, J=3,0, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,98 (t, J=5,0, 1H), 4,55-4,54 (m, 2H), 4,45-4,44 (m, 2H), 4,13-4,32 (m, 5H), 3,91 (s, 1H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,10 (s, 4H), 2,60-2,38 (m, 8H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,69-1,67 (m, 2H)

Ejemplo 109a 2-Bromo-4-cloro-6-nitrobencenamina **109a**

Se procedió a calentar una mezcla de 4-cloro-2-nitrobencenamina (5,1 g, 30 mmol) y N-bromosuccinimida (6,2 g, 36 mmol) en acetonitrilo (50 ml), a la temperatura de reflujo, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, esta mezcla se enfrió, a la temperatura ambiente, y ésta se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Subsiguientemente, la mezcla, se lavó con una solución acuosa, saturada, de K₂CO₃ (100 ml x 2). La fase orgánica, se separó, ésta se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se evaporó, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto **109a**, como un sólido de una tonalidad de color amarilla (8,1 g, 100%). LCMS: [M+H]⁺ 253. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,17(d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,64 (s, 2H).

Ejemplo 109b 3-Bromo-5-clorobenceno-1,2-diamina **109b**

A una solución del compuesto **109a** (5,0 g, 20 mmol) en acetato de etilo (100 ml), se le añadió SnCl₂·2H₂O (22,6 g, 100 mmol). La reacción se calentó, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después de haber procedido a enfriarla a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción, se vertió sobre Na₂CO₃ (200 ml) y la mezcla, se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). La fase orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, ésta se filtró, y se evaporó, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto **109b** como un líquido de tonalidad de color rojo oscuro (4,3 g, 97%). LCMS: [M+H]⁺ 223. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,97 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 3,67 (bs, 4H).

Ejemplo 109c 4-Bromo-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol **109c**

Se procedió a calentar una mezcla del compuesto **109b** (4,3 g, 19,5 mmol) en ácido fórmico (10 ml), a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. A continuación y después de haberla enfriado a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción, se vertió sobre Na₂CO₃ acuoso (30 ml) y la mezcla, se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se evaporó bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto **109c**, como un sólido, de tonalidad de color marrón (3,5 g, 77%). LCMS: [M+H]⁺ 233. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10,05 (bs, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,64 (bs, 1H), 7,50 (s, 1H).

Ejemplo 109d 4-Bromo-6-cloro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol **109d**

A una solución del compuesto **109c** (3,5 g, 15 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml), se le añadió carbonato potásico (4,14 g, 30 mmol) y yodometano (1,4 ml, 22,7 mmol). La reacción se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, se le añadió agua (50 ml), con objeto de interrumpir la reacción, extinguiéndola y, la mezcla resultante, se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). La fase orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, ésta se filtró, y se evaporó, bajo la acción de presión reducida. A continuación, el residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna, procediendo a eluir con éter de petróleo / acetato de etilo (en unos factores de relación que iban desde 4 : 1 hasta 1 : 2), para proporcionar el compuesto

109d, como un sólido de color blanco (1,4 g, 38%). LCMS: $[M+H]^+$ 245 / 247. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

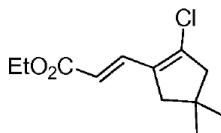
Ejemplo 109e 6-Cloro-1-metil-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-amina **109e**

Se procedió a cargar un vial de microondas, equipado con un agitador magnético, con el compuesto **109d** (486 mg, 2,0 mmol), 5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-amina (390 mg, 1,67 mmol), carbonato de cesio (1,09 g, 3,34 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (152 mg, 0,167 mmol) y XantPhos (193 mg, 0,334 mmol). Después de haber procedido a hacer burbujear nitrógeno, a través de la suspensión, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, la reacción se calentó, a una temperatura de 120°C, durante el transcurso de toda la noche. Se procedió, a continuación, a enfriar a la temperatura ambiente y al filtrado. A continuación, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se lavó con una mezcla de éster de petróleo / acetato de etilo (15 ml, 2:1), para proporcionar el compuesto **109e**, como un sólido de una tonalidad de color amarilla (720 mg, 100%). LCMS: $[M+H]^+$ 399,3. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, $J = 2,0$, 1H), 8,04 (d, $J = 2,5$, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,28-7,29 (m, 1H), 6,90-6,91 (m, 2H), 4,70-4,71 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,70-3,71 (m, 1H), 3,17 (t, $J = 5,0$, 4H), 2,52 (t, $J = 5,0$, 4H)

Ejemplo 109 2-(5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(3-metil-7-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-3H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **109**

Se procedió a cargar un vial de microondas, equipado con un agitador magnético, con el compuesto **109e** (300 mg, 0,75 mmol), acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-Hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **1011** (545 mg, 1,13 mmol), carbonato potásico (414 mg, 3,0 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (68 mg, 0,075 mmol), y triciclohexilfosfina (210 mg, 0,75 mmol). Después de haber procedido a hacer burbujear nitrógeno, a través de la suspensión, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, la reacción se calentó, a una temperatura de 110°C, durante el transcurso de toda la noche. Se procedió, a continuación, a enfriar a la temperatura ambiente y al filtrado. El filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante HPLC de preparación, de fase inversa, para proporcionar el compuesto **109**, como un sólido de color blanco (71 mg, 14%). LCMS: $[M+H]^+$ 677,3. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 1,0$, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 2,5$, 1H), 7,38-7,39 (m, 1H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 9,0$, 1H), 7,18-7,19 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,85 (bs, 1H), 4,56 (t, $J = 6,0$, 2H), 4,46 (t, $J = 6,0$, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,16-4,18 (m, 3H), 3,93-3,94 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,44-3,45 (m, 1H), 3,07 (t, $J = 4,0$, 4H), 2,61-2,62 (m, 2H), 2,47 (t, $J = 6,0$, 2H), 2,39 (t, $J = 4,0$, 4H), 1,79-1,80 (m, 2H), 1,70-1,71 (m, 2H)

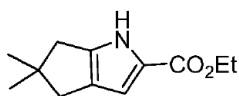
Ejemplo 110a (E)-3-(2-Cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enil)acrilato de etilo **110a**



110a

Los dos procedimientos los cuales se describen abajo, a continuación, fueron adaptados a partir de las instrucciones facilitadas en Organic Preparations and Procedures Int., - Procedimientos y Preparaciones Orgánicas Int. -, 29 (4), 471 - 498. Se procedió a cargar un matraz de boca individual, de 500 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y un conducto para la entrada de nitrógeno, con 2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbaldehído (38 g, 240 mmol) en benceno (240 ml). A continuación, se procedió a añadir, a la solución, etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano (84 g, 240 mmol). Subsiguientemente, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 14 horas. Después de dicho transcurso de tiempo, el disolvente se evaporó, y el residuo, se trituró con hexanes (2 l), para extraer el producto, de los supproductos de PPh_3 . A continuación, la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se concentró *bajo la acción del vacío*. El residuo se purificó, mediante cromatografía de columna, mediante la utilización de un gradiente de hexano al 100 % - hexano / acetato de etilo, en un valor de relación de 1 : 1; para proporcionar un 37% de rendimiento productivo (20 g) del compuesto **110a**.

Ejemplo 110b 5,5-Dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo **110b**

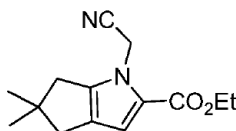


110b

Se procedió a cargar un matraz de boca individual, de 250 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y un conducto para la entrada de nitrógeno, con el compuesto **110a** (17 g, 74 mmol) en DMSO (100 ml). A

continuación, a esta solución se le añadió azida sódica (9,6 g, 150 mmol). La mezcla. Se calentó, a continuación, a una temperatura de 75 °C y ésta se agitó, durante un transcurso de tiempo de 8 horas. Después de haber procedido a enfriar a la temperatura ambiente, se añadió H₂O (100 ml) y CH₂Cl₂ (200 ml) y, la capa orgánica, se separó. La capa acuosa, se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y éstas se concentraron, *bajo la acción del vacío*. El residuo se purificó, a continuación, mediante cromatografía de columna, mediante la utilización de un gradiente de hexano al 100 % - hexano / acetato de etilo, en un valor de relación de 1 : 1, para proporcionar un 37% de rendimiento productivo (5,7 g) del compuesto **110b**.

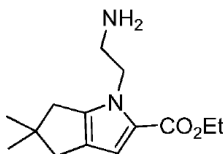
Ejemplo 110c 1-(Cianometil)-5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclo-penta[b]pirrole-2-carboxilato de etilo **110c**



110c

Se procedió a cargar un matraz de boca individual, de 250 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y un conducto para la entrada de nitrógeno, con el compuesto **110b** (6,2 g, 30 mmol) en DMF (57 ml). A continuación, a esta solución se le añadió NaH (en dispersión en aceite mineral al 80%, 1,26 g, 42,1 mmol). La mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 90 minutos. Después de dicho transcurso de tiempo, se procedió a añadir bromoacetronitrilo (2,94 ml, 42 mmol). A continuación, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 14 horas. Después de dicho transcurso de tiempo, se procedió a añadir agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml) y, la capa orgánica, se separó. La capa acuosa, se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). A continuación, las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *bajo la acción del vacío*. El residuo se purificó, mediante cromatografía de columna, para proporcionar un 95% de rendimiento productivo (7 g) del compuesto **110c**.

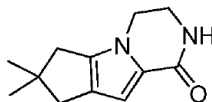
Ejemplo 110d 1-(2-Aminoetil)-5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclo-penta[b]pirrole-2-carboxilato de etilo clorhidrato



110d

Se procedió a purgar una botella (frasco) reactor de Parr, de 500-ml de capacidad útil, con nitrógeno y se cargó con paladio sobre carbono al 10 % (50% de humedad, 2,0 g de peso en seco), con el compuesto **110c** (4,5 g, 18 mmol), con ácido clorhídrico al 12 % (9,2 ml, 37 mmol), con acetato de etilo (80 ml) y con etanol (52 ml). La botella (frasco), se unió, a continuación, con un hidrogenador de Parr, se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, a una presión de 50 psi, y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. Después de este transcurso de tiempo, se procedió a evacuar el hidrógeno, y se cargó nitrógeno, al interior de la botella (frasco). Se procedió, a continuación, a añadir Celite 521 (10,0 g) y, la mezcla, se filtró, a través de un tampón de Celite 521. La torta de filtrado se lavó con etanol (2 x 50 ml), y los filtrados combinados, se concentraron hasta secado, bajo la acción de presión reducida. El residuo del compuesto **110d**, crudo, se llevó a la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional.

Ejemplo 110e 4,4-Dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2'6'}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **110e**

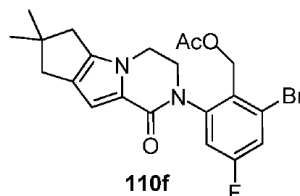


110e

Se procedió a purgar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 100 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y un conducto para la entrada de nitrógeno, con nitrógeno, y éste se cargó con el compuesto **110d** crudo (~18 mmol), etóxido sódico (6,2 g, 92 mmol) y etanol (120 ml). La mezcla, se agitó, a una temperatura de 55 °C, durante el transcurso de toda la noche. Después de dicho transcurso de tiempo, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). A continuación, se procedió a filtrar la solución. El sólido, se lavó con acetato de etilo (15 ml), para proporcionar 850 mg del producto deseado, **110e**. La capa orgánica, se separó, y la capa acuosa, se extrajo con

acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico, y éstas se concentraron, bajo la acción de presión reducida, hasta un nivel de casi secado. La solución se filtró y, el sólido (1,44 g), se lavó con acetato de etilo (15 ml). A continuación, los sólidos combinados, se secaron, bajo la acción del vacío, para proporcionar un porcentaje del 61 % de rendimiento productivo (2,3 g) del compuesto **110e**.

Ejemplo 110f Acetato de 2-bromo-4-fluoro-6-(9-oxo-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]-dodeca-2(6),7-dien-10-il)bencilo **110f**



Se procedió a cargar un tubo sellado, equipado con un agitador magnético, con el compuesto **110e** (740 mg, 3,6 mmol), acetato de 2,6-dibromo-4-fluorobencilo **101j** (2,4 g, 7,2 mmol) y carbonato de cesio (2,6 g, 7,9 mmol) en 1,4-dioxano (36 ml). Después de haber procedido a hacer burbujear nitrógeno, a través de la solución, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, se añadió XantPhos (250 mg, 0,43 mmol) y tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (260 mg, 0,29 mmol) y, la mezcla de reacción, se calentó, a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. Después de este transcurso de tiempo, se añadió H₂O (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). A continuación, la capa acuosa, se separó y ésta se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados, se lavaron con salmuera (100 ml) y éstos se secaron sobre sulfato sódico. El residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de columna, procediendo a eluir con un gradiente del 100% de hexanes - 100% de acetato de etilo, para proporcionar un porcentaje del 56% de rendimiento productivo (910 mg) del compuesto **110f**.

Ejemplo 110g Acetato de 2-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4-fluoro-6-(9-oxo-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]-dodeca-2(6),7-dien-10-il)bencilo **110g**

Se procedió a sintetizar el compuesto **110g**, mediante la utilización del mismo procedimiento que el utilizado para el compuesto **103g**, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que se utilizó el compuesto **110f** (450 mg, 1,0 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (635 mg, 2,5 mmol), acetato potásico (393 mg, 4,0 mmol), el complejo bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II), con CH₂Cl₂ (Pd Cl₂dppf : CH₂Cl₂ (1 : 1), 66 mg, 0,08 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla de reacción, se calentó, a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente, y se filtró, a través de un tampón de Celite 521. La torta de filtrado se lavó con acetato de etilo (2 x 25 ml), y los filtrados combinados, se concentraron hasta secado, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto **110g** (rendimiento productivo cuantitativo), como un aceite de color negro, el cual se utilizó directamente para la siguiente etapa. MS (ESI+) *m/z* 497,3 (M+H).

Ejemplo 110 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]-dodeca-2(6),7-dien-9-ona **110**

A una suspensión de 6-cloro-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina **102c** (300 mg, 0,777 mol) en dioxano / H₂O (12 ml / 1 ml) se le añadió el compuesto **110g** (385 mg, 0,777 mmol), Pd₂(dba)₃ (70 mg, 0,0777 mmol), triciclohexilfosfina (220 mg, 0,777 mmol), y CsCO₃ (510 mg, 1,554 mmol). A continuación, se procedió a agitar esta mezcla, a una temperatura de 120°C, bajo atmósfera de N₂, durante un transcurso de tiempo de 15 horas. Se procedió, a continuación, a su filtración, y el filtrado, se concentró, para proporcionar un sólido de tonalidad de color amarilla, el cual se purificó adicionalmente, mediante HPLC de preparación, de fase inversa, para proporcionar el compuesto **110**, como un sólido de color blanco (70 mg, 15% de rendimiento productivo). LCMS: [M+H]⁺ 678. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,29 (s, 1H), 8,09 (d, *J*=2,5, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (dd, *J*=3,5, 9,5, 1H), 7,41 (dd, *J*=2,0, 9,0, 1H), 7,34 (dd, *J*=2,5, 8,5, 1H), 7,17 (d, *J*=9, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,74 (t, *J*=7, 2H), 4,65 (t, *J*=6, 2H), 4,58-4,59 (m, 2H), 4,29-4,30 (m, 1H), 4,24-4,25 (m, 2H), 4,04-4,05 (m, 1H), 3,58-3,59 (m, 1H), 3,26-3,27 (m, 4H), 2,61 (s, 2H), 2,56-2,58 (m, 4H), 2,50 (s, 2H), 1,27 (s, 6H)

Ejemplo 111 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **111**

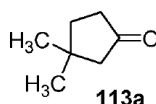
Se procedió a cargar un tubo sellado, equipado con un agitador magnético, con (4-fluoro-2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)macetato de etilo **103g** (200 mg, 0,44 mmol), 6-cloro-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina **108a** (155 mg, 0,44 mmol), triciclohexilfosfina (112 mg, 0,4 mmol), Pd²(dba)₃ (28 mg, 0,024 mmol), Cs₂CO₃ (261 mg, 0,8 mmol), y dioxano (25 ml). Después de tres ciclos de aplicación de vacío / enjuague con argón, la mezcla de reacción se calentó, a una temperatura de 110 °C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. Se procedió, a continuación, a

evaporar la mezcla, bajo la acción del vacío y, el residuo, se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). El extracto combinado de acetato de etilo, se concentró, bajo la acción de presión reducida, y el residuo, se purificó, mediante HPLC de fase inversa, para proporcionar el compuesto **111** (59 mg, 22%). MS: $[M+H]^+$ 681. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,94 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,44-7,46 (m, 3H), 7,34-7,36 (m, 1H), 4,64-4,66 (m, 1H), 4,54-4,57 (m, 2H), 4,42-4,48 (m, 3H), 4,35-4,38 (m, 1H), 3,96-4,10 (m, 1H), 3,79-3,89 (m, 1H), 3,42-3,45 (m, 1H), 3,14-3,16 (m, 4H), 2,54-2,96 (m, 4H), 2,47-2,50 (m, 2H), 2,37-2,41 (m, 4H), 1,79 (t, $J=4,0$, 4H)

Ejemplo 112 5-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil]-8-tia-4,5-diazatriciclo-[7,4,0,0,2,7]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona **112**

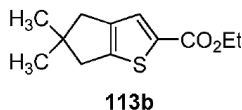
Se procedió a cargar un tubo sellado, equipado con un agitador magnético, con acetato de (4-fluoro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}-6-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo (200 mg, 0,44 mmol), 6-cloro-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina **105a** (155 mg, 0,44 mmol), triciclohexilfosfina (112 mg, 0,4 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28 mg, 0,024 mmol), Cs_2CO_3 (261 mg, 0,8 mmol), y dioxano (25 ml). Después de tres ciclos de aplicación de vacío / enjuague con argón, la mezcla de reacción se calentó, a una temperatura de 110°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. A continuación, la mezcla se evaporó, bajo la acción del vacío y, el residuo, se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). El extracto combinado de acetato de etilo, se concentró, bajo la acción de presión reducida, y el residuo se purificó con HPLC preparativa de fase inversa, para proporcionar el compuesto **112** (26 mg, 12%). MS: $[M+H]^+$ 680. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,95 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,45-7,53 (m, 4H), 4,54-4,57 (m, 3H), 4,45-4,47 (m, 2H), 4,33 (d, $J=12,5$, 2H), 3,35-3,46 (m, 1H), 3,13-3,17 (m, 4H), 2,83-2,94 (m, 4H), 2,47-2,50 (m, 4H), 1,82-1,87 (m, 4H)

Ejemplo 113a 3,3-Dimetilciclopentanona **113a**



Se procedió a purgar un matraz de tres bocas, de fondo redondeado, de 1 l de capacidad útil, equipado con un agitador magnético, embudo de adición y conducto para la entrada de nitrógeno, con nitrógeno y éste se cargó con éter (200 ml) y yoduro de cobre (I) (54,46 g, 0,286 mol). A continuación, la mezcla, se enfrió a una temperatura de 0 °C y se le añadió metil-litio (1,6 M en éter, 357,5 ml, 0,572 mol), mediante procedimiento de goteo, a la mezcla de reacción, en un transcurso de tiempo de 1,5 horas, y se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo adicional de 2 horas. Después de este transcurso de tiempo, se procedió a añadir una solución de 3-metilciclopent-2-enona (25 g, 0,260 mol) en éter (150 ml), mediante procedimiento de goteo, en un transcurso de tiempo de 1,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 h y ésta se vertió en sulfato sódico deca-hidratado (300 g). La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Después de este transcurso de tiempo, la mezcla, se filtró y se lavó con éter (1000 ml). El filtrado se concentró, y éste se destiló, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar un 70% de rendimiento productivo (20,5 g) de 3,3-dimetilciclopentanona **113a**, como un líquido incoloro: bp 50-55 °C (a 10 mm de Hg); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,31 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 2,05 (s, 2H), 1,79 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz); MS (ESI+) m/z 113,3 ($M+H$)

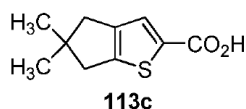
Ejemplo 113b 5,5-Dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-2-carboxilato de etilo **113b**



Un matraz de tres bocas, de fondo redondeado, de 500 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético, condensador de reflujo, embudo de adición, y un conducto para la entrada de nitrógeno, se purgó con nitrógeno y se cargó con DMF (9,49 g, 0,100 mol) y cloruro de metileno (100 ml). La mezcla de reacción se enfrió, a una temperatura de 0 °C y se procedió a añadir oxiclورو de fósforo (14,1 g, 0,0920 mol), mediante procedimiento de goteo, a la reacción, en un transcurso de tiempo de 30 minutos. Una vez que se hubo completado la adición, la reacción, se calentó a la temperatura ambiente y ésta se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Después de este transcurso de tiempo se procedió a añadir una solución del compuesto **113a** (11,2 g, 0,100 mol) en cloruro de metileno (100 ml), mediante procedimiento de goteo, en un transcurso de tiempo de 1 hora. La reacción se agitó, a continuación, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, a la temperatura ambiente y ésta se vertió sobre una mezcla de hielo triturado (400 ml) y acetato de sodio (100 g, 1,22 mol). La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 45 minutos. Después de este transcurso de tiempo, la capa acuosa, se separó y ésta se extrajo con cloruro de metileno (2 x 500 ml). A continuación, las capas orgánicas combinadas, se lavaron con agua (2 x 200 ml), seguido de salmuera (200 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado, se eliminó, a continuación, mediante proceso de filtrado y el

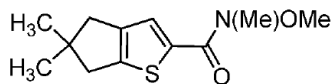
filtrado se concentró, para proporcionar 2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbaldehído, como un producto crudo, el cual se emplazó en un matraz de tres bocas, de fondo redondeado, de 500 ml de capacidad útil, equipado con un agitador mecánico, condensador de reflujo y conducto para la entrada de nitrógeno. Se procedió, a continuación, a añadir cloruro de metileno (200 ml), 2-mercaptoacetato de etilo (11,0 g, 0,092 mol) y trietilamina (30 g, 0,207 mol). Subsiguientemente, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. Después de este transcurso de tiempo, la reacción se enfrió, a la temperatura ambiente y se concentró, para la obtención de un residuo de color naranja. Se procedió, a continuación, a añadir etanol (200 ml) y trietilamina (30,0 g, 0,207 mol) y, la reacción se calentó, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. La reacción se enfrió, a continuación, a la temperatura ambiente y se concentró bajo la acción de presión reducida y, el residuo resultante, se diluyó con éter (600 ml). La mezcla resultante, se lavó con ácido clorhídrico 1 M (150 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, y ésta se filtró, y se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), para proporcionar el compuesto **113b**, en un porcentaje del 34 % de rendimiento productivo (7,70 g), como un líquido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (s, 1H), 4,33 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,72 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 1,38 (t, 3H, $J = 1,8$ Hz), 1,17 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 225,1

Ejemplo 113c Ácido 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-2-carboxílico **113c**



En un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 250 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y con condensador de reflujo, se procedió a disolver el compuesto **13b** (4,00 g, 17,8 mmol), en etanol (50 ml). Se procedió, a continuación, a añadir THF (50 ml), agua (50 ml) e hidróxido de litio (854 mg, 35,6 mmol) y, la mezcla se agitó, a una temperatura de 60 °C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. Después de este transcurso de tiempo, la reacción se enfrió, a la temperatura ambiente, y se acidificó con ácido clorhídrico 2M, un valor pH de 1,5, y a continuación, se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas, se combinaron, se lavaron con agua (2 x 100 ml), seguido de salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado, se separó, a continuación, mediante procedimiento de filtrado. Después de haber procedido a evaporar el filtrado resultante, se obtuvo el compuesto **113c**, con un porcentaje del 91% de rendimiento productivo (3,2 g), como una materia sólida, de color blanco: punto de fusión 170 - 172 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12,77 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 2,71 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,20 (s, 6H); MS (ESI-) m/z 195,0

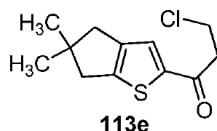
Ejemplo 113d Ácido 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-2-carboxílico **113d**



Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 100 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético, condensador de reflujo y un borboteador o sistema de burbujeo emplazado en el condensador, con el compuesto **113c** (2,30 g, 11,6 mmol), tolueno (25 ml), cloruro de tionilo (4,09 g, 34,9 mmol) y DMF (1 gota). La mezcla, se calentó, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 1 hora y, a continuación, ésta se evaporó, bajo la acción de presión reducida, en un evaporador rotativo, a una temperatura de 45 °C. El cloruro ácido resultante, se diluyó con cloruro de metileno (20 ml).

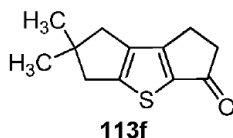
En un matraz separado, provisto de tres bocas, de fondo redondeado, de 250 ml de capacidad útil, y equipado con un agitador magnético, se procedió a disolver clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (2,26 g, 23,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,97 g, 23,0 mmol), en cloruro de metileno anhidro (20 ml), bajo atmósfera de nitrógeno, y la solución se enfrió, a una temperatura de 0 °C en un baño de hielo / agua. Se procedió, a continuación, a añadir la solución de cloruro de ácido y, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. Subsiguientemente, la mezcla de reacción, se extrajo con agua (100 ml), ácido cítrico acuoso al 10% (50 ml) y una mezcla 1 : 1, de una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico y agua (100 ml). La capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico y ésta se evaporó, bajo la acción de presión reducida, en un evaporador rotativo, para proporcionar un porcentaje del 93 % de rendimiento productivo (2,60 g) del compuesto **113d**, como una materia sólida, de color amarillo claro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,58 (s, 2H), 1,23 (s, 6H)

Ejemplo 113e 3-Cloro-1-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il)propan-1-ona **113e**



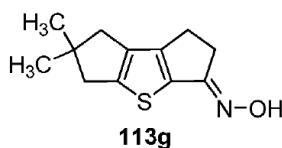
Un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 100 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético, se purgó con nitrógeno y se cargó con el compuesto **113d** (2,41 g, 10,0 mmol) y THF anhidro (20 ml). A continuación, la solución se enfrió, a una temperatura de -70 °C, y a ésta, se le añadió bromuro de vinilmagnesio 1 M en THF (11 ml, 11,0 mmol), manteniéndose, la temperatura de reacción, a una temperatura correspondiente a un valor que se encontrara por debajo de -60 °C. La mezcla de reacción se agitó, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que iban desde los -13 hasta los -7 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, ésta se calentó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Se procedió, a continuación, a enfriar nuevamente la reacción, a una temperatura de -70 °C, y se añadió una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter (22,5 ml, 45 mmol). La reacción se almacenó, a continuación, en un congelador, a una temperatura de -10 °C durante el transcurso de toda la noche. Después de este transcurso de tiempo, la mezcla, se evaporó, bajo la acción de presión reducida, en un evaporador rotativo y, el residuo resultante, se repartió entre agua (100 ml) y éter (100 ml). Se procedió, a continuación, a secar el extracto de éter, sobre sulfato sódico y se evaporó, bajo la acción de presión reducida, en un evaporador rotativo, para proporcionar el compuesto **113e** crudo (2,86 g, 118%) como un aceite de color marrón, con un porcentaje de pureza de aproximadamente un 75% de (mediante NMR): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 3,89 (t, 2H, J= 6,9 Hz), 3,30 (t, 2H, J=6,9 Hz), 2,75 (s, 2H), 2,59 (s, 2H), 1,24 (s, 6H)

Ejemplo 113f 6,6-Dimetil-1,2,6,7-tetrahidrodiciclopenta[*b,d*]tiofen-3(5*H*)-ona **113f**



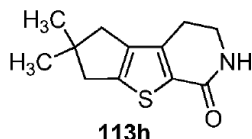
Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 100 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético, con el compuesto **113e** crudo (2,86 g, 10,0 mmol, presumiendo un rendimiento productivo cuantitativo) y ácido sulfúrico al 98%. La mezcla de reacción, se calentó en un baño de aceite, a una temperatura de 90 °C, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción, se emplazó en un baño de hielo / acetona, y se añadió una solución enfriada (5 °C) de hidrógenofosfato dipotásico (105 g, 0,603 mol) en agua (300 ml), en una porción. La mezcla resultante, se agitó con acetato de etilo (300 ml) y se filtró. La torta de filtrado se lavó con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo del filtrado se separó, ésta se secó sobre sulfato sódico y se evaporó, bajo la acción de presión reducida, en un evaporador rotativo y el residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de columna flash (de evaporación instantánea), (sílice, hexanos / acetato de etilo 80:20), para proporcionar el compuesto **113f** en un 37% de rendimiento productivo, en dos etapas (683 mg) como un sólido amorfo de color marrón: punto de fusión 60 - 62 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2,92 - 2,87 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,26 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 207,0 (M+H)

Ejemplo 113g 6,6-Dimetil-1,2,6,7-tetrahidrodiciclopenta[*b,d*]tiofen-3(5*H*)-ona **113g**



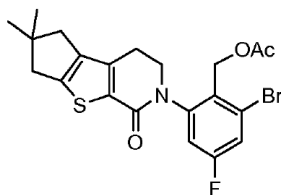
Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 250 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y un conducto para la entrada de nitrógeno, con clorhidrato de hidroxilamina (688 mg, 9,90 mmol), acetato de sodio (812 mg, 9,90 mmol) y metanol (10 ml), y la mezcla, se calentó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Después de este transcurso de tiempo, se procedió a añadir una solución del compuesto **113f** (680 mg, 3,30 mmol), mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente, y la reacción se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 14 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Puesto que, la reacción no se había completado, se procedió a la adición de clorhidrato de hidroxilamina (1,15 g, 16,5 mmol) y acetato de sodio (1,35 g, 16,5 mmol), y se continuó con el régimen de agitación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 58 horas. Después de este transcurso de tiempo, la mezcla, se diluyó con cloruro de metileno (150 ml) y agua (100 ml), y las capas, se separaron. La capa orgánica, se lavó con salmuera (50 ml) y ésta se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado, se eliminó mediante proceso de filtrado y el filtrado, se concentró, para proporcionar el producto **113g** crudo, en un rendimiento productivo cuantitativo (730 mg) como un semisólido de tonalidad de color amarilla, el cual se utilizó, en la siguiente etapa, sin ninguna purificación: punto de fusión 122 - 124 °C; ¹H NMR para el isómero mayor (500 MHz, CDCl₃) δ 3,13 - 3,11 (m, 2H), 2,85 - 2,83 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,49 (s, 2H), 1,24 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 222,0 (M+H)

Ejemplo 113h 6,6-Dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-*c*]piridin-1(2*H*)-ona **113h**



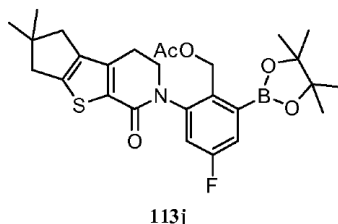
Se procedió a cargar un matraz de tres bocas, de fondo redondeado, de 100 ml de capacidad útil, equipado con un condensador de reflujo, agitador mecánico y conducto de entrada para nitrógeno, con el compuesto **113g** (700 mg, 3,16 mmol) y poli(ácido fosfórico) (25 g). La mezcla de reacción se agitó, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 13 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Después de este transcurso de tiempo, la mezcla, se enfrió, a una temperatura de 0 °C y se procedió a añadir agua (50 ml) mediante procedimiento de goteo, de una forma cuidadosa, manteniendo la temperatura interna, a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 10 - 45 °C. La mezcla, se diluyó con cloruro de metileno / metanol 90:10 (100 ml) y, las capas, se separaron. La capa acuosa, se extrajo con cloruro de metileno / metanol 90:10 (50 ml), y las capas orgánicas combinadas, se lavaron con bicarbonato sódico, acuoso, saturado (50 ml), y salmuera (150 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado, se eliminó mediante proceso de filtrado. El filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida, y el residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de columna flash (de evaporación instantánea), (sílice, cloruro de metileno / metanol 95:5), para proporcionar la 6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1(2H)-ona **113h** en un porcentaje del 90% de rendimiento productivo (630 mg) como un sólido amorfo, de color blanquecino: punto de fusión 205 - 207 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5,51 (s, 1H), 3,60-3,56 (m, 2H), 2,76-2,73 (m, 4H), 2,49 (s, 2H), 1,26 (s, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 222,0 (M+H)

Ejemplo 113i Acetato de (2-bromo-6-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-fluorofenil)metilo **113i**



Se procedió a calentar una mezcla del compuesto **113h** (2 g, 9,05 mmol), acetato de 2,6-dibromo-4-fluorobencilo (101j) (8,8 g, 27,15 mmol), XantPhos (524 mg, 0,9 mmol), Pd₂(dba)₃ (828 mg, 0,9 mmol) y Cs₂CO₃ (5,9 g, 18 mmol) en dioxano (200 ml), a una temperatura de 100°C durante un transcurso de tiempo de 15 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y, el filtrado, se evaporó, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó, mediante columna de gel de sílice, procediendo a eluir con acetato de etilo / éter de petróleo, en un valor de relación de 1 : 1, para proporcionar el compuesto **113i**, como un sólido de una tonalidad de color amarilla (3 g, 71%). MS: (M+H)⁺ 466.

Ejemplo 113j Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-fluoro-6-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **113j**



A una solución del compuesto **113i** (3 g, 6,45 mmol), y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (9,8 g, 38,7 mmol) en dioxano (160 ml) se le añadió PdCl₂(dppf) (525 mg, 0,65 mmol) y CH₃COOK (3,8 g, 38,7 mmol). La mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C durante un transcurso de tiempo de 15 horas, bajo atmósfera de argón. Después de que la mezcla de reacción la mezcla, se hubo filtrado y evaporado, bajo la acción del vacío, el residuo, se purificó, mediante columna de gel de sílice procediendo a eluir con acetato de etilo / éter de petróleo, en un valor de relación de 1 : 2, para proporcionar el compuesto **113j**, como un sólido de una tonalidad de color amarilla (2,5 g, 76%). MS: (M+H)⁺ 514.

Ejemplo 113 10-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **113**

Seguendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 112, se hicieron reaccionar 6-cloro-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina y el compuesto **113j**, para proporcionar el compuesto **113**, en un porcentaje del 13% de rendimiento productivo. LCMS: $[M+H]^+$ 695. 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,30 (s, 1H), 8,09 (d, $J=2,5$, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (dd, $J=3,5$, 9,0, 1H), 7,40 (dd, $J=3$, 9, 1H), 7,34 (dd, $J=2$, 9, 1H), 7,16 (d, $J=9$, 1H), 4,74 (t, $J=6,5$, 2H), 4,65 (t, $J=6$, 2H), 4,60-4,61 (m, 2H), 4,16-4,17 (m, 1H), 4,01-4,02 (m, 1H), 3,58-3,59 (m, 1H), 3,25-3,26 (m, 4H), 3,12-3,14 (m, 1H), 2,97-2,98 (m, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,60-2,61 (m, 2H), 2,55-2,56 (m, 4H), 1,29 (d, $J=2,5$, 6H)

Ejemplo 114a 2-Bromo-4-cloronicotinaldehído **114a**

A una solución de 2-bromo-4-cloropiridina (1,6 g, 8,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) enfriado a una temperatura de $-70^\circ C$ se le añadió la solución de diisopropil-amida de litio (5,0 ml, 10,0 mmol, 2,0 M), durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, y se procedió a agitar, a una temperatura de $-70^\circ C$ durante un transcurso de tiempo de adicional de 1 hora. Se procedió, a continuación, a introducir DMF anhidro (1,3 g), durante un transcurso de tiempo de 3 minutos y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo adicional de 30 minutos. A continuación, se procedió a extinguir la reacción, interrumpiéndola con NH_4Cl saturado (30 ml), ésta se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica combinada, se secó sobre Mg_2SO_4 anhidro, ésta se filtró, y se evaporó, bajo la acción de presión reducida. A continuación, el residuo se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con éter de petróleo / acetato de etilo (en un valor de relación de 20 : 1), para proporcionar el compuesto **114a**, como un sólido de una tonalidad de color amarilla (900 mg, 48%). 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,21 (s, 1H), 8,52 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=5,0$ Hz, 1H).

Ejemplo 114b 4-Cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **114b**

Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 100 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, con el compuesto **114a** (800 mg, 3,5 mmol), 3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101g** (665 mg, 3,5 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (320 mg, 0,35 mmol), XantPhos (400 mg, 0,7 mmol), Cs_2CO_3 (2,3 g, 7,0 mmol), y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de aplicación de vacío / enjuague con argón, la mezcla se calentó, a una temperatura de $90^\circ C$, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. Se procedió, a continuación, a enfriar, a la temperatura ambiente y al filtrado. El filtrado se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con diclorometano / metanol (en un valor de relación de 80 : 1), para proporcionar el compuesto **114b**, como un sólido de color amarillo (1,2 g, 50 %). MS: $[M+H]^+$ 330.

Ejemplo 114c 2-(4-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **114c**

A una solución del compuesto **114b** (1,0 g, 3,0 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió borohidruro sódico (380 mg, 9,0 mmol), a una temperatura de $10^\circ C$ y se agitó, durante un transcurso de tiempo adicional de 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se extinguió, interrumpiéndola mediante la adición de gua (1 ml) y ésta se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica, se secó, sobre Na_2SO_4 anhidro, ésta se filtró, y se evaporó, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto **114c**, como un sólido de una tonalidad de color amarilla (900 mg, 90%). MS: $[M+H]^+$ 332.

Ejemplo 114d Acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **114d**

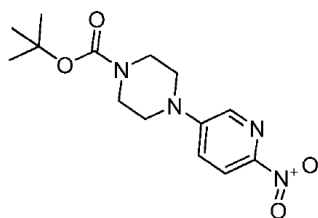
A una mezcla de **114c** (900 mg, 2,7 mol) y trietilamina (900 mg, 9,0 mol) en diclorometano (5 ml), se le añadió cloruro de acetilo (600 mg, 6,0 mol), mediante procedimiento de goteo, procediendo a agitar, de una forma simultánea, a la temperatura ambiente y se siguió con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo adicional de 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y ésta se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con diclorometano, para proporcionar el compuesto **114d**, como un sólido de color blanco (950 mg, 94%). MS: $[M+H]^+$ 374.

Ejemplo 114e Acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **114e**

Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 100 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, con el compuesto **114d** (950 mg, 2,5 mmol), Pin_2B_2 (1,6 g, 2,0 equivalentes, 5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (230 mg, 0,1 equivalentes, 0,25 mmol), X-phos (232 mg, 0,2 equivalentes, 0,5 mmol), AcOK (735 mg, 3 equivalentes, 7,5 mmol) y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de aplicación de vacío / enjuague con argón, la mezcla, se calentó, a una temperatura de $65^\circ C$, durante un transcurso de tiempo de 14 horas. Se procedió, a continuación, a enfriar a la temperatura ambiente y al filtrado. El filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo resultante, se lavó con PE / EA = 3/1 (10 ml) para proporcionar el compuesto **114e**, como un sólido de color amarillo (950 mg, 87%). MS: $[M+H]^+$ 383.

Ejemplo 114 2-(3-(Hidroximetil)-4-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **114**

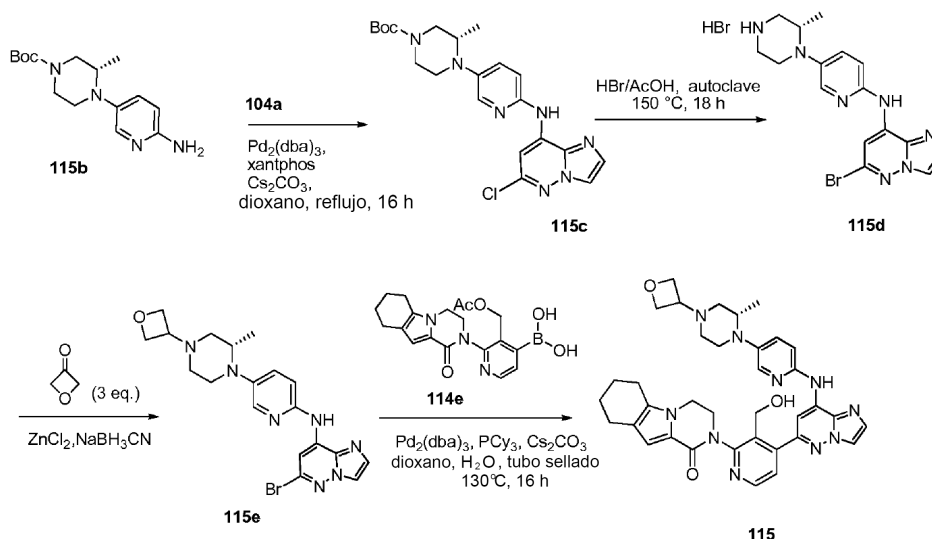
Se procedió a cargar un tubo sellado, con 6-cloro-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina **105a** (200 mg, 0,5 mmol), con el compuesto **114e** (200 mg, 1,0 equivalentes, 0,5 mmol), con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46 mg, 0,1 equivalentes, 0,05 mmol), con PCy_3 (40 mg, 0,2 equivalentes, 0,1 mmol), con carbonato de cesio (325 mg, 2 equivalentes, 1,0 mmol), y con dioxano (10 ml). Después de tres ciclos de aplicación de vacío / enjuague con argón, la mezcla se calentó, a una temperatura de 130°C durante un transcurso de tiempo de 14 horas. Se procedió, a continuación, a enfriar a la temperatura ambiente y al filtrado. A continuación, el filtrado se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con diclorometano / metanol (en un valor de relación de 40 : 1) y se procedió la purificación adicional, con HPLC preparativa de fase inversa, para proporcionar el compuesto **114** (13 mg, 4%). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 647. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,96 (s, 1H), 8,56 (d, $J=5,0$, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (d, $J=2,5$, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45-7,50 (m, 3H), 6,58 (s, 1H), 4,72 (t, $J=5,0$, 1H), 4,55-4,59 (m, 3H), 4,45-4,47 (m, 2H), 4,37-4,40 (m, 1H), 4,19-4,29 (m, 2H), 4,08-4,10 (m, 1H), 3,91-3,94 (m, 1H), 3,42-3,45 (m, 1H), 3,14-3,16 (m, 4H), 2,52-2,63 (m, 2H), 2,46-2,47 (m, 2H), 2,36-2,40 (m, 4H), 1,76-1,78 (m, 2H), 1,66-1,70 (m, 2H)

Ejemplo 115a 4-(6-Nitropiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert.*-butilo **115a**

A una solución de 5-bromo-2-nitropiridina (30 g, 148 mmol) en DMSO (1 l), se le añadió K_2CO_3 (40 g, 296 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *tert.*-butilo (28g, 148 mmol). A continuación, la mezcla se agitó, a una temperatura de 65 °C, durante el transcurso de toda la noche. Después de enfriarse, ésta se vertió sobre agua (2 l). El sólido precipitado, se recolectó, y éste se secó bajo la acción del vacío. Se procedió, a continuación, a su purificación adicional, mediante columna flash (de evaporación instantánea), procediendo a eluir con éter de petróleo / acetato de etilo, en un valor de relación de 20 : 1 y, a continuación, con cloruro de metileno, para proporcionar el compuesto **115a**, como un sólido de color amarillo (17 g, 37 %). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309.

Ejemplo 115b 4-(6-Aminopiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert.*-butilo **115b**

Se procedió a purgar un frasco con nitrógeno y, subsiguientemente, y éste se cargó con el compuesto **115a** (3,1 g, 10 mmol), paladio sobre carbono al 10 % (50 % de humedad, 1,0 g) y etanol (100 ml). A continuación, éste se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, a la temperatura ambiente. Subsiguientemente, se procedió a evacuar el hidrógeno, y se cargó nitrógeno al interior del frasco. El catalizador, se eliminó, a continuación, mediante proceso de filtrado, a través de un tampón de Celite y el filtrado se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto **115b** (2,7 g, 97%). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279

Ejemplo 115c (S)-4-(6-(6-Cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilamino)piridin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert.*-butilo **115c**

Siguiendo el mismo procedimiento que el que se siguió para el compuesto **101b**, y a partir de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina **104a** (1,44 g, 6,2 mmol), y el compuesto **115b** (905 mg, 3,1 mmol), se proporcionó el compuesto **115c**, como un sólido de una tonalidad de color amarilla (2,2 g, 80%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 444,2

Ejemplo 115d (S)-Hidrobromuro de 6-bromo-N-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina **115d**

Se procedió a cargar una autoclave, con el compuesto **115c** (1,60 g, 3,6 mmol) y HBr/AcOH (60 ml). A continuación, se procedió a calentar, a una temperatura de 150°C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar un aceite de tonalidad de color negra. A continuación, el aceite, se recrystalizó con metanol (30 ml) / diclorometano (30 ml) / éter de petróleo (90 ml), para proporcionar el compuesto **115d**, como un sólido de una tonalidad de color amarilla (1,1 g, 65%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 388,1

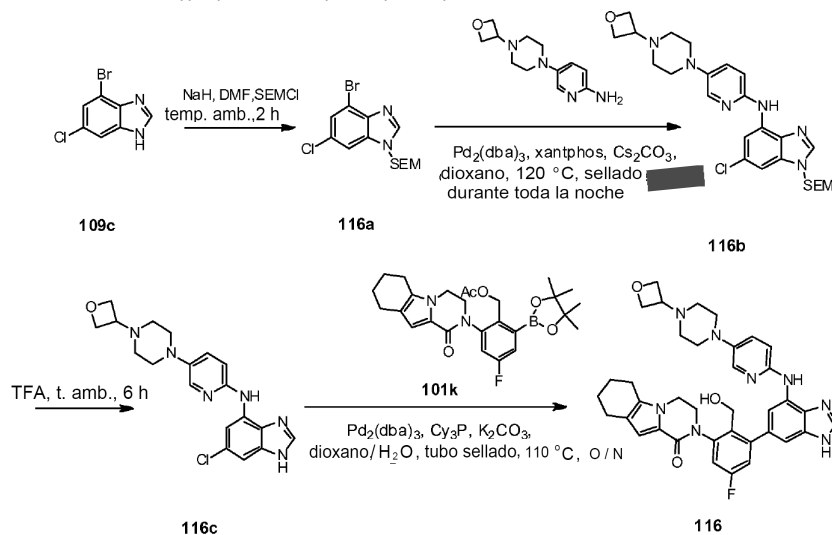
Ejemplo 115e (S)-6-Bromo-N-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina **115e**

A una mezcla de (S)-hidrobromuro 6-bromo-N-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina **115d** (1,05 g, 2,24 mmol), oxetan-3-ona (483 mg, 6,7 mmol), y $ZnCl_2$ (914 mg, 6,7 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió $NaBH_3CN$ (421 mg, 6,7 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó, a una temperatura de 50 °C, durante un transcurso de tiempo de 14 horas, y ésta se concentró, bajo la acción de presión reducida. Al residuo, se le añadió agua (30 ml) y, la mezcla resultante, se extrajo con diclorometano (% x 30 ml). La fase orgánica combinada, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. A continuación, el filtrado, se evaporó, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con diclorometano / metanol, en un valor de relación de 40 : 1, para proporcionar el compuesto **115e**, como un sólido de una tonalidad de color amarilla (220 mg, 22%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 444,1

Ejemplo 115 (S)-2-(3-(hidroximetil)-4-(8-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona

Se procedió a cargar un tubo sellado, con el compuesto **115e** (156 mg, 0,35 mmol), con ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **114e** (134 mg, 0,35 mmol), con $Pd_2(dba)_3$ (64 mg, 0,070 mmol), con PCy_3 (40 mg, 0,14 mmol), con carbonato de cesio (228 mg, 0,70 mmol), con agua (1 gota), y con dioxano (9 ml). Después de tres ciclos de aplicación de vacío / enjuague con argón, la mezcla se calentó, a una temperatura de 130°C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. Se procedió, a continuación, a enfriar a la temperatura ambiente y a un proceso de filtrado. Subsiguientemente, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con diclorometano / metanol en un valor de relación de 40 : 1, y éste se purificó, de una forma adicional, con HPLC preparativa de fase inversa, para proporcionar el compuesto **115** (31 mg, 13%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 661,3. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,97 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 3H), 6,58 (s, 1H), 4,76 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,58-4,54 (m, 3H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 2H), 4,30-4,05 (m, 3H), 3,94-3,87 (m, 2H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,24-3,19 (m, 1H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 3H), 2,47-2,43 (m, 3H), 2,28-2,26 (m, 1H), 2,12-2,09 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 4H), 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Ejemplo 116a 4-Bromo-6-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol **116a**



Se procedió a añadir, a una solución de 4-bromo-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol **109c** (3,5 g, 15 mmol) en N,N-dimetilformamida (30ml), hidruro sódico (360 mg, 15 mmol) y 2-(trimetilsilil)etoximetil cloruro (2,7 g, 16,5 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Subsiguientemente, se procedió a añadir agua (100 ml), con objeto de extinguir la reacción. A continuación, la mezcla, se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). La fase orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, ésta se filtró, y se evaporó, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto **116a** como un sólido, de tonalidad de color marrón (4,2 g, 77%). MS-ESI: [M+H]⁺ 361,0

Ejemplo 116b 6-Cloro-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]-imidazol-4-amina **116b**

Se procedió a cargar un vial de microondas, equipado con un agitador magnético, con el compuesto **116a** (600 mg, 1,65 mmol), 5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-amina (390 mg, 1,67 mmol), carbonato de cesio (1,09 g, 3,34 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (152 mg, 0,167 mmol), XantPhos(193 mg, 0,334 mmol), y dioxano (10 ml). Después de haber procedido a hacer burbujear nitrógeno, a través de la suspensión, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, la reacción se calentó, a una temperatura de 120°C durante el transcurso de toda la noche. Se procedió, a continuación, a enfriar a la temperatura ambiente, y al filtrado. El filtrado se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo se lavó con una mezcla de disolventes, consistente en éter de petróleo y acetato de etilo (15 ml, 2:1), para proporcionar el compuesto **116b**, como un sólido de una tonalidad de color amarilla (720 mg, 85%). MS-ESI: [M+H]⁺ 515,2

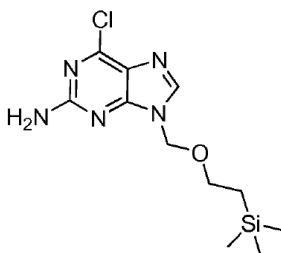
Ejemplo 116c 6-Cloro-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-amina **116c**

Se procedió a agitar una mezcla del compuesto **116b** (720 mg, 1,4 mmol) en TFA (10 ml), a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. A continuación, la mezcla, se concentró, bajo la acción de presión reducida, y ésta se diluyó con agua (10 ml). Subsiguientemente, el valor pH de la mezcla, se ajustó a un valor de 7, procediendo a añadir amoníaco acuoso. A continuación, se procedió a la extracción de ésta, con diclorometano (3 X 20 ml). La fase orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, ésta se filtró, y se evaporó, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto **116c**, como un sólido, de tonalidad de color marrón (500 mg, 93%). MS-ESI: [M+H]⁺ 385,1

Ejemplo 116 2-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[7-[[5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-3H-benzimidazol-5-il]-fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **116**

Se procedió a cargar un vial de microondas, equipado con un agitador magnético, con el compuesto **116c** (300 mg, 0,78 mmol), acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **101k** (545 mg, 1,13 mmol), carbonato potásico (414 mg, 3,0 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (68 mg, 0,075 mmol), triciclohexilfosfina (210 mg, 0,75 mmol), agua (0,2 ml), y dioxano (10 ml). Después de haber procedido a hacer burbujear nitrógeno a través de la suspensión, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, el vial sellado se calentó, a una temperatura de 110°C, durante el transcurso de toda la noche. Se procedió, a continuación, a enfriar, a la temperatura ambiente, y al filtrado. A continuación, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida, y el residuo se purificó, mediante HPLC preparativa de fase inversa, para proporcionar el compuesto **116**, como un sólido de color blanco (52 mg, 10%). MS-ESI: [M+H]⁺ 663,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,23 (bs, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,57-4,45 (m, solapamiento, 4H), 4,31 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,11-4,01 (m, 4H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 4H), 2,59-2,41 (m, 8H), 1,81-1,68 (m, 4H)

Ejemplo 117a 6-Cloro-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9H-purin-2-amina **117a**



Se procedió a agitar una mezcla de 6-cloro-9H-purin-2-amina (5,0 g, 29,6 mmol) y NaH (1,43 g, 32,5 mmol) en DMF (30 ml), a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 0,5 horas. A continuación, se procedió a añadir (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (SEMC1, n° de Reg. CAS 76513-69-4; 4,91 g, 29,6 mmol) y, la mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1,0 horas. Se procedió, a continuación, a su filtración, y el filtrado se evaporó, *bajo la acción del vacío*. El residuo se purificó, mediante

cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con éter de petróleo/acetato de etilo en un valor de relación de 3:1, para proporcionar el compuesto **117a** (5,1 g, 58%), como un sólido de una tonalidad de color amarilla. MS-ESI: $[M+H]^+$ 300,1

5 Ejemplo 117b 6-Cloro-2-yodo-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9H-purina **117b**

10 A una mezcla del compuesto **117a** (2,99 g, 10,0 mmol), CH_2I_2 (4,0 ml, 51,0 mmol), y CuI (1,91 g, 10,0 mmol) en THF, se le añadió nitruro de isoamilo (4,0 ml, 30,0 mmol). A continuación, la mezcla se calentó, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 1,0 h y, y ésta se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió, a continuación entre acetato de etilo y una solución acuosa de HCl 1N. A continuación, la fase orgánica, se lavó con, NH_4Cl acuoso, saturado, ésta se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con éter de petróleo / acetato de etilo, en un valor de relación de 3:1, para proporcionar el compuesto **117b** (2,02 g, 49%), como un sólido de una tonalidad de color amarilla. MS-ESI: $[M+H]^+$ 411,0

15 Ejemplo 117c 1-(4-Nitrofenil)piperazina **117c**

20 A una solución del compuesto **117b** (3,07 g, 10,0 mmol) en dioxano (50 ml), se le añadió 4,0M HCl / dioxano (10 ml, 40,0 mmol). A continuación, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. La mezcla, se concentró, a continuación, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto **117c** (2,4 g, 99%) como un sólido de una tonalidad de color amarilla, el cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional. MS: $[M+H]^+$ 208.

25 Ejemplo 117d 1-(4-Nitrofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazina **117d**

30 A una mezcla del compuesto **117c** (2,0 g, 8,23 mmol), cloruro de zinc (2,2 g, 16,4 mmol), oxetan-3-ona (1,18 g, 16,4 mmol) en metanol (80 ml), se le añadió $NaBH_3CN$ (1,02 g, 16,4 mmol). A continuación, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 50 °C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. La mezcla se concentró, a continuación, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se diluyó con agua (100 ml). Ésta se extrajo, a continuación, con diclorometano (3 x 100 ml) y, la capa orgánica combinada, se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con éter de petróleo/acetato de etilo, en un valor de relación de 4:1, de para proporcionar el compuesto **117d** (1,65 g, 76 %), como un sólido de una tonalidad de color amarilla. MS: $[M+H]^+$ 264.

35 Ejemplo 117e 4-(4-(Oxetan-3-il)piperazin-1-il)anilina **117e**

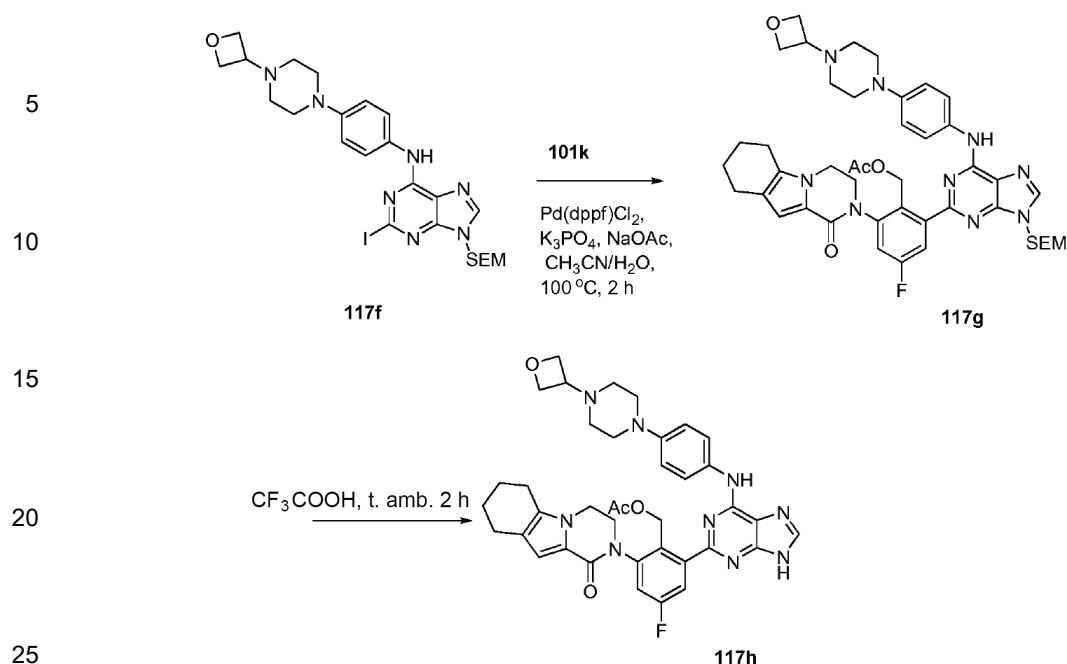


45 Un matraz de fondo redondeado, de 250 ml de capacidad útil, se purgó con nitrógeno y, éste, se cargó con el compuesto **117d** (1,5 g, 5,7 mmol), paladio sobre paladio al 10 % (50% de humedad, 750 mg), y etanol (60 ml). A continuación, se procedió a evacuar el matraz, éste se cargó con gas hidrógeno gas, y se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 horas. Se procedió, a continuación, a evacuar el hidrógeno, y se cargó nitrógeno, al interior del matraz. Subsiguientemente, se eliminó el catalizador, mediante proceso de filtrado, a través de un tampón de Celite y, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto **117e** (1,2 g, 90%), el cual se utilizó, en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. MS: $[M+H]^+$ 234

55 Ejemplo 117f 2-Yodo-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9H-purin-6-amina

60 Se procedió a agitar una mezcla del compuesto **117b** (2,05 g, 5,0 mmol), del compuesto **117e** (1,17g, 5,0 mmol), y de trietilamina (1,01 g, 10 mmol) en *i*-propanol (30 ml), a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. Se procedió, a continuación, a su filtración, y el filtrado se evaporó, *bajo la acción del vacío*. A continuación, el residuo, se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con diclorometano / metanol, en un factor de relación de 30 :1, para proporcionar el compuesto **117f** (1,82 g, 60%), como una materia sólida de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 608,1

65 Ejemplo 117g Acetato de 4-fluoro-2-(6-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenilamino)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9H-purin-2-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a] indol-2(1H)-il)bencilo **117g**



Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 50 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, con el compuesto **117f** (607 mg, 1,0 mmol), con acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **101k** (482 mg, 1,0 mmol), con Pd(dppf)Cl₂ (82 mg, 0,10 mmol), con K₃PO₄ (424 mg, 2,0 mmol), con acetato de sodio (164 mg, 2,0 mmol), con agua (0,5 ml), y con acetonitrilo (20 ml). Después de tres ciclos de aplicación de vacío / enjuague con de argón, la mezcla, se calentó, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Se procedió, a continuación, a enfriar a la temperatura ambiente y al filtrado. A continuación, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con diclorometano / metanol, en un valor de relación de 30:1 para proporcionar el compuesto **117g**, como una materia sólida de tonalidad de color amarilla (600 mg, 72%). MS-ESI: [M+H]⁺ 836,5

Ejemplo 117h Acetato de 4-fluoro-2-(6-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenilamino)-9H-purin-2-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)bencilo **117h**

Se procedió a agitar la mezcla del compuesto **117g** (550 mg, 0,660 mmol) y CF₃COOH (6 ml), a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Se procedió, a continuación, a concentrarla, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto **117h**, crudo, como un sólido de una tonalidad de color amarilla (140 mg, 30%), el cual se utilizó, en la siguiente etapa, sin efectuar ninguna purificación adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 706,4

Ejemplo 117 2-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[6-[4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]anilino]-9H-purin-2-il]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **117**

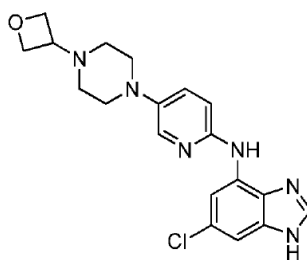
Se procedió a agitar una mezcla del compuesto **117h** (140 mg, 0,20 mmol) e hidróxido de litio (48 mg, 2,0 mmol) en *i*-propanol / THF (1:1,4 ml) y agua (1 ml), a una temperatura de 30°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La mezcla, se evaporó, *bajo la acción del vacío* y, el residuo, se diluyó con agua (5 ml). A continuación, se procedió a extraer con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto combinado de acetato de etilo, se concentró, a continuación, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante HPLC de preparación, de fase inversa, para proporcionar el compuesto **117** (85 mg, 64%), como un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]⁺ 664,4. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12,45 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,74-4,68 (m, 4H), 4,66-4,60 (m, 2H), 4,17-4,09 (m, 3H), 3,91-3,90 (m, 1H), 3,59 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,25-3,23 (m, 4H), 2,59-2,52 (m, 8H), 1,89-1,80 (m, 4H).

Ejemplo 118a 6-Cloro-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]-imidazol-4-amina **118a**

Se procedió a cargar un vial de microondas, equipado con un agitador magnético, con 4-bromo-6-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol **116a** (600 mg, 1,65 mmol), 5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-amina (390 mg, 1,67 mmol), carbonato de cesio (1,09 g, 3,34 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (152 mg, 0,167

mmol), XantPhos(193 mg, 0,334 mmol), y dioxano (10 ml). Después de haber procedido a hacer burbujear nitrógeno, a través de la suspensión, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, la reacción se calentó, a una temperatura de 120°C, durante el transcurso de toda la noche. Se procedió, a continuación, a enfriar a la temperatura ambiente y al filtrado. A continuación, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se lavó con una mezcla de disolventes, a base de éter de petróleo y acetato de etilo (15 ml, 2:1) para proporcionar el **118a**, como un sólido de una tonalidad de color amarilla (720 mg, 85%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 515,2

Ejemplo 118b 6-Cloro-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-amina **118b**



118b

Se procedió a agitar una mezcla del compuesto **118a** (720 mg, 1,4 mmol) en TFA (10 ml), a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. La mezcla, se concentró, a continuación, bajo la acción de presión reducida, y a continuación, ésta se diluyó con agua (10 ml). El pH de la mezcla, se ajustó a un valor de 7, mediante la adición de amoníaco acuoso. A continuación, se procedió a su extracción, con diclorometano (3 x 20 ml). Subsiguientemente, la fase orgánica combinada, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, ésta se filtró, y se evaporó, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto **118b**, como un sólido de una tonalidad de color marrón (500 mg, 93%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 385,1

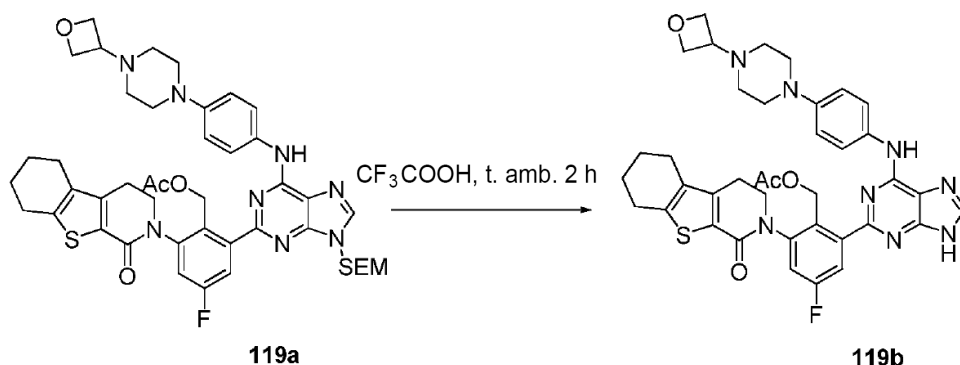
Ejemplo 118 2-[3-(hidroximetil)-4-[7-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-3H-benzimidazol-5-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **118**

Se procedió a cargar un vial de microondas equipado, con un agitador magnético, con el compuesto **118b** (200 mg, 0,52 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **114e** (545 mg, 0,78 mmol), carbonato potásico (216 mg, 1,56 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (48 mg, 0,052 mmol), triciclohexilfosfina (146 mg, 0,52 mmol), agua (0,2 ml), y dioxano (10 ml). Después de haber procedido a hacer burbujear nitrógeno, a través de la suspensión, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, el vial sellado, se irradió mediante microondas, a una temperatura de 110°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Se procedió, a continuación, a enfriar a la temperatura ambiente, y al filtrado. El filtrado se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante HPLC de preparación, de fase inversa, para proporcionar el compuesto **118**, como un sólido de color blanco (50 mg, 15%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 646,3. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,32-8,28 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,56 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,46 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,23-4,16 (m, 2H), 4,15-4,12 (m, 4H), 3,89-3,53 (m, 1H), 3,13-3,07 (m, 5H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,51-2,43 (m, 5H), 1,79 -1,70 (m, 4H)

Ejemplo 119a Acetato de {4-Fluoro-2-[6-({4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]fenil}amino)-9-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]purin-2-il]-6-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7,4,0,02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}fenil}metilo **119a**

Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 50 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, con acetato de (4-fluoro-2-[6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7,4,0,02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metilo **103g** (288 mg, 0,60 mmol), 2-yodo-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9H-purin-6-amina **117f** (364 mg, 0,60 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (49 mg, 0,060 mmol), K_3PO_4 (254 mg, 1,20 mmol), acetato de sodio (98 mg, 1,20 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de aplicación de vacío / enjuague con argón, la mezcla, se calentó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Se procedió, a continuación, a enfriar a la temperatura ambiente y al filtrado. El filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de columna de gel de sílice, procediendo a eluir con diclorometano / metanol, en un valor de relación de 30:1, para proporcionar el compuesto **119a** (307 mg, 60%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 853,4

Ejemplo 119b Acetato de {4-Fluoro-2-[6-({4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]fenil}amino)-9H-purin-2-il]-6-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7,4,0,02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}fenil}metilo **119b**

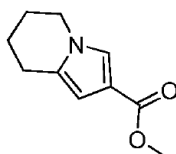


Se procedió a agitar una mezcla de **119a** (307 mg, 0,360 mmol) y CF_3COOH (5 ml), a una temperatura de 30°C durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La mezcla, se evaporó, a continuación, *bajo la acción del vacío* y, el residuo, se diluyó con agua (5 ml). El pH de la mezcla, se ajustó, a un valor de 7, con una solución saturada de NaHCO_3 , y ésta se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). A continuación, el extracto combinado, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó, hasta secado, para proporcionar el compuesto **119b** (150 mg, 60%), el cual se utilizó, en la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 723,4

Ejemplo 119 2-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[6-[4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]anilino]-9H-purin-2-il]fenil]-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotiofeno[2,3-c]piridin-1-ona **119**

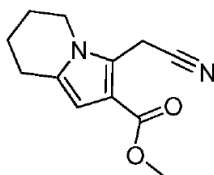
Se procedió a agitar una mezcla del compuesto **119b** (150 mg, 0,210 mmol) e hidróxido de litio (50 mg, 2,10 mmol) en *i*-propanol / THF (1:1,4 ml) y agua (1 ml), a una temperatura de 30°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La mezcla, se evaporaron, *bajo la acción del vacío* y el residuo, se diluyó con agua (5 ml). Se procedió, a continuación, a extraer con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto combinado de acetato de etilo, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante HPLC de preparación, de fase inversa, para proporcionar el compuesto **119** (85 mg, 58%), como un sólido de una tonalidad de color amarilla. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 681,3. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 12,72 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,74-4,67 (m, 6H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,57 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,24-3,22 (m, 4H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 3H), 2,53-2,51 (m, 6H), 1,93-1,81 (m, 5H).

Ejemplo 120a 5,6,7,8-Tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo **120a**



Se procedió a purgar un matraz de fondo redondeado, de 500 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y un conducto para la entrada de nitrógeno, con nitrógeno, y éste se cargó con ácido 5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxílico (30,4 g, 184 mmol), DMF (1,00 g, 13,6 mmol) y cloruro de metileno (300 ml). A continuación, la solución, se enfrió, a una temperatura de 0 °C, mediante la utilización de un baño de hielo. Subsiguientemente, se procedió a añadir cloruro de oxalilo (28,0 g, 221 mmol), mediante procedimiento de goteo, y la mezcla de reacción, se calentó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y ésta se agitó, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. Después de dicho transcurso de tiempo, la solución resultante, se concentró, para proporcionar una materia sólida de color marrón. A continuación, dicha materia sólida, se disolvió en metanol anhidro (400 ml), y la solución, se enfrió, a una temperatura de 0 °C. Subsiguientemente, se procedió a añadir trietilamina (57 g, 552 mmol), a la mezcla de reacción, y ésta se agitó, durante un transcurso de tiempo adicional de 2 horas, a la temperatura ambiente. Después de este transcurso de tiempo, la mezcla de reacción, se concentró, hasta secado, bajo la acción de presión reducida. A continuación, el residuo, se diluyó con cloruro de metileno (300 ml) y se éste se lavó con agua (200 ml) y bicarbonato sódico, acuoso, saturado (200 ml). La capa orgánica, se secó, sobre sulfato sódico, ésta se filtró, y se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo resultante, se valoró con hexano (200 ml) para proporcionar el compuesto **120a**, con un rendimiento productivo del 58% (19,1 g), como un sólido de color blanco: punto de fusión 72-74 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,13 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,93 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,77 (s, 3H), 2,75 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 1,93 (m, 2H), 1,80 (m, 2H); (APCI+) m/z 180,1 ($\text{M}+\text{H}$)

Ejemplo 120b 3-(Cianometil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo **120b**

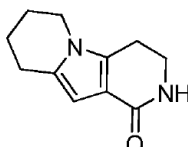


Un matraz de tres bocas, de fondo redondeado, de 500 ml de capacidad útil, equipado con un embudo de adición, y un termómetro, se cargó con el compuesto **120a** (6,70 g, 37,4 mmol), yodoacetnitrilo (12,5 g, 74,9 mmol), sulfato de hierro (II) heptahidratado (5,20 g, 18,7 mmol) y dimetilsulfóxido (250 ml). Se procedió, a continuación, a añadir peróxido de hidrógeno (35%, 18,2 g, 187 mmol), mediante procedimiento de goteo, a la mezcla, en un transcurso de tiempo de 1 hora, mediante una bomba de jeringa, a la temperatura ambiente, mediante la utilización de un baño de agua. A la mezcla de reacción, se le añadió sulfato de hierro (II), heptahidratado (de 2 a 3 equivalentes), en porciones, para mantener la temperatura a un nivel correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 25 °C hasta los 35 °C, hasta que, el color de la mezcla de reacción, fuese de una tonalidad de color rojo intenso. Cuando la TLC (cromatografía de capa fina) mostró que la reacción no se había completado, se procedió a añadir más peróxido de hidrógeno (2 – 3 equivalentes) y más sulfato de hierro (II) heptahidratado (1 - 2 equivalentes), del mismo modo, hasta que la reacción se hubo completado. Después de dicho transcurso de tiempo, la mezcla de reacción, se repartió entre una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica, se separó y, la capa acuosa, se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con una solución saturada de tiosulfato sódico (50 ml), éstas se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna, para proporcionar un 78% de rendimiento productivo (6,40 g) del compuesto **120b**, como un aceite de color amarillo: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,23 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,94 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,81 (s, 3H), 2,74 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,00 (m, 2H), 1,83 (m, 2H); (APCI+) m/z 219,3 (M+H)

Ejemplo 120c Sal de cloruro de hidrógeno de 3-(2-aminoetil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizine-2-carboxilato de metilo

Se procedió a hidrogenar 3-(Cianometil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizine-2-carboxilato de metilo **120b**, con catalizador de óxido de platino, bajo una presión de hidrógeno de 50 psi, en etanol y acetato de etilo, en presencia de cloruro de hidrógeno, a la temperatura ambiente, para proporcionar el compuesto **120c** (380 mg, 1,74 mmol) el cual se utilizó, en la siguiente etapa.

Ejemplo 120d 3,4,6,7,8,9-Hexahidropirido[3,4-b]indolizina-1(2H)-ona **120d**



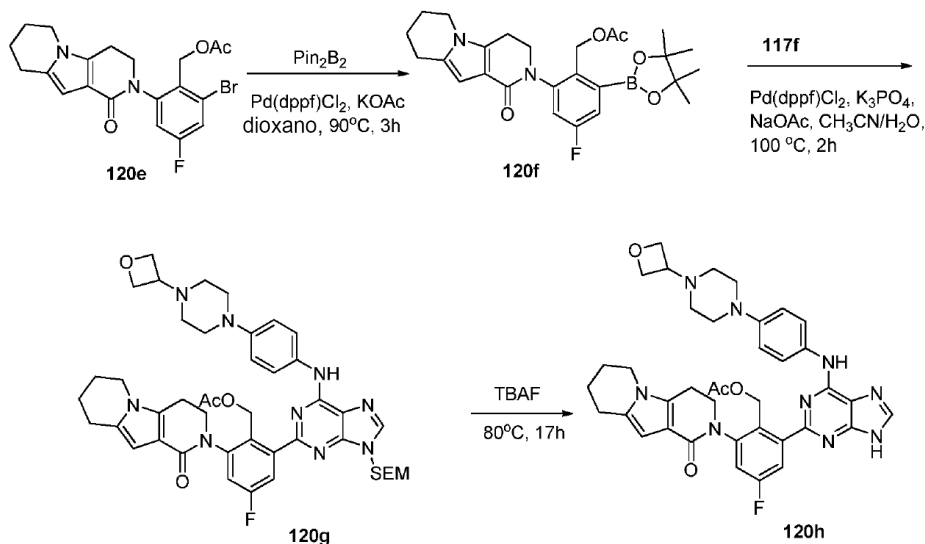
Se procedió a purgar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 100 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y un conducto para la entrada de nitrógeno, con nitrógeno, y éste se cargó con el compuesto **120c** (preparado anteriormente, arriba, estimado en una cantidad de 1,74 mmol, y presumiendo un rendimiento productivo cuantitativo), con etóxido sódico (354 mg, 5,22 mmol) y con etanol (20 ml). A continuación, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 55 °C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. Después de dicho transcurso de tiempo, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica, se separó, y la capa acuosa, se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo la acción de presión reducida. A continuación, el residuo se purificó, mediante cromatografía de columna, para proporcionar un 67% de rendimiento productivo (220 mg) del compuesto **120d**, como un sólido de color blanco: punto de fusión 195-197 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,76 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,78 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,35 (m, 2H), 2,66 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,72 (m, 2H); (APCI+) m/z 191,3 (M+H)

Ejemplo 120e Acetato de 2-bromo-4-fluoro-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]-indolizina-2(1H)-il)bencilo **120e**

Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 100 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y condensador de reflujo, con 1,4-dioxano (60 ml), acetato de 2,6-dibromo-4-fluorobencilo (1,9 g, 6,0 mmol), con el compuesto **120d** (400 mg, 2,0 mmol), y con carbonato de cesio (1,3 g, 4,0 mmol). Después de haber procedido a hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, se añadió XantPhos (120 mg, 0,2 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (180 mg, 0,2 mmol) y, la mezcla de reacción, se calentó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. Después de este transcurso de tiempo, la reacción se enfrió, a la temperatura ambiente, ésta se repartió entre acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml), y se filtró. La capa acuosa, se separó, y ésta se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). La capa orgánica combinada, se lavó con salmuera (30 ml) y ésta se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado, se eliminó mediante filtrado y, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó,

sobre columna flash (de evaporación instantánea), procediendo a eluir con éter de petróleo / acetato de etilo, en un valor de relación de 2:1, para proporcionar el compuesto **120e** (421 mg, 46%), como una materia sólida de tonalidad de color amarilla. MS: $[M+H]^+$ 435. 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,52-7,50 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,20-5,10 (m, 2H), 4,09-4,06 (m, 1H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 5H), 1,87-1,84 (m, 2H).

Ejemplo 120f Acetato de 4-fluoro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizina-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo **120f**



Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 100 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, con 1,4-dioxano (30 ml), con el compuesto **120e** (1000 mg, 2,30 mmol), con bis(pinacolato)diboro (3,03 g, 11,5 mmol), con $Pd(dppf)Cl_2$ (94 mg, 0,11 mmol), y con acetato potásico (676 mg, 6,90 mmol). Después de haber procedido a hacer burbujear nitrógeno a través de la mezcla, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, ésta se calentó, a una temperatura de 90°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. A continuación, ésta se filtró y, el filtrado, se evaporó, *bajo la acción del vacío*, para proporcionar el compuesto **120f** (1,2 g, 108%), como un aceite de color negro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 483,2

Ejemplo 120g Acetato de 4-fluoro-2-(6-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazina-1-il)fenilamino)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9H-purin-2-il)-6-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizina-2(1H)-il)bencilo **120g**

Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 50 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, con el compuesto **120f** (400 mg, 0,82 mmol), con 2-yodo-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazina-1-il)fenil)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9H-purin-6-amina **117f** (604 mg, 0,99 mmol), con $PdCl_2(dppf)$ (33 mg, 0,040 mmol), con K_3PO_4 (347 mg, 1,64 mmol), con acetato sódico (134 mg, 1,64 mmol), con acetonitrilo (15 ml), y con agua (1 ml). El sistema, se evacuó, y se volvió a llenar con N_2 . La mezcla de reacción se calentó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Se procedió, a continuación, a enfriar a la temperatura ambiente y al filtrado. El filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida, y el residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con diclorometano / metanol, en un valor de relación de 30 : 1, para proporcionar el compuesto **120g** (460 mg, 66%), como un sólido de una tonalidad de color verde. MS-ESI: $[M+H]^+$ 836,4.

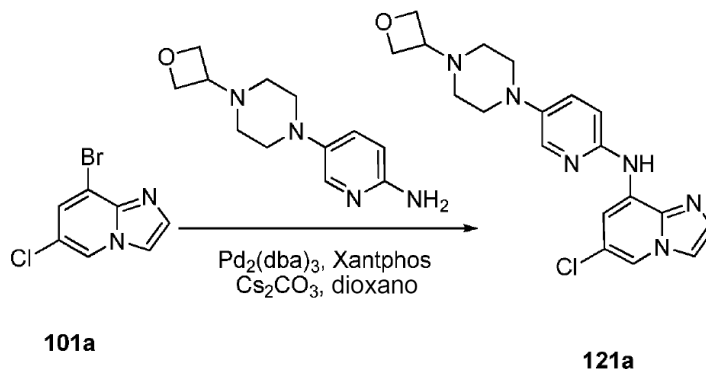
Ejemplo 120h Acetato de 4-fluoro-2-(6-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazina-1-il)fenilamino)-9H-purin-2-il)-6-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizina-2(1H)-il)bencilo **120h**

Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 50 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, con el compuesto **120g** (350 mg, 0,42 mmol), TBAF (925 mg, 2,93 mmol), y THF (10 ml). La mezcla de reacción, se calentó, a continuación, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 17 horas. Se procedió, a continuación, a enfriar a la temperatura ambiente y al filtrado. El filtrado se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con diclorometano / metanol, en un valor de relación de 30:1, para proporcionar el compuesto **120h** (240 mg, 83%), como un sólido de una tonalidad de color amarilla. MS-ESI: $[M+H]^+$ 706,3.

Ejemplo 120 2-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[6-[4-[4-(oxetan-3-il)piperazina-1-il]anilino]-9H-purin-2-il]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizina-1-ona **120**

A una solución del compuesto **120h** (240 mg, 0,34 mmol) en propan-2-ol (8 ml), tetrahidrofurano (8 ml), y agua (1,5 ml), se le añadió hidróxido de litio (25 mg, 1,02 mmol). La mezcla, se agitó, a una temperatura de 30°C, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas. A continuación, ésta se evaporó y, el residuo, se purificó, mediante HPLC de preparación, de fase inversa, para proporcionar el compuesto **120** (116 mg, 51%), como un sólido de una tonalidad de color amarilla. MS-ESI: $[M+H]^+$ 664,3. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,71-4,57 (m, 6H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 3H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,23-3,22 (m, 4H), 3,05-3,03 (m, 1H), 3,89-2,79 (m, 3H), 2,54-2,56 (m, 4H), 2,00-1,98 (m, 2H), 1,84-1,82 (m, 2H).

Ejemplo 121a 6-Cloro-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina **121a**

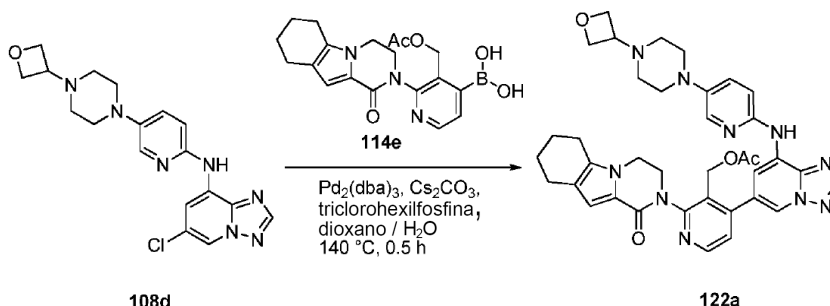


Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de 50 ml de capacidad útil, equipado con un condensador de reflujo, con 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-a]piridina **101a** (264 mg, 1,14 mmol), 5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-amina (328 mg, 1,14 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (102 mg, 0,11 mmol), XantPhos (63 mg, 0,11 mmol), Cs_2CO_3 (3,58 g, 11,0 mmol), y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de aplicación de vacío / enjuague con argón, la mezcla, se calentó, a una temperatura de 100°C, durante el transcurso de toda la noche. Se procedió, a continuación, a su filtración, y el filtrado, se evaporó, bajo la acción de presión reducida. El residuo se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con metanol / diclorometano, en un valor de relación de 1:50, para proporcionar el compuesto **121a**, como una materia sólida de color naranja (290 mg, 66%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 385,1

Ejemplo 121 2-[3-(hidroximetil)-4-[8-[[5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **121**

Se procedió a cargar un vial de microondas, con el compuesto **121a** (100 mg, 0,26 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **114e** (150 mg, 0,39 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (23 mg, 0,025 mmol), $P(Cy)_3$ (7 mg, 0,025 mmol), Cs_2CO_3 (170 mg, 0,52 mmol), dioxano (5 ml), y agua (0,1 ml). Después de tres ciclos de aplicación de vacío / enjuague con argón, la mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 130°C, bajo una irradiación de microondas, en un transcurso de tiempo de 1 hora. Se procedió, a continuación, a su filtración y, el filtrado, se evaporó, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, con HPLC preparativa de fase inversa, para proporcionar el compuesto **121** (66 mg, 39%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 646,3. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,99 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,95 (bs, 1H), 4,56 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,46 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,42-4,40 (m, 2H), 4,28-4,09 (m, 3H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 4H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,50-2,47 (m, pico inferior de disolvente, 2H), 2,40-2,38 (m, 4H), 1,80-1,69 (m, 4H).

Ejemplo 122a Acetato de (4-(8-(5-(4-(Oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **122a**



Se procedió a cargar un tubo sellado, con 6-cloro-N-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-amina **108d** (196 mg, 0,51 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **114e** (200 mg, 0,52 mmol), PdCl₂(dppf) (24 mg, 0,030 mmol), K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol), acetato de sodio (83 mg, 1,0 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,2 ml). A continuación, la mezcla, se calentó, a una temperatura de 140 °C, durante un transcurso de tiempo de 0,5 horas. Se procedió, a continuación, a enfriar a la temperatura ambiente, y al filtrado. El filtrado se evaporó, a continuación, bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con diclorometano / metanol, en un factor de relación de 20 : 1, para proporcionar el compuesto **122a** (200 mg, 56%), como un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]⁺ 689,3.

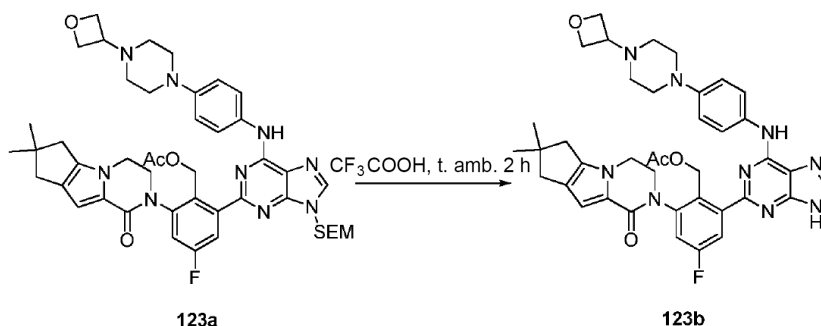
Ejemplo 122 2-[3-(hidroximetil)-4-[8-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **122**

Se procedió a agitar una mezcla de **122a** (200 mg, 0,29 mmol) e hidróxido de litio (42 mg, 1,0 mmol) en *i*-propanol / THF (1:1, 3,5 ml) y agua (1 ml), a una temperatura de 40°C, durante un transcurso de tiempo de 0,5 horas. La mezcla, se evaporó, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se diluyó con agua (5 ml). A continuación, ésta se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). El extracto de acetato de etilo combinado, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante HPLC de preparación, de fase inversa, para proporcionar el compuesto **122** (70 mg, 38%), como un sólido de color amarillo pálido. MS-ESI: [M+H]⁺ 647,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,36 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,05 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,57-4,55 (m, 2H), 4,61-4,59 (m, 2H), 4,40-4,39 (m, 2H), 4,26-4,12 (m, 3H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,43 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,11-3,09 (m, 4H), 2,63-2,57 (m, 2H), 2,50-2,47 (m, 2H), 2,40-2,39 (m, 4H), 1,79-1,77 (m, 2H), 1,70-1,68 (m, 2H).

Ejemplo 123a Acetato de (2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,02,6]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-fluoro-6-[6-{4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]fenil]amino}-9-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]purin-2-il]fenil)metilo **123a**

Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 25 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, con 2-yodo-N-(4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)fenil)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-9H-purin-6-amina **117f** (360 mg, 0,60 mmol), ácido {2-[(acetiloxi)metil]-3-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,02,6]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-5-fluorofenil}borónico **110g** (360 mg, 0,90 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0,030 mmol), K₃PO₄ (270 mg, 1,2 mmol), acetato de sodio (180 mg, 1,2 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de aplicación de vacío / enjuague con argón, la mezcla, se calentó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Se procedió, a continuación, a enfriar a la temperatura ambiente y al filtrado. El filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de gel de sílice, procediendo a eluir con diclorometano / metanol, en un valor de relación de 20:1, para proporcionar el compuesto **123a**, como un sólido de una tonalidad de color amarilla (200 mg, 35%). MS-ESI: [M+H]⁺ 850,4

Ejemplo 123b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,02,6]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-fluoro-6-[6-(4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]fenil]amino)-9H-purin-2-il]fenil)metilo **123b**



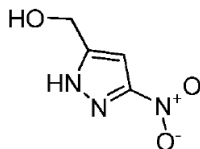
Se procedió a agitar una mezcla del compuesto **123a** (200 mg, 0,25 mmol) y CF₃COOH (4 ml), a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A continuación, la mezcla, se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto **123b** crudo, como un sólido de una tonalidad de color amarilla (160 mg, 90%), el cual se utilizó, para la siguiente etapa, sin ninguna purificación adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 720,4

Ejemplo 123 3-[5-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-[6-[4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]anilino]-9H-purin-2-il]fenil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **123**

Se procedió a agitar la mezcla del compuesto **123b** (160 mg, 0,20 mmol) e hidróxido de litio (48 mg, 2,0 mmol) en THF/ *i*-propanol (5:3, 8 ml) y agua (2 ml), a una temperatura de 30 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La mezcla, se evaporó, *bajo la acción del vacío* y, el residuo, se diluyó con agua (5 ml). A continuación, ésta se extrajo

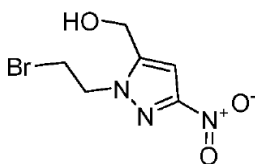
con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado, se concentró, a continuación, bajo la acción de presión reducida y, el residuo se purificó, mediante HPLC de preparación, de fase inversa, para proporcionar el compuesto **123** (40 mg, 32%), como un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 678,3. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12,28 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 3H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,99-6,97 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,73-4,65 (m, 6H), 4,25-4,21 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,25-3,23 (m, 4H), 2,56-2,51 (m, solapamiento, 8H), 1,28 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

Ejemplo 124a (3-Nitro-1H-pirazol-5-il)metanol **124a**



Un matraz de tres bocas, de fondo redondeado, de 3 l de capacidad útil, equipado con un agitador mecánico, embudo de adición y conducto para la entrada de nitrógeno, se purgó con nitrógeno y, éste, se cargó con ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico (28,0 g, 178 mmol) y THF (420 ml) y se enfrió, a una temperatura de -5 °C, mediante la utilización de un baño de hielo / acetona. Se procedió, a continuación, a añadir una solución de un complejo de Borano - THF (1,0 M, 535 ml, 535 mmol), a una tasa la cual mantenía la temperatura interna de reacción, a un nivel por debajo de los 5 °C. Después de haberse completado el proceso de adición, se procedió a retirar el baño de enfriamiento y, la reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. Después de este transcurso de tiempo, la reacción se enfrió, a una temperatura de -5 °C, mediante la utilización de un baño de hielo / acetona, y a continuación, se añadió agua (70 ml) y ácido clorhídrico 4N (70 ml) y, la reacción, se agitó, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, con objeto de destruir el complejo de borano, con pirazol. A continuación, la reacción se enfrió, a la temperatura ambiente, y ésta se concentró, bajo la acción de presión reducida, a un volumen de aproximadamente 30 ml. Subsiguientemente, se procedió a añadir acetato de etilo (175 ml) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. La capa acuosa, se separó y ésta se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con bicarbonato sódico, acuoso, saturado (2 x 50 ml), y salmuera (50 ml), y éstas se secaron sobre sulfato sódico, el agente de secado se eliminó mediante proceso de filtrado, y el filtrado se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar (3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol **124a** en un porcentaje del 94% de rendimiento productivo (24,0 g) como una materia sólida, de color amarillo claro: 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13,90 (br s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,58 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 4,53(d, 2H, $J = 5,1$ Hz); MS (ESI+) m/z 144,0 (M+H)

Ejemplo 124b 1-(2-Bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol **124b**



Un matraz de tres bocas, de fondo redondeado, de 1 l de capacidad útil, equipado con un agitador mecánico y un termo-regulador, se purgó con nitrógeno, y se cargó con el compuesto **124a** (25,0 g, 175 mmol), DMF (250 ml), y carbonato de cesio (70,0 g, 215 mmol), procediéndose, a continuación, a calentarlo a una temperatura de 104 °C, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. La mezcla de reacción, se enfrió, a continuación, a una temperatura de 0 °C, mediante la utilización de un baño de hielo / acetona, y a continuación, se le añadió dibromoetano (329 g, 1,75 mol), en porciones (no exotérmica). La reacción se agitó, a continuación, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora y, a continuación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. Después de este transcurso de tiempo, se procedió a añadir, de una forma lenta, una solución de KH_2PO_4 (40 g) en agua (400 ml). La mezcla de reacción agitó, a continuación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Subsiguientemente, se procedió a añadir acetato de etilo (450 ml) y, la capa acuosa, se separó, y ésta se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con agua (200 ml), y salmuera (200 ml), y se secaron sobre sulfato sódico y, el agente de secado, se eliminó, mediante proceso de filtrado. El filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar un porcentaje del 86% de rendimiento productivo (37,5 g) del compuesto **124b** crudo, como un aceite de color naranja: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,85 (s, 1H), 4,82 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 4,66 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 3,83 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz); MS (ESI+) m/z 249,9 (M+H).

Ejemplo 124c 1-(2-Bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol **124c**

Se procedió a purgar un matraz de tres bocas, de fondo redondeado, de 500 ml de capacidad útil, equipado con un agitador magnético, conducto para la entrada de nitrógeno y condensador de reflujo, con nitrógeno, y a continuación,

éste se cargó con el compuesto **124b** (37,0 g, 148 mmol) y cloroformo (160 ml). La reacción, se enfrió, a una temperatura de -5 °C, mediante la utilización de un baño de hielo / acetona, y se añadió tribromuro de fósforo (40,0 g, 148 mmol), en porciones. El baño de enfriamiento, se retiró y, la reacción, se agitó, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después de este transcurso de tiempo, la reacción se enfrió, a una temperatura de -5 °C y se le añadió bicarbonato sódico, acuoso, saturado (250 ml), hasta que se hubo alcanzado un valor pH de 8,5. La mezcla, se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml) y, las capas orgánicas combinadas, se lavaron con carbonato sódico acuoso saturado (2 x 50 ml), y salmuera (75 ml), éstas se secaron sobre sulfato sódico y, el agente de secado, se eliminó mediante proceso de filtrado. El filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar un residuo de una tonalidad de color amarilla, el cual se disolvió, mediante un suave calentamiento, en cloruro de metileno (60 ml). Se procedió, a continuación, a añadir hexano (aproximadamente 20 ml) y, la solución, se volvió turbia. La mezcla, se calentó, a continuación, hasta la formación de un precipitado sólido, y se añadió cloruro de metileno (9 ml) y, la solución, se volvió clara. La solución, se dejó enfriar a la temperatura ambiente y, después de un transcurso de tiempo de 4 horas, los cristales resultantes, se recolectaron mediante filtrado al vacío. La torta de filtrado, se lavó con una mezcla de cloruro de metileno : hexano 1:2, enfriada con hielo (2 x 20 ml), para proporcionar el 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol (19,7 g). Los filtrados combinados, se evaporaron, y se procedió a realizar el procedimiento de nuevo, para proporcionar una cantidad adicional de 9,70 g de 1-(2-bromoetil)-5-(bromo-metil)-3-nitro-1H-pirazol. Los sólidos, se combinaron, y éstos se secaron bajo la acción de un alto vacío, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, para proporcionar un 57% de rendimiento productivo (26,0 g) de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol **124c**, como cristales de color blanco: punto de fusión 95-97 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,93 (s, 1H), 4,63 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,54 (s, 2H), 3,86 (t, 2H, J = 6,0 Hz).

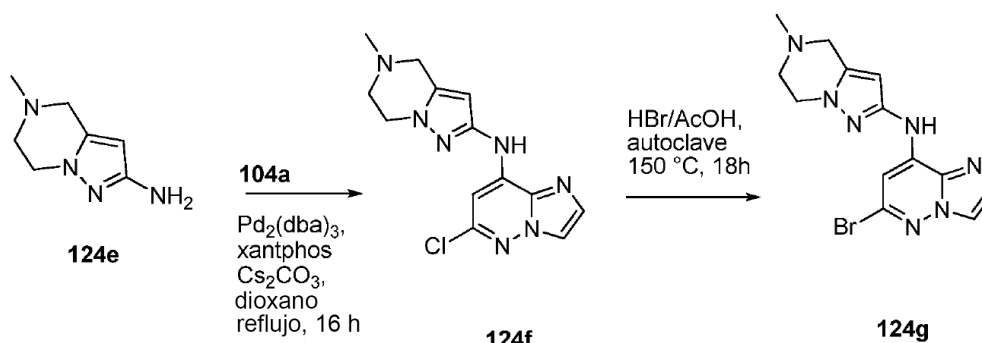
Ejemplo 124d 5-Metil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **124d**

Se procedió a cargar un matraz de fondo redondeado, de boca individual, de 1 l de capacidad útil, equipado con un agitador magnético y un conducto para la entrada de nitrógeno, con THF (350 ml), el compuesto **124c** (10,0 g, 32,2 mmol), una solución 2M de metilamina en THF (113 ml, 225 mmol) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 72 horas. Después de este transcurso de tiempo, la reacción, se concentró, hasta secado, bajo la acción de presión reducida y, la materia sólida resultante, se agitó, con una mezcla de acetato de etilo (75 ml) y carbonato potásico al 10 % (75 ml). A continuación, la capa acuosa, se separó y, ésta se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados, se lavaron con carbonato potásico al 10 % (75 ml), seguido de salmuera (50 ml) y éstos se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado, se eliminó, mediante proceso de filtrado, y el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto **124d**, en un porcentaje del 97% de rendimiento productivo (5,70 g), como un sólido de tonalidad de color amarilla: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,62 (s, 1H), 4,28 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,67 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,52 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 183,0 (M+H).

Ejemplo 124e 5-Metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **124e**

Se procedió a purgar un frasco (botella) reactor Parr, de 500 ml de capacidad útil, con nitrógeno, y éste se cargó con paladio sobre carbono al 10 % (50% de humedad, 800 mg de peso en seco) y una solución del compuesto **124d** (4,00 g, 2,20 mmol) en etanol (160 ml). A continuación, el frasco, se unió a un hidrogenador de Parr, éste se evacuó, y de cargó con gas hidrógeno, a una presión de 45 psi, y se procedió a agitar, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después de este transcurso de tiempo, se procedió a evacuar el hidrógeno, y se cargó nitrógeno, al interior del frasco. Se procedió, a continuación, a añadir Celite 521 (1,0 g) y, la mezcla, se filtró, a través de un tampón de Celite 521. La torta de filtrado, se lavó con etanol (2 x 75 ml), y los filtrados combinados, se concentraron hasta secado, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar un porcentaje del 99% de rendimiento productivo del compuesto **124e** (3,31 g), como un sólido de color naranja: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,34 (s, 1H), 3,98 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,52 (s, 3H), 2,84 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,45 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 153,1 (M+H).

Ejemplo 124f 6-Cloro-N-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina **124f**



Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 104b, y a partir de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina **104a**, 1,43 g, 6,2 mmol) y el compuesto **124e** (900 mg, 5,9 mmol), se obtuvo el compuesto **124f**, un sólido de una tonalidad de color amarilla (800 mg, 44%). MSES: $[M+H]^+$ 304,1

5 Ejemplo 124g 6-Bromo-N-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina **124g**

Se procedió a cargar, en una autoclave, el compuesto **124f** (800 mg, 2,6 mmol) y HBr/AcOH (60 ml). A continuación, se procedió a calentar, a una temperatura de 150 °C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, a continuación, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar un aceite de color negro. Subsiguientemente, el aceite, se recrystalizó en metanol (30 ml) / diclorometano (30 ml) / éter de petróleo (90 ml), para la obtención del compuesto **124g**, como un sólido de una tonalidad de color amarilla (600 mg, 66%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 348,1

15 Ejemplo 124 2-[3-(hidroximetil)-4-[8-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **124**

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 123, y a partir del compuesto **124g** (900 mg, 2,60 mmol) y ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **114e** (1,01 g, 2,6 mmol), se obtuvo el compuesto **124**, como un sólido de color blanco (147 mg, 10%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 565,3. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,73 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 2H), 4,10-4,08 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,82 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,47-2,46 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,79-1,68 (m, 4H)

25 Ejemplo 901 Ensayo bioquímico de la Btk

Un procedimiento compuesto generalizado para el ensayo bioquímico estándar de la quinasa Btk (Tirosina Quinasa de Bruton), el cual puede utilizarse para someter a tests de ensayo los compuestos de la fórmula I, es como sigue: Se procede a preparar una mezcla maestra sin la enzima Btk, la cual contiene un tampón 1X de señalización de quinasas en células (25 mM Tris-HCl, pH 7,5, 5 mM betaglicerofosfato, 2 mM ditiotreitolo, 0,1 mM Na_3VO_4 , 10 mM $MgCl_2$), 0,5 μ M de sustrato 2 de péptido biotinilado de PTK (proteína tirosina quinasa) de Promega, y 0,01% BSA. Se procede, así mismo, a preparar una mezcla maestra más la enzima Btk, la cual contiene un tampón 1X de señalización de quinasas en células, 0,5 μ M de sustrato 2 de péptido biotinilado de PTK de Promega, 0,01% BSA, y 100 ng / pozo (0,06 mU / pozo) de enzima Btk. La enzima Btk, se prepara del siguiente mod: se procedió a subclonar Btk humana del tipo salvaje (número de acceso: NM-000061), con C-terminal V5 y 6 x His tag, en un vector pFastBack, para producir baculovirus que portan esta Btk etiquetada con epítotos. La generación de baculovirus, se lleva a cabo, basándose en las instrucciones de Invitrogen, las cuales se encuentran detalladas en "Bac-to-Bac Baculovirus Expression Systems", - Sistemas de expresión de baculovirus Bac-to-Bac -, (Cat. Nos. 10359-016 y 10608-016). Se utilizan virus en 3 pasajes, para infectar las células Sf9, para sobreexpresar la proteína Btk recombinante. La proteína Btk, se purifica, a continuación, hasta la homogeneidad, mediante la utilización de una columna de Ni – NTA. La purificación de la preparación final de proteínas, es mayor de un 95 %, en base a una tinción sensible del tipo Spyro-Ruby. Se procede a preparar una solución de 200 μ M ATP, en agua, y éstas se ajusta a un valor pH de 7,4, con NaOH 1N. Se transfiere una cantidad de 1,25 μ l de compuestos en 5% DMSO, a una placa de poliestireno Costar de 1/2 área, de 96 pozos. Los compuestos, se someten a test de ensayo, de una forma individual, y con un curva de respuesta a la dosis, de 11 puntos (la concentración de partida, es de 10 μ l; dilución 1 : 2). Se procede a transferir una cantidad de 18,75 μ l de mezcla maestra sin enzima (como un control negativo), y de mezcla maestra más enzima, a los pozos apropiados, en una placa de poliestireno Costar de 1/2 área, de 96 pozos, para la concentración final de ATP, de 40 μ M. Se deja incubar la reacción, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. La reacción, se interrumpe con 1X tampón de detección Perkin Elmer, el cual contiene 30 mM EDTA, 20 mM SA-APC, y 1 nM PT66 Ab. La placa, se lee mediante la utilización de fluorescencia resuelta en el tiempo, con un dispositivo del tipo Perkin Elmer Envision, mediante la utilización de un filtro de excitación de 330 nm, un filtro de emisión de 665 nm, y un 2º filtro de emisión de 615 nm. Se procede, a continuación, a calcular los valores IC50. De una forma alternativa, puede procederse a utilizar el ensayo de LanthaScreen, con objeto de evaluar la actividad Btk, mediante la cuantificación de su producto de péptido fosforilado. La FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer – [Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia] -), la cual acontece entre la fluoresceína, en el producto peptídico, y del terbio, en el anticuerpo de detección, disminuye, con la adición de inhibidores de la Btk, que reduce la fosforilación del péptido. En un volumen de reacción final de 25 μ l, la Btk (h) (0,1 ng/25 μ l de reacción), se incuba con 50 mM Hepes, pH 7,5, 10 mM $MgCl_2$, 2 mM $MnCl_2$, 2 mM DTT, 0,2 mM $NaVO_4$, 0,01% BSA, y 0,4 μ M fluoresceína poli-GAT. La reacción, se inicia mediante la adición de ATP, a 25 μ M (Km de ATP). Después de la incubación, durante un transcurso de tiempo de 60 minutos, a la temperatura ambiente, la reacción, se para, mediante la adición de una concentración final de 2 nM de anticuerpo de detección Tb-PY20, en 60 mM EDTA, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a la temperatura ambiente. La detección, se determina con dispositivo del tipo Perkin Elmer Envision, con una excitación de 340 nm y una emisión a 495 nm y 520 nm. Los valores ejemplares de inhibición IC70 de la Btk, se facilitan en las Tablas 1 y 2.

Ejemplo 902 Ensayo de Btk en células de Ramos

Otro procedimiento generalizado para un ensayo de celular estándar de kinasa Btk, el cual puede utilizarse, para someter a test de ensayo los compuestos de la fórmula I, es como sigue. Se procede a incubar las células de Ramos, a una densidad de $0,5 \times 10^7$ células / ml, en presencia de un compuesto de ensayo, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de 37 °C. Se procede, a continuación, a estimular las células, procediendo a la incubación con 10 µg /ml de IgM F(ab)₂ anti-humano, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, a una temperatura de 37 °C. Se procede, a continuación, a granular las células, y a su lisado, y se lleva a cabo un ensayo de proteínas, en el lisado claro. Se, procede, a continuación, a someter cantidades iguales de proteína, de cada muestra, a SDS-PAGE y transferencia de Western, bien ya sea con anticuerpo anti-fosfoBtk(Ttr223) (Cell Signaling Technology #3531; Epitomics, cat. #2207-1), o bien ya sea con anticuerpo fosfoBtk(Tyr551) (BD Transduction Labs #558034), para evaluar la autofosforilación de la Btk, o bien ya sea con anticuerpo anti-Btk (BD Transduction Labs #611116), para controlar las cantidades totales de Btk, en cada lisado.

Ejemplo 903 Ensayo de proliferación de células B

Un procedimiento generalizado para el ensayo celular estándar de proliferación de células B, el cual puede utilizarse para someter a test de ensayo los compuestos de la fórmula I, es como sigue. Se procede a purificar células B, procedentes del bazo, de ratones la raza Balb/c, de 8 – 16 semanas de edad, mediante la utilización de un equipo, a modo de “kit” de aislamiento de células B (Miltenyi Biotech, Cat # 130-090-862). Los compuestos de ensayo, se diluyen en 0,25 % DMSO, y éstos se incuban con $2,5 \times 10^5$ células B esplénicas de ratón, purificadas, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, previamente a la adición de 10 µg / ml de un anticuerpo IgM anti-ratón (Southern Biotechnology Associates Cat # 1022-01) en un volumen final de 100 µl. Después de 24 horas de incubación, se procede a añadir 1 µCi ³H-timidina y, las placas, se incuban durante un transcurso de tiempo adicional de 36 horas, previamente a la recolección, mediante la utilización del protocolo del fabricante, para el sistema del ensayo de captación de la SPA [³H] timidina (Amersham Biosciences # RPNQ 0130). La fluorescencia, basada en un ensayo de perlas de centelleo de SPA (ensayo de proximidad de centelleo – [de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a Scintillation proximity assay] -), se cuenta en una contador de microprobeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 904 T Ensayo de proliferación de células T

Un procedimiento generalizado para el ensayo celular estándar de proliferación de células T, el cual puede utilizarse para someter a test de ensayo los compuestos de la fórmula I, es como sigue: Se procede a purificar células T, procedentes del bazo, de ratones la raza Balb/c, de 8 – 16 semanas de edad, mediante la utilización de un equipo, a modo de “kit” de aislamiento de células T, del tipo “ Pan T cell isolation kit” (Miltenyi Biotech, Cat # 130-090-861). Los compuestos de ensayo, se diluyen en 0,25 % DMSO, y éstos se incuban con $2,5 \times 10^5$ células T esplénicas de ratón, purificadas, en un volumen final de 100 µl, en placas de fondo claro, plano, pre-recubiertas, durante un transcurso de tiempo de 90 minutos, a una temperatura de 37 °C, con 10 µg / ml de cada uno de los anticuerpos anti-CD3 (BD # 553057) y anti-CD28 (BD # 553294). Después de 24 horas de incubación, se procede a añadir 1 µCi ³H-timidina y, las placas, se incuban durante un transcurso de tiempo adicional de 36 horas, previamente a la recolección, mediante la utilización del protocolo del fabricante, para el sistema del ensayo de captación de la SPA [³H] timidina (Amersham Biosciences # RPNQ 0130). La fluorescencia, basada en un ensayo de perlas de centelleo de SPA (ensayo de proximidad de centelleo – [de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a Scintillation proximity assay] -), se cuenta en una contador de microprobeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 905 Ensayo de inhibición de CD86

Un procedimiento generalizado para el ensayo estándar para la inhibición de la actividad de las células B, el cual puede utilizarse para someter a test de ensayo los compuestos de la fórmula I, es como sigue: Se procede a purificar el total de los esplenocitos procedentes de los bazos de ratones de la raza Balb/c, de 8 – 16 semanas de edad, mediante la lisis de los glóbulos rojos (BD Farmingen #555899). Los compuestos de ensayo, se diluyen en 0,5 % DMSO, y éstos se incuban con $1,25 \times 10^5$ esplenocitos, en un volumen final de 200 µl de placas claras de fondo plano (Falcon 353072), durante un transcurso de tiempo de 60 minutos, a una temperatura de 37°C. Se procede, a continuación, a estimular las células, mediante la adición de 1,5 µg /ml de IgM (Jackson ImmunoResearch 115-006-020) y, a continuación, éstas se incuban, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, a una temperatura de 37°C, con un 5% de CO₂. Después de las 24 horas de incubación, las células, se transfieren a placa clara, de fondo cónico, de 96 pozos, y éstas se granulan mediante centrifugación, a 1200 x g x 5 minutos. Continuación, las células, se prebloquean mediante CD16/CD32 (BD Farmingen #553142), seguido de una triple tinción, con CD19-FITC (BD Farmingen #553785), CD86-PE (BD Farmingen #553692), y 7AAD (BD Farmingen #51-68981E). Las células, se clasifican en un analizador del tipo BD FACSCalibur, y éstas se protegen en la población de D19⁺/7AAD. Los niveles, de la expresión superficial de CD86, en la población protegida, se miden, comparándolos con la concentración del compuesto de ensayo.

Ejemplo 906 Ensayo de supervivencia de células B-ALL

A continuación, se describe un procedimiento para un estudio estándar de supervivencia celular de B-ALL (leucemia linfoblástica aguda de células B), mediante la utilización de una lectura XTT, para medir el número de células viables. Ese ensayo, puede utilizarse para someter a test de ensayo los compuestos de la Fórmula I, en cuanto a su capacidad de inhibir la supervivencia de las células de B-ALL, en el cultivo. Una línea de leucemia linfoblástica aguda, la cual puede utilizarse, es la consistente en la DUP-B15, una línea pre-ALL de células B, la cual se encuentra comercialmente disponible en el mercado, de procedencia de la ATCC.

Las células SUP-B15 pre-BALL, se depositan en placas múltiples de microtitulación de 96 pozos, en 100 µl de medio de Iscove + 20 % FBS, a una concentración de 5×10^5 células / ml. Se procede, a continuación, a añadir los compuestos, con una concentración final de 0,4 %vDMSO. Las células, se incuban a una temperatura de 37 °C, con 5 % CO₂, durante un transcurso de tiempo de hasta 3 días. Después de un transcurso de tiempo de 3 días, las células, se dividen en un valor de 1 : 3, colocándolas en placas frescas de 96 pozos, las cuales contienen el compuesto de ensayo, y éstas se dejan en cultivo, para que crezcan durante un transcurso de tiempo adicional de 3 días. Después de cada período de tiempo de 24 horas, se procede a añadir 50 µl de una solución de XTT, a una de las placas de replicado de 96 pozos, y se efectúan lecturas de absorbancia, a las 2 horas, a las 4 horas y a las 20, siguiendo las instrucciones del fabricante. Se procede, a continuación, a tomar la lectura, correspondiente a una lectura, tomada con un una OD para las células tratadas únicamente DMSO, en un rango línea del ensayo, (0,5 – 1,5), y se procede a medir, el porcentaje de células viables, en los pozos tratados con el compuesto, y a su comparación con las células tratadas únicamente con DMSO.

Ejemplo 907 Ensayo de sangre entera con CD69

Se procede a la obtención de sangre humana, de varios voluntarios, con las siguientes restricciones: Las personas voluntarias para efectuar el ensayo, deben encontrarse libres de fármacos, durante un transcurso de tiempo de 1 semana, y éstos deben ser no fumadores. Se recolecta sangre (aproximadamente 20 ml, para someter a test de ensayo a 8 compuestos), mediante venopunción, en tubos de la marca Vacutainer® (Becton, Dickinson y Co.) en heparina sódica.

Se procede a diluir los compuestos de la Fórmula I, a 10 mM, en DMSO, a un valor de 1 : 10, en 100 % DMSO y, a continuación, éstos se diluyen mediante diluciones en serie por triplicado, en 100 % DMSO, para una curva de respuesta de diez puntos. A continuación, los compuestos se diluyen adicionalmente a un valor de 1 : 10, en PBS, y a continuación, se procede a añadir un alícuoto de 5,5 µl de cada compuesto, por duplicado, a una placa de 96 pozos, de 2 ml; se añaden 5,5 µl de 10 % DMSO en PBS, como control, y pozos no estimulados. Se procede, a continuación, a añadir, a cada pozo, sangre entera humana – HWB (del inglés, Human whole blood) – (100 µl) -. Después de mezclar las placas, éstas se incuban a una temperatura de 37 °C, 5 % CO₂, 100 % de humedad, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. A continuación, se añade IgM anti-humano F(ab')₂ de cabra (10 µl de una solución de 500 µg / ml, 50 µg / ml final), a cada pozo (excepto a los pozos sin estímulo), mediante mezclado y, las placas, se incuban, durante un transcurso de tiempo adicional de 20 horas. Al final de incubación de 20 horas, se procede a incubar las muestras, con anticuerpos marcados con fluorescente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una temperatura de 37 °C, 5 % CO₂, 100 % de humedad. Se incluye un control inducido, no tinto (no teñidos) y tinciones individuales, para la compensación de ajustes y para los asentamientos del voltaje inicial. Se procede, a continuación, a lisar las muestras, con PharM Lyse™ (de la firma BD Biosciences Pharmingen), en concordancia con las instrucciones facilitadas por el fabricante. A continuación, se procede a transferir las muestras, a una placa de 96 pozos, apropiada para hacerla funcionar en el sistema de 96 pozos del tipo HTS, de la firma BD Biosciences de la clase “BD Biosciences HTS 96 well system” en la máquina LSRII. Los datos obtenidos y los valores medios de intensidad de fluorescencia, se obtienen mediante la utilización de un sistema de software informático, de la firma BD Biosciences, del tipo “BD Biosciences DIVA Software”. Los resultados, se analizan, inicialmente, mediante un sistema de software informático de análisis FACS (Flow Jo). Las concentraciones inhibitorias (IC₅₀, IC₇₀, IC₉₀, etc.), para los compuestos de ensayo, se definen como la concentración, la cual disminuye, por ejemplo, en un porcentaje del 50 %, el porcentaje positivo de las células CD69, las cuales son, así mismo, también, CD20 positivas, estimuladas mediante anti-IgM (media de 8 pozos de control, después de la substracción de la media de 8 pozos, para el (tras)fondo no estímulo (sin estímulo)). Los valores de IC₇₀, se calculan por mediación del sistema Prisma, versión 5, mediante la utilización de un ajuste de curva de regresión, no lineal, se muestran en las Tablas 1 y 2.

Ejemplo 908 Ensayo de Proliferación Celular in vitro.

La eficacia de los compuestos de la Fórmula I, se miden mediante un ensayo de proliferación celular, mediante el empleo del siguiente protocolo ((Mendoza et al (2002) Cancer Res. 62:5485-5488). El ensayo luminiscente de viabilidad celular CellTiter-Glo® (CellTiter-Glo® Luminascent Cell Viability Assay), incluyendo a los reactivos y protocolos, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado (Promega Corp., Madison, WI, Technical Bulletin (Boletín técnico) TB288). El ensayo, evalúa la capacidad de los compuestos, para penetrar en las células, y para inhibir la proliferación celular. El principio del ensayo, se basa en la determinación del número de células

viables presentes, mediante la cuantificación de la ATP presente en un ensayo homogéneo, en donde, la adición de reactivo Cell-Titer Glo, tiene como resultado la lisis celular, y la generación de una señal luminiscente, a través de la reacción de luciferasa. La señal luminiscente, es proporcional a la cantidad de ATP presente.

- 5 Se procede a introducir líneas celulares de linfoma células B (BJAB, SUDHL-4, TMD8, OCI-Ly10, OCI-Ly3, WSU-DLCL2), en una placa de 384 pozos, en medio de cultivo normal, y se procede a introducir, en cada pozo, inhibidores de BTK diluidos en serie, ó DMSO solo. La viabilidad celular, se evalúa, después de un transcurso de tiempo de 96 horas de incubación, mediante CellTiter-Glo® (Promega). Los datos, pueden presentarse como viabilidad celular relativa, en células tratadas con inhibidor de BTK, con relación a las células de control tratadas con DMSO. Los puntos de datos, son la media de 4 replicados en cada nivel de dosificación. Las barras de error, representan la SD (desviación estándar) de la media.

15 Procedimiento: Día1 – Placas de células de siembra (Placas de TC, micro claras de 384 pozos negros, de fondo claro, provistas de tapa, de la firma Falcon #353962), Células de cosecha, Células de siembra, a una tasa de 100 células por 54 µl por pozo, en Placas de células de 384 pozos, para ensayos de 3 días. Medio de cultivo celular: RPMI ó DMEM con alto contenido de glucosa, 10 % de suero bovino fetal, 2mM L-Glutamina, P / S. Incubado O / N a una temperatura de 37 °C, 5% CO₂.

20 Día 2 – Adición de fármaco a las células, dilución de los compuestos, placas de DMSO (serial 1 : 2, para 9 puntos). Adición de 20 µl de compuestos, a 1 mM en la segunda columna de una placa de 96 pozos. Se realizan 1 : 2 series, a través de la placa (10 µl + 20 µl 100% DMSO), para un total de 9 puntos, mediante la utilización de Precisión. Placas del medio, placas de polipropileno de fondo cónico, de 96 pozos, de la firma Nunc (cat.# 249946) (dilución, 1 : 50). Adición de 147 µl de medio, al interior de todos los pozos. Transferencia de 3 µl de DMSO + compuesto procedente de cada pozo, en la placa de DMSO. A cada pozo correspondiente, en la placa del medio, mediante la utilización de Rapidplate.

Adición de fármacos a las células, Placa de Células (dilución, 1 :10). Adición de 6 µl de medio + compuesto, directamente a las células. (54 µl de medio, ya en las células). Incubación durante un transcurso de tiempo de 3 días, a una temperatura de 37 °C, 5 % CO₂, en un incubador, el cual no se abrirá de una forma frecuente.

30 Día 5 – Desarrollo de las placas, Derretir el Tampón de titulación de las células, del tipo “Cell Titer Glo Buffer”. Retirar las placas de células de la temperatura de 37°C y equilibrar a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 30 minutos. Añadir el Tampón de titulación de células del tipo “Cell Titer Glo Buffer” (Promega cat. # G7572), a cada pozo de células. Emplazar en el vibrador-agitador de placa, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 30 minutos. Leer la luminiscencia en el lector de placas del tipo “Analyst HT Plate Reader” (medio segundo por pozo).

40 Ensayos de viabilidad celular y ensayos de combinación. Se procede a sembrar las células, a razón de 1000 – 2000 células / pozo, en placas de 384 pozos, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. En el día dos, se realizan nueve series de diluciones 1 : 2 de los compuestos, en DMSO, en una placa de 96 pozos. Se procede, a continuación, a diluir adicionalmente los compuestos, en medio de cultivo, mediante la utilización de un robot del tipo Papiidplate (Zimark Corp., Hopkinton, MA). Los compuestos diluidos, se añaden, a continuación, a pozos cuadruplicados, en placas de células de 384 pozos, y se procede a la incubación, a una temperatura de 37 °C, durante un transcurso de tiempo de 5 % CO₂. Después de un transcurso de tiempo de 4 días, se procede a medir el número de células viables, mediante luminiscencia, mediante la utilización de un reactivo de tipo Cell-Titer Glo (Promega), en concordancia con las instrucciones del fabricante, y se leen en un lector del tipo Wallac Multilabel Reader (PerkinElmer, Foster City). Los valores de EC₅₀, se calculan mediante la utilización de sistema de software informático, del tipo “Prism® 4,0 software” (GrafPad, San Diego). Los compuestos de la fórmula I, y los agentes quimioterapéuticos, se añaden, de una forma simultánea, o de una forma separada por un transcurso de tiempo de 4 horas (una después de la otra), en todos los ensayos.

Un ensayo ejemplar adicional de la proliferación celular in vitro, incluye las siguientes etapas:

- 55 1. Se procede a depositar un alícuoto de 100 µl de cultivo de células, el cual contiene aproximadamente 10⁴ células en medio, en cada uno de los de los pozos de la placa provista de un emparedado opaco.
2. Se preparan lo pozos de control, los cuales contienen medio y sin células.
3. Se procede a añadir el compuesto, a los pozos experimentales, y éstos se incuban, durante un transcurso de tiempo de 3 – 5 días.
- 60 4. Las placas, se equilibran, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 30 minutos.
- 65 5. Se procede a añadir, un volumen del reactivo del tipo “Cell-Titer Glo Reagen”, igual al volumen del medio de cultivo de células, presentes en cada pozo.

6. Los contenidos, se mezclan, durante un transcurso de tiempo 2 minutos, en un mezclador – vibrador orbital, para inducir la lisis celular.

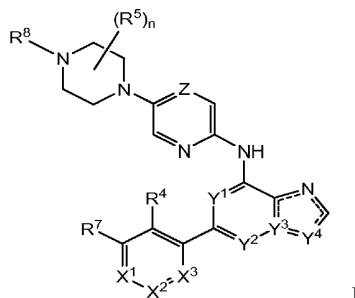
5 7. La placa, se incuba, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, para estabilizar la señal luminiscente.

8. Se procede a registrar la luminiscencia, y ésta se reporta en gráficos, como unidades RLU – unidades de luminiscencia relativa (RLU, del inglés, relative luminiscence units).

10

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto, seleccionado de entre la Fórmula I:



o estereómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de éstos, en donde, la línea continua / discontinua ———, indica un enlace individual o doble;

X^1 , es CR^1 ó N;
 X^2 , es CR^2 ó N;
 X^3 , es CR^3 ó N;
 en donde, ninguna, una, ó dos de entre las X^1 , X^2 y X^3 , son N;

Y^1 e Y^2 , se seleccionan, de una forma independiente, entre CH y N;
 Y^3 , es C ó N;
 Y^4 , es CR^6 , N ó NH;
 en donde, una, ó dos de entre las Y^1 , Y^2 , Y^3 , e Y^4 , son N;

R^1 , R^2 y R^3 , se seleccionan, de una forma independiente, de entre H, F, Cl, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, y alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con F, Cl, CN, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, y $-OCH_2CH_2OH$;

R^4 , se selecciona de entre H, F, Cl, CN, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(CF_3)OH$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CF_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 1-hidroxíciclopropilo, imidazolilo, pirazolilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, oxetan-3-ilo, y azetidin-1-ilo;

R^5 , se selecciona de entre $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$, y $-CH_2CH_2OH$;

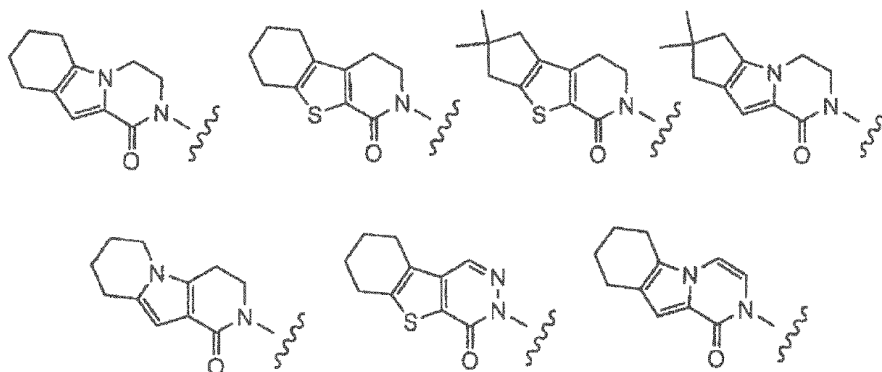
ó dos grupos R^5 , forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3, 4, 5, ó 6-miembros;

ó un grupo R^5 y un grupo R^8 , forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3, 4, 5, ó 6-miembros;

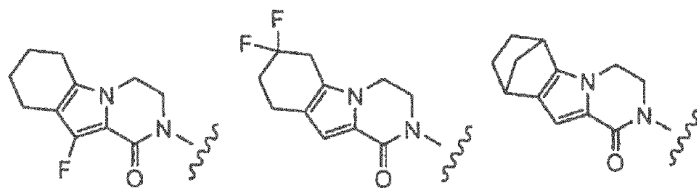
n, es 0, 1, 2, 3, ó 4;

R^6 , se selecciona de entre H, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, y $-OCH_2CH_2OH$;

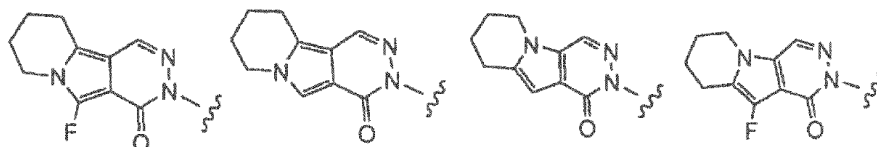
R^7 , se selecciona de entre las estructuras:



5

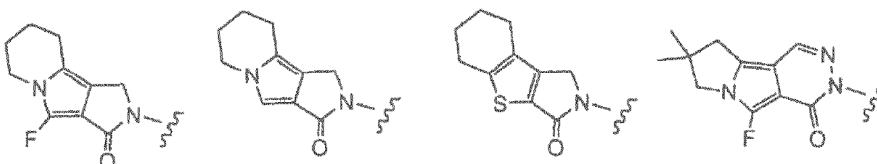


10



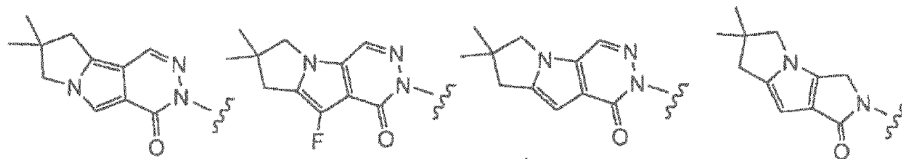
15

20

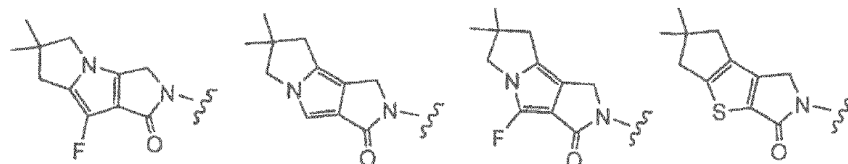


25

30



35



40

en donde, la línea ondulada, indica el sitio de unión;

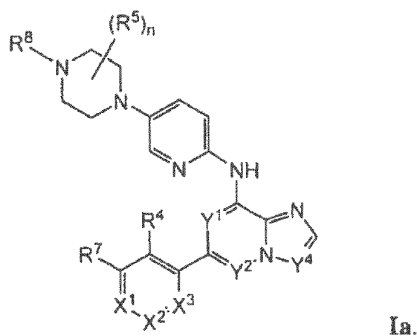
R^8 , se selecciona de entre H, $-CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, ciclopropilo, azetidin-3-ilo, oxetan-3-ilo, y morfolin-4-ilo;

45

Z, es CR^9 ó N; en donde, R^9 , se selecciona de entre H, F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, y $-OCH_2CH_2OH$.

2.- El compuesto de la reivindicación 1, el cual tiene la estructura de la fórmula **Ia**:

50



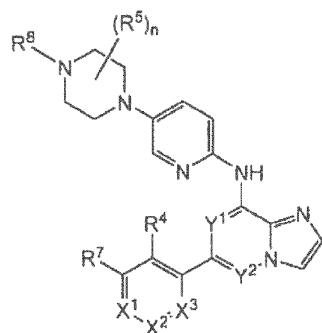
55

60

Ia.

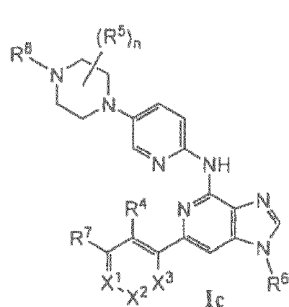
3.- El compuesto de la reivindicación 2, el cual tiene la estructura de la fórmula **Ib**:

65

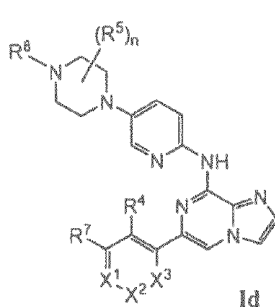


Ib.

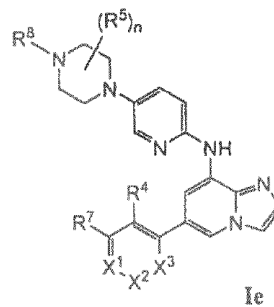
4.- El compuesto de la reivindicación 1, el cual se selecciona de entre las fórmulas Ic – Ih, las cuales tienen las siguientes estructuras:



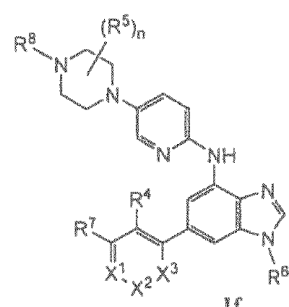
Ic



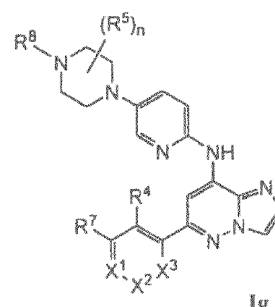
Id



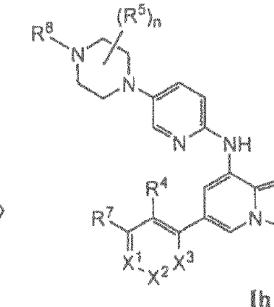
Ie



If



Ig



Ih

5.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, X^1 , es N, X^2 , es CR^2 , y X^3 , es CR^3 .

6.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, X^1 , es CR^1 , X^2 , es N, y X^3 , es CR^3 .

7.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, X^1 , es CR^1 , X^2 , es CR^2 , y X^3 , es N.

8.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde: X^1 y X^3 , son N, X^1 y X^2 , son N, ó X^2 y X^3 , son N.

9.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, R^4 , es $-CH_2OH$.

10.- El compuesto de la reivindicación 4, en donde, X^2 , es CR^2 , y R^2 , es F.

11.- El compuesto de la reivindicación 5, en donde, X^1 , y X^3 , son CH.

12.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, Y^4 , es CR^6 , y R^6 , es CH_3 .

13. El compuesto de la reivindicación 1, el cual se selecciona de entre el grupo consistente en:

2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona

2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona

5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-((8-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il))fenil]-8-tia-5-azatriciclo-[7,4,0,02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona

5 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona

2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona

10 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona

15 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona

2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona

20 2-(5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(3-metil-7-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-3H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona

10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6,4,0,02,6]dodeca-2(6),7-dien-9-ona

25 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil]-8-tia-5-azatriciclo-[7,4,0,02,7]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona

30 5-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil]-8-tia-4,5-diazatriciclo-[7,4,0,02,7]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona

10-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6,4,0,02,6]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona

35 2-(3-(hidroximetil)-4-(8-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona y

(S)-2-(3-(hidroximetil)-4-(8-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona.

40 14.- El compuesto de la reivindicación 1, el cual se selecciona de entre el grupo consistente en:

2-[5-fluoro-2-(hidroximetil)-3-[7-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-3H-benzimidazol-5-il]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona

45 2-[3-(hidroximetil)-4-[7-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-3H-benzimidazol-5-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona

50 2-[3-(hidroximetil)-4-[8-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona y

2-[3-(hidroximetil)-4-[8-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona.

55 15.- Una composición farmacéutica, la cual se encuentra compuesta por un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y un portador o soporte, un glidante o agente de deslizamiento, un diluyente o un excipiente, farmacéuticamente aceptables.

60 16.- La composición farmacéutica, según la reivindicación 15, la cual comprende, de una forma adicional, un agente terapéutico.

17.- Un procedimiento para la elaboración de una composición farmacéutica, el cual comprende el combinar un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, con un portador o soporte farmacéuticamente aceptable.

65

18.- Un equipo, a modo de "kit", para el tratamiento de una condición mediatizada por una tirosina quinasa de Bruton, el cual comprende:

- a) Una primera composición farmacéutica de la reivindicación 1; e
- b) Instrucciones para su uso.

19.- La composición farmacéutica de la reivindicación 1, para su uso como un medicamento, en el tratamiento de un enfermedad o desorden, seleccionados de entre los trastornos inmunes, el cáncer, la enfermedad cardiovascular, una infección vírica, una inflamación, desórdenes en la función del metabolismo / endocrina, y desórdenes neurológicos, y mediatizada por la tirosina quinasa de Bruton.

20.- La composición farmacéutica, para su uso según la reivindicación 19, en donde, la enfermedad o desorden, es un desorden inmune.

21.- La composición farmacéutica, para su uso según la reivindicación 19, en donde, la enfermedad o desorden, es la artritis reumatoidea.

22.- La composición farmacéutica, para su uso según la reivindicación 19, en donde, la enfermedad o desorden, es la inflamación sistémica y local, la artritis, la inflamación relacionada con la supresión inmune, el rechazo de trasplantes de órganos, las alergias, la colitis ulcerante, la enfermedad de Crohn, la dermatitis, el asma, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjörgen, la esclerosis múltiple, la esclerodermia / esclerosis sistémica, la púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), los anticuerpos citoplásmicos de neutrófilos (ANCA), la vasculitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), la psoriasis.

23.- La composición farmacéutica, para su uso según la reivindicación 19, en donde, la enfermedad o desorden, es el cáncer, seleccionado de entre el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el cáncer de cérvix, el cáncer de próstata, el cáncer de testículos, el cáncer del tracto genitourinario, el cáncer de esófago, el cáncer de laringe, el glioblastoma, el neuroblastoma, el cáncer de estómago, el cáncer de la piel, el queratocantoma, el cáncer de pulmón, el carcinoma epidermoide, el carcinoma de células grandes, el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), el carcinoma de células pequeñas, el adenocarcinoma de pulmón, el cáncer de huesos, el cáncer de colon, el adenoma, el cáncer de páncreas, el adenocarcinoma, el cáncer de tiroides, el carcinoma folicular, el carcinoma indiferenciado, el carcinoma papilar, el seminoma, el melanoma, el sarcoma, el carcinoma de vejiga, el carcinoma de hígado y de los pasos biliares, el carcinoma de riñón, el cáncer de páncreas, el cáncer de mieloides, el linfoma, el cáncer de las células pilosas, el cáncer de la cavidad bucal, el cáncer nasofaríngeo, el cáncer de faringe, el cáncer de labios, el cáncer de la lengua, el cáncer de boca, el cáncer del intestino delgado, el cáncer de colon – recto (cáncer colorrectal), el cáncer del intestino grueso, el cáncer de recto, el cáncer del cerebro y el cáncer del sistema nervioso central, el cáncer de Hodgkin, la leucemia, el cáncer de los bronquios, el cáncer de tiroides, el cáncer de hígado y del conducto biliar; el cáncer hepatobiliar, el cáncer gástrico, el glioma / glioblastoma, el cáncer endometrial, el melanoma, el cáncer de riñón y de la pelvis renal, el cáncer de la vejiga urinaria, el cáncer del cuerpo uterino, el cáncer de cérvix uterino, el mieloma múltiple, la leucemia mielógena aguda, la leucemia mielógena crónica, la leucemia linfocítica, la leucemia linfocítica crónica (CLL), la leucemia mieloide, el cáncer de la cavidad oral y de la faringe, el linfoma no de Hodgkin, el melanoma, y el adenoma vellosa de colon.

24.- La composición farmacéutica, para su uso según la reivindicación 19, la cual comprende, de una forma adicional, la administración de un agente terapéutico, seleccionado de entre un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un agente quimioterapéutico, un mejorador de la apoptosis, un factor neurotrópico, un agente para tratar la enfermedad cardiovascular, un agente para tratar las enfermedades hepáticas, un agente antivírico, un agente para tratar los desórdenes o trastornos de la sangre, un agente para tratar la diabetes, y un agente para tratar los trastornos o desórdenes de inmunosuficiencia.

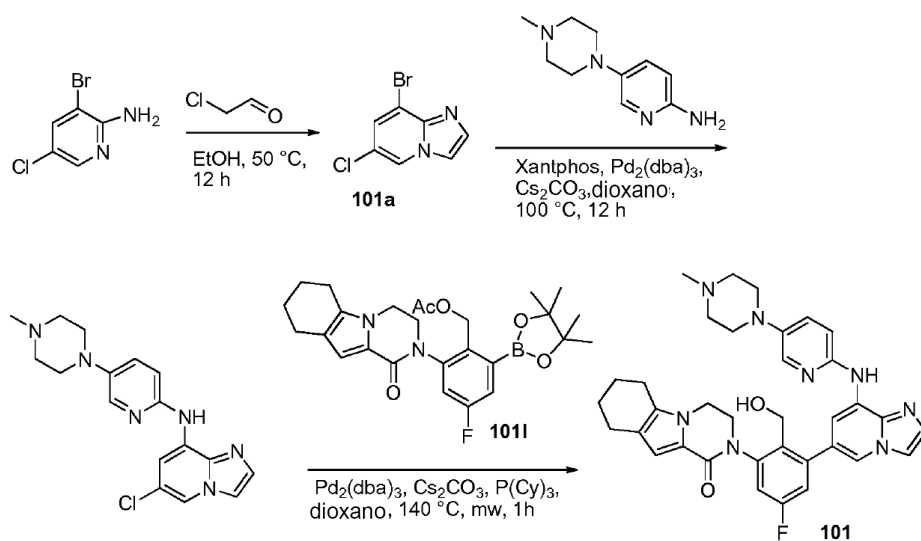


Figura 1a

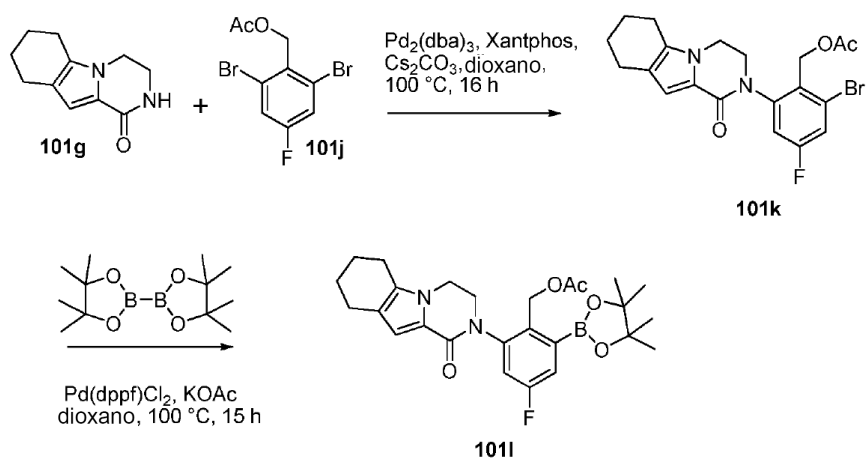


Figura 1b

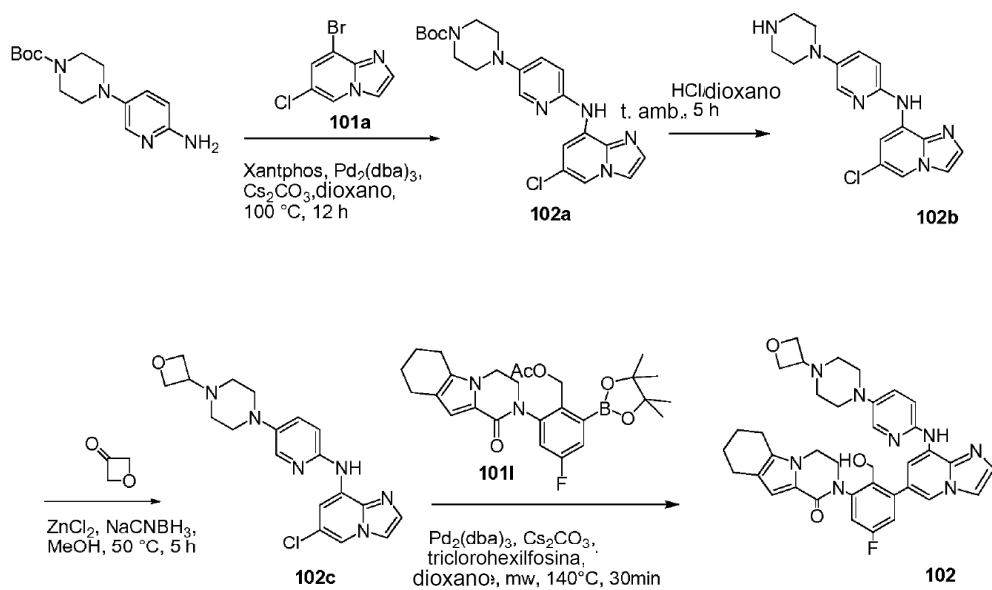


Figura 2

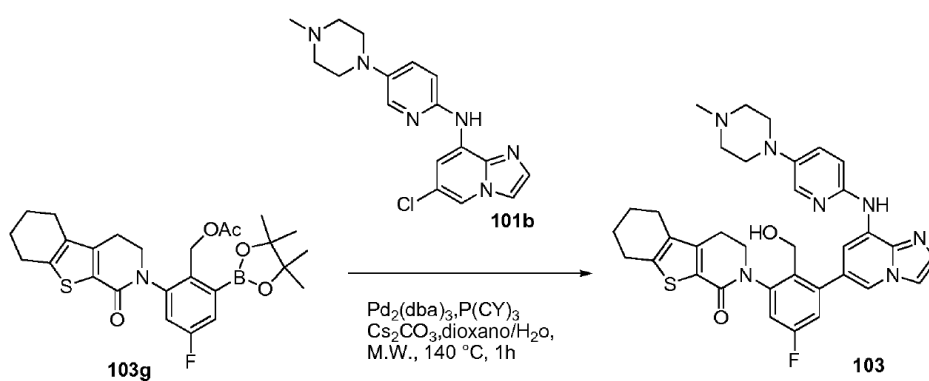


Figura 3

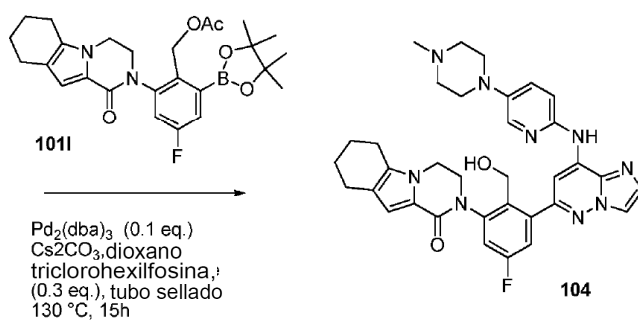
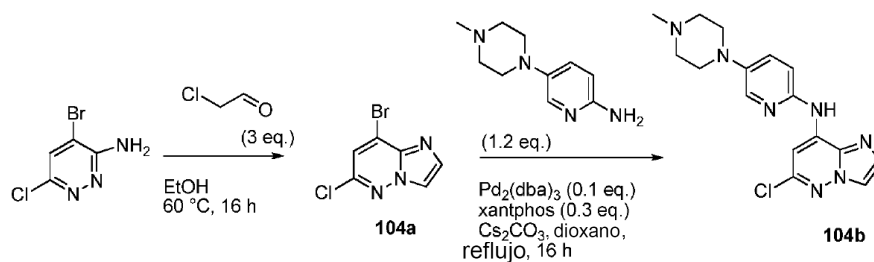


Figura 4

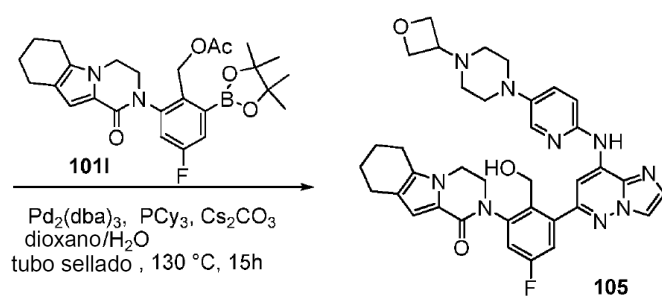
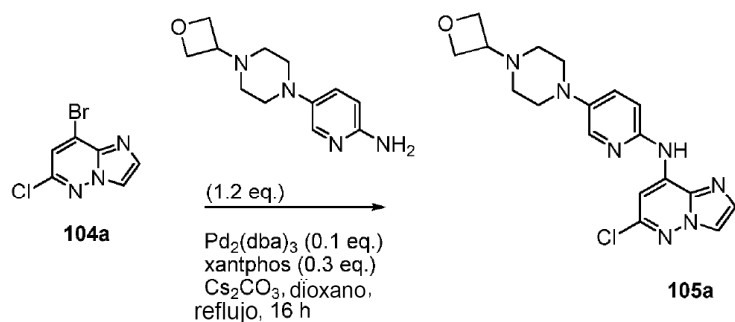


Figura 5

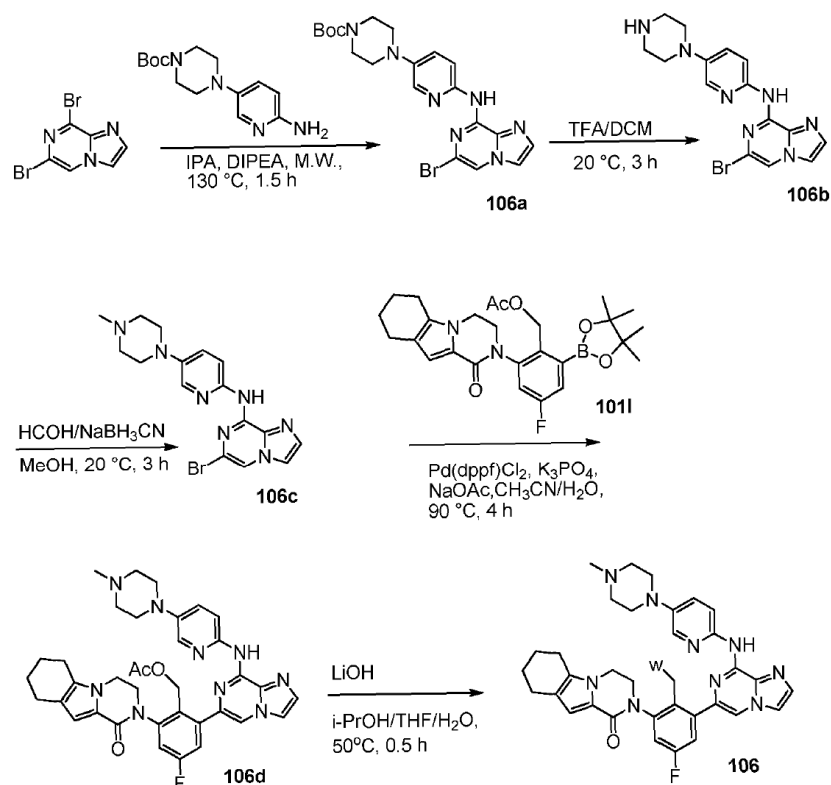


Figura : 6

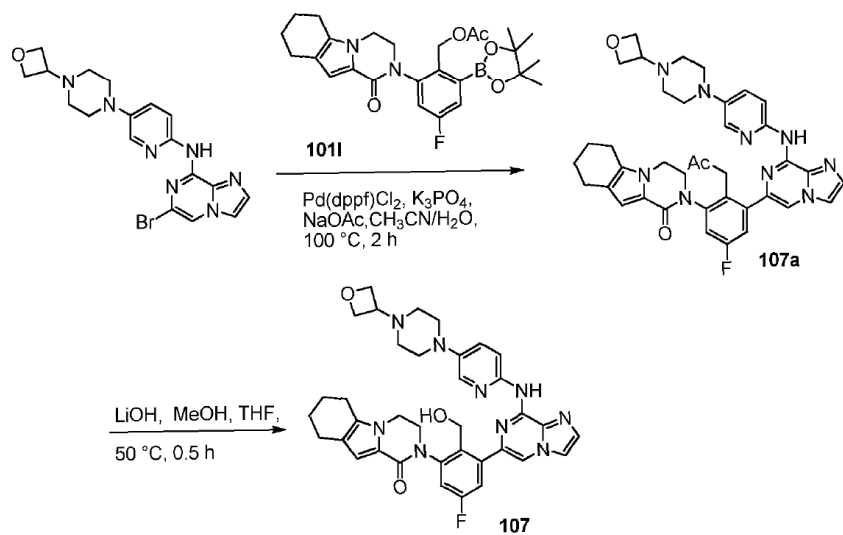


Figura 7



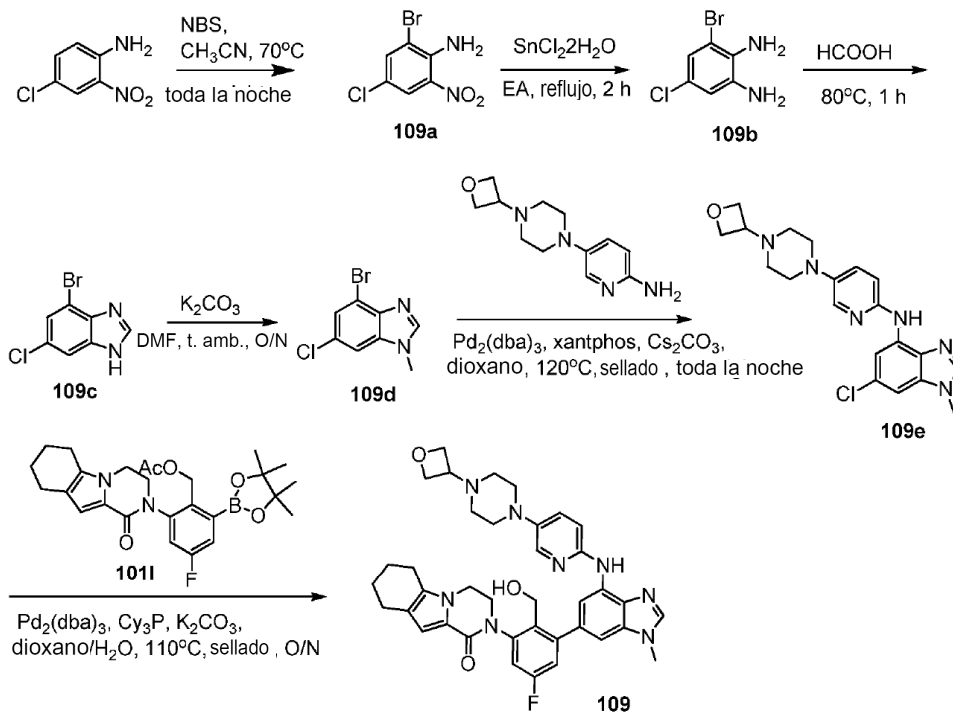


Figura 9

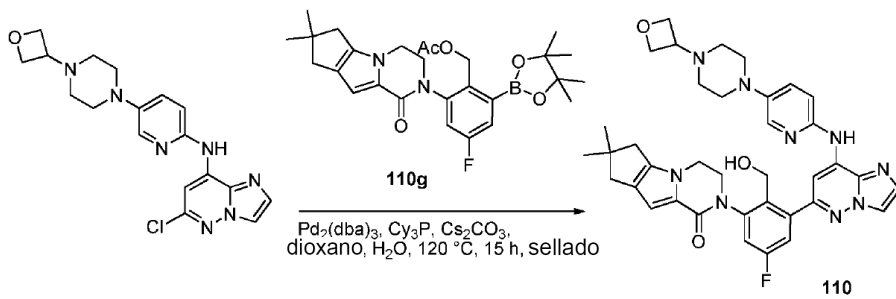


Figura 10

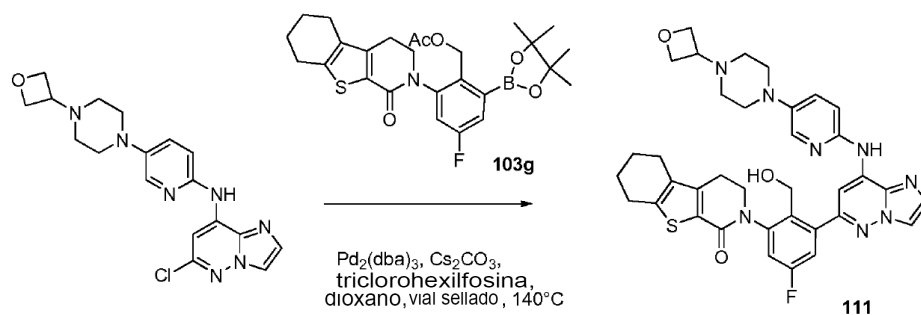


Figura 11

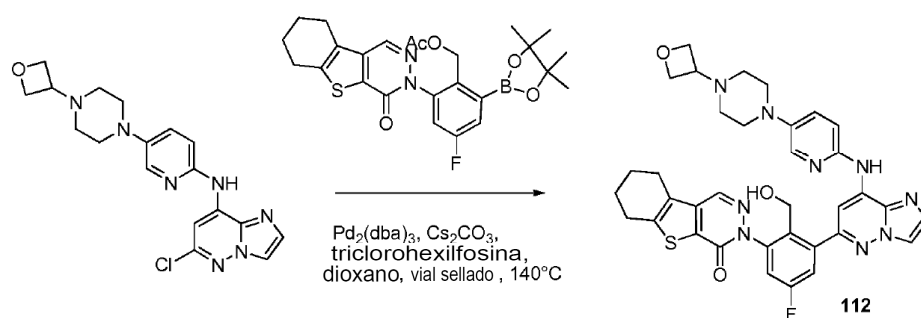


Figura 12

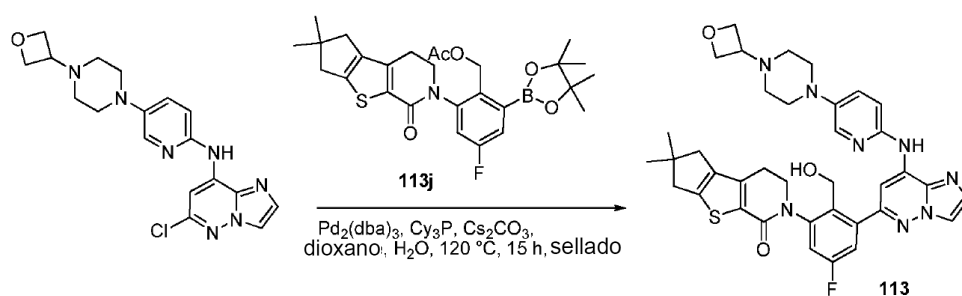


Figura 13

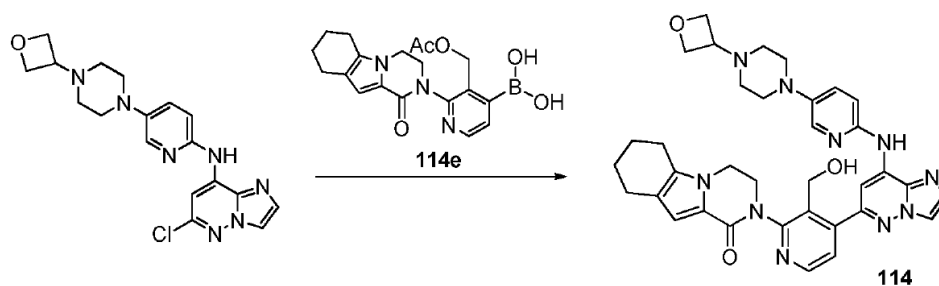


Figura 14